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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

10 /2021

■ Семащенко К.С., Васильева Е.В., Молокова Н.Н., Житкова О.Ю., Субботина Т.Н. Исследование уровней прокальцитонина и лактата в сыворотке крови у женщин с преэклампсией

■ Баринов С.В., Лазарева О.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабарня Л.Л., Чуловский Ю.И., Грицюк М.Н. К вопросу о выполнении органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите после операции кесарева сечения

■ Бурменская О.В., Назарова Н.М., Сычева Е.Г., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Применение молекулярно-генетических методов для диагностики и прогноза развития дисплазии тяжелой степени и рака шейки матки

Scientific and practical journal

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

(Moscow)

■ Semashchenko K.S, Vasilyeva E.V., Molokova N.N., Zhitkova O.Yu., Subbotina T.N. Study of serum procalcitonin and lactate levels in women with preeclampsia

■ Barinov S.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Tirskaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Leont'eva N.N., Shkabarnya L.L., Chulovsky Yu.I., Gritsyuk M.N. Organ-sparing surgery for postpartum endometritis after cesarean section

■ Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Cysheva E.G., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Application of molecular genetic methods for the diagnosis and prediction of severe dysplasia and cervical cancer

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

10 /2021

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

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.

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 22.10.2021

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

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

10 /2021

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

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

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 22.10.2021

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
IIP282 – 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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Нефтерева А.А., Сакало В.А., Гладкова К.А., Костюков К.В., Ходжаева З.С. Возможные молекулярно-биологические механизмы формирования синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной беременности

Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности

Марянян А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В. Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде

Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Орехов Р.Е. Индивидуализированный подход в терапии боли, ассоциированной с эндометриозом

Вишнякова П.А., Капрулевич Е.А., Кириллова А.О., Ананьев В.В., Наумов А.Ю., Фатхудинов Т.Х. Применение алгоритмов машинного обучения в патоморфологии и вспомогательных репродуктивных технологиях

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Борис Д.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Щеголев А.И., Синицина В.А., Садекова А.А., Красный А.М. Особенности изменения клеток моноцитарно-макрофагального звена в плаценте при преэклампсии

Жамбалова Б.А., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А., Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Теселкин Ю.О. Продукция активных форм кислорода лейкоцитами, стимулированными зимозаном и липополисахаридом, у женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках гестации

Семашенко К.С., Васильева Е.В., Молокова Н.Н., Житкова О.Ю., Субботина Т.Н. Исследование уровней прокальцитонина и лактата в сыворотке крови у женщин с преэклампсией

Даценко Н.С., Волчек А.В., Якимова А.В., Поздняков И.М., Агеева Т.А., Маринкин И.О., Айдагулова С.В. Особенности формирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с высоким индексом массы тела без гестационного диабета

Баринов С.В., Лазарева О.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабария Л.Л., Чуловский Ю.И., Грицюк М.Н. К вопросу о выполнении органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите после операции кесарева сечения

Бурменская О.В., Назарова Н.М., Сычева Е.Г., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Применение молекулярно-генетических методов для диагностики и прогноза развития дисплазии тяжелой степени и рака шейки матки

Короткова Т.Д., Кречетова Л.В., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Ванько Л.В., Адамян Л.В. Фенотипическая характеристика субпопуляций клеток врожденного иммунитета в периферической крови женщин с эндометриозом до и после хирургического лечения

Чернуха Г.Е., Мирошина Е.Д., Кузнецов С.Ю., Иванов И.А. Индекс массы тела, композиционный состав тела и метаболический профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников

Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Ненашева О.Ю., Щекотова А.П., Спирина А.Б. Оценка инфицированности высококанцерогенными типами вируса папилломы человека по данным скрининга

CONTENTS

REVIEWS

5 **Neftereva A.A., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Kostyukov K.V., Khodzhaeva Z.S.** Possible molecular and biological mechanisms for the development of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy

14 **Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G.** Long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy

21 **Marianian A.Yu., Kalkova A.N., Akudovich N.V.** Influence of alcohol consumption on the bioelement status of pregnant women in the prenatal period

31 **Radzinsky V.E., Orazov M.R., Orekhov R.E.** Treatment of endometriosis-associated pain: an individualized approach

38 **Vishnyakova P.A., Kaprulevich E.A., Kirillova A.O., Ananiev V.V., Naumov A.Yu., Fatkhudinov T.Kh.** Application of machine learning algorithms in morphopathology and in assisted reproductive technologies

ORIGINAL ARTICLES

48 **Boris D.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Shchegolev A.I., Sinitsyna V.A., Sadekova A.A., Krasnyi A.M.** Features of changes in the monocyte-macrophage cells in the placenta during preeclampsia

55 **Zhambalova B.A., Osipov A.N., Vladimirov Yu.A., Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Teselkin Yu.O.** Production of reactive oxygen species by leukocytes stimulated with zymosan and lipopolysaccharide in women with miscarriage in early pregnancy

61 **Semashchenko K.S, Vasilyeva E.V., Molokova N.N., Zhitkova O. Yu., Subbotina T.N.** Study of serum procalcitonin and lactate levels in women with preeclampsia

68 **Datsenko N.S., Volchek A.V., Yakimova A.V., Pozdnyakov I.M., Ageeva T.A., Marinkin I.O., Aidagulova S.V.** Placental insufficiency in pregnant women with high body mass index and without gestational diabetes

76 **Barinov S.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Tirskaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Leont'eva N.N., Shkabarnya L.L., Chulovsky Yu.I., Gritsyuk M.N.** Organ-sparing surgery for postpartum endometritis after cesarean section

85 **Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Cysheva E.G., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T.** Application of molecular genetic methods for the diagnosis and prediction of severe dysplasia and cervical cancer

93 **Korotkova T.D., Krechetova L.V., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Vanko L.V., Adamyan L.V.** Phenotypic characterization of peripheral blood innate immune cell subpopulations in women with endometriosis before and after surgery

103 **Chernukha G.E., Miroshina E.D., Kuznetsov S.Yu., Ivanov I.A.** Body mass index, body composition, and metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome

112 **Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Nenasheva O.Yu., Shchekotova A.P., Spirina A.B.** Evaluation of contamination with high-risk human papillomavirus types according to the screening results

Шатунова Е.П., Федорина Т.А., Линева О.И., Кузнецова Л.В. Клинические и патоморфологические особенности у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки 118

Шилова Н.В., Скорик Е.О., Чепурная А.И., Ермакова А.Д., Воскобоева Е.Ю., Яманди Т.А., Краснопольская К.В. Цитогенетический анализ абортивного материала женщин с неразвивающейся беременностью 126

Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Албегова М.Б., Киртбая А.Р., Филиппова Е.А. Неонатальные судороги у глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: распространенность и трансформация в структурную эпилепсию 134

ОБМЕН ОПЫТОМ

Пономарева Ю.Н., Логинова Е.А., Н.А. Семенцова Н.А. Робот-ассистированная коррекция несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения 143

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Черепенко О.В., Мартыненко П.Г., Воеводин С.М., Кузин В.Ф. Возможности использования отечественного малогабаритного фетального анализатора АДМП-02 в условиях различных учреждений акушерской помощи 153

Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В., Хлестова Г.В., Марчук Н.П., Припутневич Т.В. Безопасный способ снятия медицинских перчаток для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи 158

Молдасарина Р.С., Манабаева Г.К., Акылжанова Ж.Е., Рашидова А.М. Дефицит витамина D в патогенезе аденомиоза у женщин репродуктивного возраста 165

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Клиническое наблюдение течения беременности и родов у пациентки с хронической демиелинизирующей полинейропатией, менингиомой лобной доли головного мозга и единственной почкой 170

Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Лечение рака молочной железы на фоне беременности 174

Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Михайлова С.А., Александров Д.И., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда 179

Иванова Н.А., Колосова Т.А., Ляшенко М.А. Бессимптомный перекрут матки при беременности 187

Женщины в элегантном возрасте: жизнь продолжается! 191

ЮБИЛЕЙ

К юбилею В.Н. Серова 194

Shatunova E.P., Fedorina T.A., Lineva O.I., Kuznetsova L.V. Clinical and pathomorphological characteristics of patients with purulent inflammation of the uterine appendages

Shilova N.V., Skorik E.O., Chepurnaya A.I., Ermakova A.D., Voskoboeva E.Yu., Yamandi T.A., Krasnopolskaya K.V. Cytogenetic analysis of abortion material from women with missed miscarriages

Suvorov I.A., Amirkhanova D.Yu., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N., Albegova M.B., Kirtbaya A.R., Filippova E.A. Neonatal seizures in extremely preterm infants with very and extremely low birth weight: prevalence and transformation into structural epilepsy

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Ponomareva Yu.N., Loginova E.A., Sementsova N.A. Robot-assisted correction of incompetent uterine scar after cesarean section

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Cherepenko O.V., Martynenko P.G., Voevodin S.M., Kuzin V.F. Potential use of the Russian small-sized fetal analyzer ADMP-02 in the conditions of various obstetric care facilities

Khamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V., Khlestova G.V., Marchuk N.P., Priputnevich T.V. A way to safely remove medical gloves for the prevention of healthcare-associated infections

Moldassarina R.S., Manabayeva G.K., Akylzhanova Z.Ye., Rashidova A.M. Vitamin D deficiency in the pathogenesis of adenomyosis in reproductive-aged women

CLINICAL NOTES

Yupatov E.Yu., Filyushina A.V. A clinical case of the course of pregnancy and childbirth in a female patient with chronic demyelinating polyneuropathy, frontal lobe meningioma, and single kidney

Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Kaprin A.D. Treatment for breast cancer during pregnancy

Voropaeva E.E., Ishchenko L.S., Mikhailova S.A., Aleksandrov D.I., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction

Ivanova N.A., Kolosova T.A., Lyashenko M.A. Asymptomatic uterine torsion during pregnancy

Women at an elegant age: life goes on!

ANNIVERSARY

To the anniversary of V.N. Serov

ОБЗОРЫ

А.А. НЕФТЕРЕВА, В.А. САКАЛО, К.А. ГЛАДКОВА, К.В. КОСТЮКОВ, З.С. ХОДЖАЕВА

ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Задержка роста плода – ключевая проблема современного акушерства, которая сопровождается высокой перинатальной смертностью и заболеваемостью. Синдром селективной задержки роста плода – осложнение монохориального многоплодия, возникающее в 10–15% случаев и значимо повышающее вероятность антенатальной гибели одного из плодов, а также развитие тяжелых неврологических осложнений новорожденных. При многоплодной беременности перинатальные риски значительно выше, чем при одноплодной. Наиболее проблемной является беременность при монохориальном типе плацентации, на долю которой приходится до 60% всех осложнений, при этом вероятность гибели второго плода и развития неврологических осложнений у новорожденного в 3 раза выше по сравнению с таковой при дихориальном типе многоплодия. В работе проведены поиск и анализ данных мировой литературы, посвященной исследованию ключевых детерминант развития синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности. Детально проанализированы современные фундаментальные аспекты патогенеза данного процесса. Представлены возможности изучения ангио и васкулогенеза монохориальной плаценты, эпигенетических факторов в качестве предикции на доклиническом этапе селективной задержки роста плода.

Заключение: *Синдром селективной задержки роста плода является серьезным осложнением монохориальной беременности, поскольку связан не только с антенатальной гибелью плода с малой массой, но снижением качества жизни вплоть до инвалидности с детства выжившего близнеца. Необходимо проведение дальнейших исследований для выработки оптимальной тактики ведения беременных, а также прогнозирующие состояние плодов после рождения.*

Ключевые слова: *монохориальная беременность, синдром селективной задержки роста плода, ангиогенные факторы, эпигенетические факторы, химеризм.*

Вклад авторов: Нефтерева А.А., Ходжаева З.С. – выбор темы исследования; Нефтерева А.А., Сакало В.А., Гладкова К.А., Костюков К.В. – поиск литературных данных; Нефтерева А.А., Сакало В.А. – написание рукописи статьи; Ходжаева З.С., Гладкова К.А. – написание и редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания № 21-А21, № гос. регистрации 121040600434-3.

Для цитирования: Нефтерева А.А., Сакало В.А, Гладкова К.А., Костюков К.В., Ходжаева З.С. Возможные молекулярно-биологические механизмы формирования синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 5-12
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.5-12

A.A. NEFTEREVA, V.A. SAKALO, K.A. GLADKOVA, K.V. KOSTYUKOV, Z.S. KHODZHAEVA

POSSIBLE MOLECULAR AND BIOLOGICAL MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF SELECTIVE FETAL GROWTH RESTRICTION IN MONOCHORIONIC TWIN PREGNANCY

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

Fetal growth restriction is a key problem of modern obstetrics, which is accompanied by high perinatal mortality and morbidity rates. Selective fetal growth restriction is a monochorionic twin pregnancy complication that occurs in 10–15% of cases and significantly increases the probability of antenatal death of one of the fetuses, as well as the development of severe neurological complications in the newborn. The perinatal risks are significantly higher in twin pregnancies than those in singlet pregnancies. The most problem pregnancy is that with monochorionic placentation, which accounts for up to 60% of all complications, while the risk of death of the other fetus and the development of neurological complications in the newborn is 3 times higher than that with a dichorionic twin pregnancy. The paper searches and analyzes the data available in the world literature on studies of the key

determinants of the development of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy. The current fundamental aspects of the pathogenesis of this process are analyzed in detail. The paper presents the possibilities of studying angiogenesis and vasculogenesis of the monochorial placenta and epigenetic factors as a predictor at the preclinical stage of selective fetal growth restriction.

Conclusion: *Selective fetal growth restriction is a serious complication of monochorionic twin pregnancy, since it is associated not only with the antenatal death of a low-weight fetus, but also with a decrease in the quality of life up to childhood disability of the surviving twin. It is necessary to conduct further investigations to develop optimal management tactics for pregnant women, as well as to predict the fetuses' condition after birth.*

Keywords: *monochorionic twin pregnancy, selective fetal growth restriction, angiogenic factors, epigenetic factors, chimerism.*

Authors' contributions: Neftereva A.A., Khodzhaeva Z.S. – choosing a research topic; Neftereva A.A., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Kostyukov K.V. – searching for literature data; Neftereva A.A., Sakalo V.A. – writing the manuscript in the article; Khodzhaeva Z.S., Gladkova K.A. – writing and editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation was conducted within the framework of State Assignment No. 21-A21, State Registration No. 121040600434-3.

For citation: Neftereva A.A., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Kostyukov K.V., Khodzhaeva Z.S. Possible molecular and biological mechanisms for the development of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 5-12 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.5-12

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение частоты наступления многоплодной беременности, которая варьирует от 3 до 40 случаев на 1000 родов в зависимости от географической зоны проживания, расово-этнической принадлежности, распространенности методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1–4]. Частота самопроизвольного наступления монохориальной беременности двойней популяционно одинакова во всех странах и составляет 1 случай на 300 беременностей. Отмечается увеличение частоты наступления монохориального многоплодия в результате проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий – 1 случай на 50 беременностей при проведении экстракорпорального оплодотворения и 1 случай на 25 беременностей при проведении индукции овуляции [5].

При многоплодной беременности перинатальные риски значительно выше, чем при одноплодной. В связи с этим многоплодную беременность, которую считают моделью фетоплацентарной недостаточности, относят к осложненной беременности. Однако наиболее проблемной является беременность при монохориальном типе плацентации, на долю которой приходится до 60% всех осложнений, при этом вероятность гибели второго плода и развития неврологических осложнений у новорожденного в три раза выше по сравнению с таковой при дихориальном типе многоплодия [6]. Материнская смертность при многоплодной беременности в 2,5 раза выше, а перинатальные потери – в 9–11 раз превышают таковые при одноплодной беременности [1–4].

К специфическим осложнениям монохориального многоплодия относят синдром селективной задержки роста плода (10–15%) [7], фето-фетальный трансфузионный синдром (10–15%) [8], синдром анемии-полицитемии (3–5%) [9], синдром обратной артериальной перфузии (2,6%) [10].

Аномалии развития одного из плодов при многоплодии встречаются в 600 случаев на 10 000 рожденных двоен, при этом вероятность хромосомных заболеваний при монохориальном типе плацентации в 2,5 раза выше по сравнению с дихориальным [11, 12]. Стоит отметить, что лишь 27,3% структурных аномалий при беременности двойней устанавливаются во время скрининга I триместра [12].

Синдром селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП) осложняет около 10–15% монохориальных многоплодных беременностей и значимо повышает вероятность антенатальной гибели одного из плодов, тяжелых неврологических осложнений у новорожденных, ухудшая перинатальные исходы [13–18]. Данный синдром характеризуется дискордантностью массы плодов более 25% и/или снижением массы одного из плодов менее 10 перцентиля, а также нарушением кровотока в артерии пуповины по данным УЗ-допплерографии [19].

ССЗРП при монохориальном диамниотическом многоплодии является причиной гибели плода с задержкой роста [20, 21] вследствие острого нарушения плодово-плацентарного кровообращения с последующим развитием острой межблизнецовой трансфузии к живому близнецу, что в 15–20% случаев приводит к его гибели, а в случае выживания – тяжелой неврологической патологии, частота которой достигает 20–30% [22]. ССЗРП – одна из основных причин перинатальных потерь и преждевременных родов при многоплодии. В связи с этим повышенный интерес к проблеме ССЗРП обусловлен не только высокой перинатальной смертностью и заболеваемостью, но и неблагоприятными последствиями для здоровья, вплоть до инвалидизации выжившего плода [23, 24].

Патогенез синдрома селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности до сих пор полностью не изучен. Монохориальная беременность является уникальной моделью для изучения нарушений роста и развития плодов, обусловленных особенностями

плацентации. Установлена прямо пропорциональная зависимость между размерами доли плаценты и массой новорожденного [14]. Недостаточный объем плаценты ввиду измененной перфузии в сочетании с несбалансированными артерио-артериальными анастомозами между близнецами приводят к развитию ССЗРП. Более того, недостаточное кровоснабжение служит причиной ишемии, гипоксии и реперфузии, которые, в свою очередь, являются триггерами избыточного окислительного стресса на территории части плаценты меньшего плода [25]. Исследования показали, что окислительный стресс способствует развитию таких осложнений как гестационный сахарный диабет, преэклампсия и задержка роста плода [26, 27]. Одной из возможных причин развития ССЗРП является плацентарная дисфункция, обусловленная морфофункциональными изменениями в плаценте и сопровождающаяся нарушением транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций, а также комплексная реакция плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма [26–28].

Успехи молекулярно-биологических исследований позволили предположить роль некоторых молекул, ассоциированных с ССЗРП при монохориальном типе плацентации.

Целью данного обзора является изучение молекулярных детерминант развития ССЗРП и перспективы дальнейших исследований в плане предикции на доклиническом этапе.

Особенности ангио- и васкулогенеза плаценты

Несмотря на то, что неравномерное разделение и артерио-артериальные анастомозы плаценты играют существенную роль в патофизиологии синдрома селективной задержки роста плода [28], в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что нарушение процессов васкулогенеза и ангиогенеза вносит не менее значимый вклад в развитие данного осложнения монохориального многоплодия [29]. Васкулогенез – это образование и развитие кровеносных сосудов из мезодермальных клеток, в то время как ангиогенез – это создание новых сосудов из уже существующих сосудов. Данные процессы участвуют в транспортировке кислорода, питательных веществ, выведении продуктов обмена и регулируются благодаря многочисленным ангиогенным и антиангиогенным факторам роста и их рецепторам.

Наиболее значимыми из ангиогенных факторов являются белки группы сосудисто-эндотелиальных факторов, в частности фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста плаценты (PlGF), ангиопоэтин-1 (Ang-1), ангиопоэтин-2 (Ang-2). Продукция антиангиогенных факторов – неотъемлемая часть нормального ангиогенеза. К ним относятся растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng). Растворимые формы этих рецепторов способны связывать сосудистые факторы роста, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза. Дисбаланс факторов ангиогенеза приводит к аберрантному развитию сосудов плаценты. Ангиогенные и антиогенные факторы также секретируются в материнское кровообращение, где они помогают нормальной адаптации сердечно-сосудистой системы матери к беременности.

В исследовании Yinon Y. et al. [28] доказано снижение активности ангиогенных факторов при осложненном течении монохориального многоплодия. Авторами определялись уровни рецепторов васкулоэндотелиального фактора роста 1 (sVEGFR-1), плацентарного фактора роста (PLGF) и растворимого эндоглина (sEng) при монохориальной диамниотической беременности, осложненной ФФТС и ССЗРП. Образцы материнской плазмы брали между 13–20 и 21–28 неделями беременности, а образцы пуповинной крови собирали при родах. Концентрации sVEGFR-1, PLGF и sEng в плазме матери, а также уровни sVEGFR-1 в пуповинной крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа. Уровни sVEGFR-1 и sEng в плазме крови матери были значительно выше у пациенток с ФФТС в начале и конце II триместра по сравнению с нормальными монохориальными беременностями ($P<0,01$). Напротив, в группе с ССЗРП уровни sVEGFR-1 и sEng были значительно выше только в конце II триместра ($P<0,05$). Уровни PLGF были значительно ниже в начале и конце II триместра как при ФФТС, так и при ССЗРП по сравнению с контрольной группой ($P<0,01$). Концентрации sVEGFR-1 в плазме были значительно выше среди беременных при ФФТС по сравнению с ССЗРП в конце II триместра ($P=0,027$). Уровень sVEGFR-1 в пуповинной крови был значительно выше у меньшего плода с ССЗРП по сравнению с нормальным плодом. Полученные результаты показывают, что при ФФТС и ССЗРП наблюдается снижение ангиогенных факторов.

Вклад родительских специфических генов. Факторы роста плода

В настоящее время количество исследований, посвященных изучению молекулярных особенностей развития ССЗРП, сравнительно невелико. Имеются сведения о том, что материнский импринтированный ген (*PHLDA2*) и отцовский импринтированный ген (*IGF2*) могут быть причиной формирования ССЗРП [30]. IGF2 – одноцепочечный слабокислый белок, состоящий из 67 аминокислот и располагающийся в 11 хромосоме. IGF2 является одним из основных факторов роста плода во внутриутробном периоде. Концентрация IGF2 в крови беременных женщин повышается по мере прогрессирования беременности; достигает своего пика на поздних сроках беременности и стремительно снижается после родов. IGF2 способствует росту и развитию плода, клеточной пролиферации и дифференцировке, клеточному метаболизму и имплантации эмбриона. Исследования показали, что повышенная экспрессия IGF2 может приве-

сти к слишком быстрому росту плода и патологии плаценты [30]. Ген *PHLDA2* также расположен в 11 хромосоме, которая является родительским импринтированным геном. Геномный импринтинг – эпигенетический процесс, при котором экспрессия определенных генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели. Уровень экспрессии PHLDA2 в плаценте изменяется во время беременности, достигая минимального значения к 31 неделе. PHLDA2 влияет на функционирование плаценты за счет уменьшения ее объема, что приводит к снижению массы тела новорожденного. Экспрессия PHLDA2 также может вызывать патологию развития плаценты, снижение ее функции и оказывать влияние на развитие плода и перинатальный исход [31].

В исследовании Chen J. et al. [31] проведено сравнение экспрессии IGF2 и PHLDA2 в периферической крови матери, пуповинной крови плодов и плаценте при ССЗРП и при нормально протекающей беременности двойней. В материнской сыворотке при ССЗРП уровень экспрессии IGF2 был значительно ниже, чем при нормальной беременности, в то время как концентрация PHLDA2 в сравниваемых группах не имела существенной разницы. PHLDA2 в пуповинной крови меньшего плода был значительно выше, чем у плода с нормальной массой тела. В плаценте при ССЗРП выявлена более высокая экспрессия PHLDA2. Таким образом, исследователями была сформирована гипотеза: PHLDA2 отцовского импринтированного гена имеет отрицательную корреляцию с экспрессией материнского импринтированного гена на плаценту и рост плода. Следовательно, при ССЗРП в плаценте повышается экспрессия PHLDA2 и снижается экспрессия IGF2, приводящие к нарушению функционирования плаценты и низкой массы тела плода при рождении. Результаты данного исследования показывают, что PHLDA2 и IGF2 могут играть существенную роль в развитии ССЗРП при монохориальной многоплодной беременности.

Эпигенетические факторы

В настоящее время огромное внимание уделяется изучению эпигенетических модификаций генома в связи с их значительной ролью в процессах реализации наследственной информации.

Эпигенетическая регуляция влияет на все процессы, происходящие в организме, именно поэтому микроРНК обладает высоким прогностическим потенциалом и вызывает интерес у ученых и врачей. МикроРНК, специфичные для плаценты, играют одну из ключевых ролей в развитии ССЗРП при монохориальной двойне. МикроРНК представляют собой группу некодирующих молекул РНК длиной 21–25 нуклеотидов, которые играют важную роль в регулировании клеточных функций. МикроРНК обычно связывается с 3'-нетранслируемой областью целевого гена и отрицательно опосредует экспрессию генов [32]. Человеческий геном кодируется более 1000 микроРНК, и каждая из них может посттранскрипционно регулировать огромное количество генов. МикроРНК участвуют в регуляции ряда ключевых клеточных функций, включая миграцию клеток, инвазию, рост, дифференцировку и апоптоз [33]. Некоторые из микроРНК нацелены на гены, которые отвечают за процесс ангиогенеза, и, непосредственно, могут быть причиной ССЗРП [34, 35]. Митохондрии, которые являются важными внутриклеточными органеллами для образования энергии, могут стать дисфункциональными, что еще больше влияет на патологическое развитие плаценты [36]. Более того, микроРНК обозначены как потенциальные биомаркеры специфических для беременности заболеваний [37]. Однако существующая литература, конкретно посвященная роли микроРНК в случае ССЗРП при многоплодной беременности, немногочисленна. В исследовании Wen H. et al. [38] изучалась роль микроРНК-338-5p в клетках трофобласта. Результаты показали, что микроРНК-338-5p подавляется в тканях плаценты при СЗРП, тогда как EFEMP1 – эпидермальный фактор роста, содержащий фибулиноподобный экстраклеточный матриксный белок 1 повышается. Более того, было выявлено, что микроРНК-338-5p подавляет рост и инвазию клеток трофобласта и целевой EFEMP1 [38]. EFEMP1, также известный как фибулин-3 экспрессируется во всем теле и необходим для развития скелета [39]. В настоящее время, EFEMP1 широко признан антагонистом ангиогенеза.

Интересные результаты были получены группой исследователей из Китая [40]. Изучалась потенциальная роль miR-210-3p при патологическом развитии плаценты, возникающем в результате дисфункции клеток трофобласта. Функциональный анализ показал, что miR-210-3p, индуцированный фактор 1α (HIF1α) в условиях гипоксии подавлял пролиферацию и инвазионную активность трофобласта. Дальнейший анализ секвенирования РНК и репортерный анализ на люциферазу показали, что фактор роста фибробластов 1 (FGF1) является влиятельным геном-мишенью *miR-210-3p*. Более того, корреляции между уровнем miR-210-3p, экспрессией HIF1α и FGF1 и меньшей долей плаценты были подтверждены в образцах плаценты при ССЗРП. Эти данные предполагают, что повышенная регуляция miR-210-3p может способствовать нарушению функционирования части плаценты меньшего близнеца за счет снижения экспрессии FGF1.

Роль микроРНК была показана в исследовании Wen H. Et al. [41]. С помощью микрочипов были оценены различия в экспрессии микроРНК плаценты у меньшего и большего плодов при ССЗРП. Были обнаружены 14 микроРНК плаценты (7 с повышенной и 7 с пониженной регуляцией), выраженные у близнецов с нормальными массо-ростовыми показателями по сравнению с близнецами с ССЗРП. Дифференциально выраженные микроРНК включали те, которые ранее были связаны со специфическими для беременности осложнениями, такими как преждевременные роды и преэклампсия (miR-338, miR-590-5p и miR-1), и другие, которые являются новыми при заболеваниях, связанных с беременностью (miR-373-3p, miR-623, miR-4287, miR-664b-3p,

miR-3653, miR-5189-5p, miR-370-3p, miR-5581-5p, miR-3622b-5p, miR-4535 и miR-4743-5p).

Исследование Li W. et al. [42] было проведено с целью выявления различий в транскриптомном профиле плаценты между близнецами с ССЗРП и нормально растущими близнецами при монохориальной диамниотической беременности. Это исследование было разделено на два этапа: (1) Фаза открытия гена: плацентарные ткани подвергались транскриптомному профилированию. Профили транскриптома проводили путем секвенирования полногеномной РНК; (2) Фаза валидации: ткани плаценты прошли валидацию на РНК и белок. Уровень экспрессии РНК и белков генов-кандидатов определяли с помощью количественной ПЦР в реальном времени и иммуногистохимического окрашивания (RNA and protein expression level of candidate genes were determined by quantitative real-time PCR and immunohistochemistry staining). Всего 1429 транскриптов дифференциально экспрессировались в плаценте близнецов с ССЗРП, из которых 610 были активированы, а 819 – подавлены. Лектин эндоплазматической сети и маннозо-6-фосфатный рецептор, играющие важную роль в ангиогенезе и росте плода, были повышены во всех плацентах близнецов с ССЗРП. Количественная ПЦР в реальном времени и иммуногистохимическое окрашивание подтвердили данные результаты ($P<0,05$).

Окислительный стресс может вызывать повышенную продукцию матричной ДНК в качестве компенсаторного эффекта, а дальнейшая продукция активных форм кислорода может вызывать декомпенсирующее окислительное повреждение митохондрий, нарушение перехода проницаемости митохондриальной мембраны и высвобождение проапоптотических белков [43]. Было доказано, что кровь плода с ССЗРП у монохориальных близнецов содержит значительно больше матричной ДНК, что свидетельствует о более высоком стрессовом состоянии плода [44]. В исследовании Meng M. et al. [45] профилировали полногеномную микроРНК между близнецами монохориальной диамниотической беременности осложненной ССЗРП, а также дополнительно исследовали влияние микроРНК на развитие плаценты, включая ангиогенез и митохондриальные функции. В тканях плаценты при ССЗРП было отмечено более высокое содержание матричной ДНК. Такое увеличение митохрондриальной ДНК является компенсаторной адаптацией метаболического механизма к окислительному стрессу в ответ на увеличенную потребность в энергии [43]. Уровни митохондриальной ДНК увеличены как в пуповинной крови, так и в околоплодных водах плодов с ССЗРП по сравнению с их нормальными близнецами [46], но неясно, такое увеличение связано с избыточной продукцией матричной ДНК, или с чрезмерным разрушением клеток и, как следствие, высвобождением большего количества матричной ДНК. Результаты показали, что микроРНК-199a-5p может играть существенную роль в плацентарном ангиогенезе, окислительном стрессе и повреждении митохондрий в качестве основного патогенетического механизма ССЗРП.

Эпигенетические модификации вызывают изменения экспрессии генов, которые могут наследоваться, но при этом не происходит нарушения нуклеотидной последовательности ДНК. Гидроксиметилирование ДНК – это стабильная эпигенетическая модификация, которая играет уникальную регуляторную роль в различных физиопатологических процессах [47]. Уровень гидроксиметилирования ДНК (level of genome wide DNA hydroxymethylation) значительно снижен в меньшей доле плаценты по сравнению с большей долей при ССЗРП, как показала технология ультраэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (UPLC MS / MS) [48] Ангиопоэтин-подобный 4 (*ANGPTL4*) – это чувствительный к гипоксии ген, регулирующий сосудистую проницаемость, ангиогенез и воспаление [49]. HIF-1α является важным фактором, индуцированным гипоксией, и было подтверждено, что он регулируют пролиферацию, апоптоз и толерантность к гипоксии [50]. ANGPTL4 также является мишенью индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF-1α), и он регулируется HIF-1α в различных типах клеток [51]. В нескольких исследованиях сообщалось о взаимосвязи гидроксиметилирования ДНК между HIF-1α и ANGPTL4 в плацентарной недостаточности и росте плода. Для подтверждения экспрессии ANGPTL4 использовали ПЦР в реальном времени, вестерн-блоттинг и иммуногистохимию. Механизмы, регулирующие ANGPTL4, исследовали с помощью анализа миграции клеток, инвазии, а также жизнеспособности и апоптотического соотношения, вестерн-блоттинга и hMeDIP-qPCR. Снижение ANGPTL4 было обнаружено в меньших долях плаценты у плода с ССЗРП. Нокдаун ANGPTL4 подавлял инвазию и миграцию трофобластов, что, возможно, происходило за счет индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF-1α) и сигнального пути HIF-1. Гипоксия приводит к аберрантной экспрессии ANGPTL4 и HIF-1α, что положительно коррелирует с их аберрантными уровнями гидроксиметилирования в промоторных областях. Аберрантное гидроксиметилирование ANGPTL4 может способствовать поражению плаценты за счет сигнального пути HIF-1 в меньшей доле плаценты у плода с ССЗРП [52].

Роль химеризма в развитии специфических осложнений при монохориальной двойне. Химеризм – это одновременное наличие в организме клеток разных генотипов. Данное патологическое состояние может возникать на разных стадиях развития организма: при оплодотворении, на этапе эмбрионального развития, а также во взрослом возрасте. Существует 4 типа химеризма: тетрагаметический (две яйцеклетки сливаются в одну, но каждая из них оплодотворена разными сперматозоидами), близнецовый (обмен клетками между близнецами в ходе внутриутробного развития через общую плаценту), посттрансплантационный (как следствие трасплантации органов и переливания крови) и микрохимеризм (передача клеток от плода к матери и наоборот). Современные исследования показывают, что химеризм – это довольно распространенное явление. В работе Chen K. et al. [53] изучалась пара разнополых монохориальных близнецов в течение

28 месяцев. Несмотря на разный пол плодов, у пациентки был обнаружен ФФТС, и впоследствии была проведена фетоскопия, селективная лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты на 26-й неделе беременности. Путем операции кесарево сечение на 37 неделе беременности родились девочка (массой 3487 г, длиной 49,5 см) и мальчик (массой 2892 г, длиной 48,5 см). Несмотря на проведение внутриутробной коррекции ФФТС за 3 месяца до родов, химеризм сохранялся и после рождения. Было обнаружено, что плод-реципиент имел более значительный химеризм, чем плод-донор. В возрасте 2 лет была проведена клиническая инвентаризационная оценка развития нервной системы методикой Battelle, которая оценивает адаптивные, личностно-социальные, коммуникативные, двигательные и когнитивные навыки. Также были проведены ультразвуковое исследование органов малого таза у девочки, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), для определения качественных и количественных изменений хромосом, и FISH тестирование на мазках буккальных клеток. Полученные результаты показали, что у обоих детей не наблюдалось органной патологии, а антропометрические данные соответствовали возрастной норме. Незначительные отклонения проявлялись лишь в снижении навыков выразительной речи. В клетках периферической крови наблюдалось больше XX клеток, чем XY клеток, как у девочки, так и у мальчика. Данные показывают, что химеризм сохранялся, как минимум до двухлетнего возраста. В 2009 г. Parva M. et al. [54] сообщили о тризиготной беременности, зачатой в результате ЭКО. Двое плодов являлись монохориальной диамниотической двойней. FISH тестирование амниотической жидкости и пуповинной крови показали наличие XX и XY клеток у обоих близнецов при развитии нормальных наружных и внутренних половых органов. Поскольку химеризм у монохориальных близнецов является недавно зарегистрированным феноменом, последствия для здоровья все еще неизвестны.

Заключение

ССЗРП является серьезным осложнением монохориальной беременности, поскольку связан не только с антенатальной гибелью плода с малой массой, но снижением качества жизни вплоть до инвалидности с детства выжившего близнеца. Представленные молекулярно-биологические механизмы возможного развития данного синдрома, помимо научного интереса, при более подробном изучении позволят найти «ключевые» молекулы, играющие роль в предикции, определяющие оптимальные сроки внутриутробных вмешательств, а также прогнозирующие состояние плодов после рождения.

Литература/References

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Multiple pregnancy: twin and triplet pregnancies. Evidence Update. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.
2. *Horsager R., Roberts S.W., Rogers V.L., Santiago-Muoz P.C., Worley K.C., Hoffman B.L.* Williams obstetrics. Study guide. 24th ed. McGraw-Hill Education; 2014. 448p.
3. *Steenhaut P., Hubinont C.* Perinatal mortality in multiple pregnancy. In: Ezechi O., ed. Perinatal mortality. InTech; 2012: 73-101.
4. *Hall J.G.* Twinning. Lancet. 2003; 362(9385): 735-43. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14237-7.
5. *Lewi L.* Monochorionic diamniotic twins: what do I tell the prospective parents? Prenat. Diagn. 2020; 40(7): 766-75. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5705.
6. *Santema J.G., Swaak A.M., Wallenburg H.C.* Expectant management of twin pregnancy with single fetal death. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1995; 102(1): 26-30. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09021.x.
7. *Monaghan C., Kalafat E., Binder J., Thilaganathan B., Khalil A.* Prediction of adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(2): 200-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19078.
8. *Bamberg C., Hecher K.* Update on twin-to-twin transfusion syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019; 58: 55-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011.
9. *Tollenaar L.S.A., Slaghekke F., Middeldorp J., Klumper F., Haak M., Oepkes D.* Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome. Twin Res. Hum. Genet. 2016; 1(3): 1-12. https://dx.doi.org/10.1017/thg.2016.18.
10. *Vitucci A., Fichera A., Fratelli N., Sartori E., Prefumo F.* Twin reversed arterial perfusion sequence: current treatment options. Int. J. Womens Health. 2020; 12: 435-43. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S214254.
11. *Чурсина О.В., Мальмберг О.Л., Зверева А.В.* Пренатальная диагностика синдрома двойной артериальной перфузии при многоплодной беременности. Пренатальная диагностика. 2020; 19(1): 73-8. [Chursina O.V., Malmberg O.L., Zvereva A.V. Prenatal diagnosis of double arterial perfusion syndrome in multiple pregnancy. Prenatal Diagnosis. 2020; 19(1): 73-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21516/2413-1458-2020-19-1-73-78.
12. *Schinzel A.A., Smith D.W., Miller J.R.* Monozygotic twinning and structural defects. J. Pediatr. 1979; 95(6): 921-30. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80278-4.
13. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Перинатальные исходы при монохориальной многоплодной беременности, осложненной синдромом селективной задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 50-8. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies with selective intrauterine growth restriction. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 6: 50-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.50-58.
14. *Valsky D.V., Eixarch E., Martinez J.M., Crispi F., Gratacós E.* Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. Semin. Fetal Neonat. Med. 2010; 15(6): 342-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.07.002.
15. *Gratacós E., Carreras E., Becker J., Lewi L., Enríquez G., Perapoch J.* et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2004; 24(2): 159-63. https://dx.doi.org/10.1002/uog.1105.
16. *Ortibus E., Lopriore E., Deprest J., Vandenbussche F.P., Walther F.J., Diemert A.* et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200(5): 494.e1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.048.
17. *Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А.* Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 36-44. [Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A. Prediction of specific complications of monochorionic multiple pregnancy in the first trimester. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; 12: 36-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.36-44.

18. *D'Antonio F., Familiari A., Thilaganathan B., Papageorghiou A.T., Manzoli L., Khalil A.* et al. Sensitivity of first-trimester ultrasound in the detection of congenital anomalies in twin pregnancies: population study and systematic review. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016; 95(12): 1359-67. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13017.

19. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 2: 14-8. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnosis of selective fetal growth restriction syndrome and reversed arterial perfusion in monochorionic multiple pregnancy. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; 2: 14-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.14-18.

20. *Blickstein I., Perlman S.* Single fetal death in twin gestations. J. Perinat. Med. 2013; 41(1): 65-9. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2012-0019.

21. *Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р.* Многоплодная беременность: как улучшить исходы. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2013; 1: 82-8. [Fatkullin I.F., Akhmadeev N.R. Multiple pregnancies: how to improve outcomes. StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Barren marriage. 2013; 1: 82-8 (in Russian)].

22. *Bennasar M., Eixarch E., Martinez J.M., Gratacós E.* Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. Semin. Fetal Neonatal Med. 2017; 22(6): 376-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.05.001.

23. *Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C.* et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 193: 10-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.

24. *Loke Y.J., Novakovic B., Ollikainen M., Wallace E.M., Umstad M.P., Permezel M.* et al. The peri/postnatal epigenetic twins study (PETS). Twin Res. Hum. Genet. 2013; 16(1): 13-20. https://dx.doi.org/10.1017/thg.2012.114.

25. *Wu J., He Z., Gao Y., Zhang G., Huang X., Fang Q.* Placental NFE2L2 is discordantly activated in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and possibly regulated by hypoxia. Free Radic. Res. 2017; 51(4): 351-9. https://dx.doi.org/ 10.1080/10715762.2017.1315113.

26. *Maged A.M., Torky H., Fouad M.A., GadAllah S.H., Waked N.M., Gayed A.S.* et al. Role of antioxidants in gestational diabetes mellitus and relation to fetal outcome: a randomized controlled trial. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016; 29(24): 4049-54. https://dx.doi.org/ 10.3109/14767058.2016.1154526.

27. *Mert I., Oruc A.S., Yuksel S., Cakar E.S., Buyukkagnici U., Karaer A.* et al. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(4): 658-64. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.

28. *Yinon Y., Ben Meir E., Berezowsky A., Weisz B., Schiff E., Mazaki-Tovi S.* et al. Circulating angiogenic factors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(2): 141.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.022.

29. *Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S.* Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. Placenta. 2004; 25(2-3): 114-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009.

30. *Sakian S., Louie K., Wong E.C., Havelock J., Kashyap S., Rowe T.* et al. Altered gene expression of H19 and IGF2 in placentas from ART pregnancies. Placenta. 2015; 36(10): 1100-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2015.08.008.

31. *Chen J., Pan S., Hang L., Zhong M., Yu Y.* Placental expression of PHLDA2 and IGF2 in selective intrauterine growth restriction in monozygotic twins. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2018; 11(2): 876-81.

32. *Du T., Zamore P.D.* Beginning to understand microRNA function. Cell Res. 2007; 17(8): 661-3. https://dx.doi.org/10.1038/cr.2007.67.

33. *Lu M., Zhang Q., Deng M., Miao J., Guo Y., Gao W.* et al. An analysis of human microRNA and disease associations. PLoS One. 2008; 3(10): e3420. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003420.

34. *Hromadnikova I., Kotlabova K., Hympanova L., Krofta L.* Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood. Thromb. Res. 2016; 137: 126-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.032.

35. *Mouillet J.-F., Ouyang Y., Coyne C.B., Sadovsky Y.* MicroRNAs in placental health and disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(4, Suppl.): S163-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.057.

36. *Duarte F.V., Palmeira C.M., Rolo A.P.* The role of microRNAs in mitochondria: small players acting wide. Genes (Basel). 2014; 5(4): 865-86. https://dx.doi.org/10.3390/genes5040865.

37. *Zhao Z., Moley K.H., Gronowski A.M.* Diagnostic potential for miRNAs as biomarkers for pregnancy-specific diseases. Clin. Biochem. 2013; 46(10-11): 953-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.01.026.

38. *Wen H., Hu Y., Chen L., Zhao L., Yang X.* miR-338-5p targets epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 to inhibit the growth and invasion of trophoblast cells in selective intrauterine growth restriction. Reprod. Sci. 2020; 27(6): 1357-64. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00160-3.

39. *Zhang Y., Marmorstein L.Y.* Focus on molecules: fibulin-3 (EFEMP1). Exp. Eye Res. 2010; 90(3): 374-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2009.09.018.

40. *Li L., Huang X., He Z., Xiong Y., Fang Q.* miRNA-210-3p regulates trophoblast proliferation and invasiveness through fibroblast growth factor 1 in selective intrauterine growth restriction. J. Cell. Mol. Med. 2019; 23(6): 4422-33. https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.14335.

41. *Wen H., Chen L., He J., Lin J.* MicroRNA expression profiles and networks in placentas complicated with selective intrauterine growth restriction. Mol. Med. Rep. 2017; 16(5): 6650-73. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7462.

42. *Li W., Chung C.Y.L., Wang C.C., Chan T.F., Leung M.B.W., Chan O.K.* et al. Monochorionic twins with selective fetal growth restriction: insight from placental whole-transcriptome analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(5): 749.e1-749.e16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.008.

43. *Lee H.-C., Wei Y.-H.* Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005; 37(4): 822-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2004.09.010.

44. *Chang Y.-L., Chao A.S., Peng H.H., Chang S.D., Su S.Y., Chen K.J.* et al. Effects of inter-twin vascular anastomoses of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction on the contents of placental mitochondria DNA. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 74. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-018-1702-8.

45. *Meng M., Cheng Y.K.Y., Wu L., Chaemsaithong P., Leung M.B.W., Chim S.S.C.* et al. Whole genome miRNA profiling revealed miR-199a as potential placental pathogenesis of selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancies. Placenta. 2020; 92: 44-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.002.

46. *Lynch S.M., Ward M., McNulty H., Angel C.Z., Horigan G., Strain J.J.* et al. Serum levels of miR-199a-5p correlates with blood pressure in premature cardiovascular disease patients homozygous for the MTHFR 677C>T polymorphism. Genomics. 2020; 112(1): 669-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.04.019.

47. *Shukla A., Sehgal M., Singh T.R.* Hydroxymethylation and its potential implication in DNA repair system: a review and future perspectives. Gene. 2015; 564(2): 109-18. https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.075.

48. *He Z., Lu H., Luo H., Gao F., Wang T., Gao Y.* et al. The promoter methylomes of monochorionic twin placentas reveal intrauterine growth restriction-specific variations in the methylation patterns. Sci. Rep. 2016; 20181. https://dx.doi.org/10.1038/srep20181.

49. *Yang X., Cheng Y., Su G.* A review of the multifunctionality of angiopoietin-like 4 in eye disease. Biosci. Rep. 2018; 38(5): BSR20180557. https://dx.doi.org/10.1042/BSR20180557.

50. *Ge L., Yu D., Su R., Cao Y.* Effects of hypoxia-inducible factor 1α on hypoxic tolerance of human amniotic mesenchymal stem cells. Zhongguo Xiu Fu

Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2018; 32(3): 264-9. https://dx.doi.org/10.7507/1002-1892.201710104.

51. *Zhang T., Kastrenopoulou A., Larrouture Q., Athanasou N.A., Knowles H.J.* Angiopoietin-like 4 promotes osteosarcoma cell proliferation and migration and stimulates osteoclastogenesis. BMC Cancer. 2018; 18(1): 536. https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4468-5.

52. *Zhang Y., Zheng D., Fang Q., Zhong M.* Aberrant hydroxymethylation of ANGPTL4 is associated with selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies. Epigenetics. 2020; 15(8): 887-99. https://dx.doi.org/10.1080/15592294.2020.1737355.

53. *Chen K., Chmait R.H., Vanderbilt D., Wu S., Randolph L.* Chimerism in monochorionic dizygotic twins: case study and review. Am. J. Med. Genet. A. 2013; 161A(7): 1817-24. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35957.

54. *Parva M., Donnenfeld A.E., Gerson A.* Trizygotic dichorionic triplets with 46,XX/46,XY chimerism in both fetuses of the monochorionic pair. Prenat. Diagn. 2009; 29(11): 1091-3. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2368.

Поступила 16.07.2021
Принята в печать 07.09.2021
Received 16.07.2021
Accepted 07.09.2021

Сведения об авторах:

Нефтерева Алина Алексеевна, клинический ординатор, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)605-94-90, nefterevaalina@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Сакало Виктория Анатольевна, врач акушер-гинеколог 1-го акушерского отделения патологии беременности, м.н.с. отдела акушерской и экстрагенитальной патологии Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(929)588-72-08, v_sakalo@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Гладкова Кристина Александровна, к.м.н., заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности, с.н.с. отдела медицины плода Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)321-10-07, k_gladkova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Костюков Кирилл Витальевич, к.м.н., врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики отдела визуальной диагностики, с.н.с. отдела медицины плода Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)214-97-84, kostyukov_k@yahoo.com, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)407-75-67, zkhodjaeva@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Authors' information:

Alina A. Neftereva, clinical resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(915)605-94-90, nefterevaalina@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Victoria A. Sakalo, doctor of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(929)588-72-08, v_sakalo@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Kristina A. Gladkova, Ph.D, Senior Researcher of the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(916)321-10-07, k_gladkova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Kirill V. Kostyukov, PhD, Senior Researcher of the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, doctor of the Department of the Ultrasound and Functional Diagnosis, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(926)214-97-84, kostyukov_k@yahoo.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(916)407-75-67, zkhodjaeva@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

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

В.Ф. ДОЛГУШИНА, Е.Г. СЮНДЮКОВА, В.С. ЧУЛКОВ, М.Г. РЯБИКИНА

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Проведено обобщение результатов современных клинических исследований о связи между гипертензивными расстройствами во время беременности и риском развития в будущем сердечно-сосудистой, цереброваскулярной, метаболической патологии, хронической болезни почек, которые относятся к группе хронических неинфекционных заболеваний. В исследование включены данные отечественных и зарубежных литературных источников, опубликованные за последние 5 лет. Получены убедительные данные о том, что гипертензивные расстройства во время беременности в последующем ассоциируются с риском формирования хронических неинфекционных заболеваний. Прослеживаются «дозозависимые эффекты» влияния ранней тяжелой преэклампсии на время манифестации и тяжесть проявлений соматической патологии. Поправка на традиционные факторы риска (возраст матери, курение, семейный анамнез по преэклампсии, ожирение, гипертензия, диабет) только несколько ослабляет эту связь. Однако механизмы влияния преэклампсии на развитие хронических неинфекционных заболеваний остаются недостаточно изученными. Кроме того, отсутствуют какие-либо регламентирующие документы, определяющие диагностические, лечебные, профилактические мероприятия для реабилитации женщин, перенесших преэклампсию. Безусловно, требуются клинические испытания для проверки стратегий первичной и вторичной профилактики соматических заболеваний в этой популяции.

Заключение: *Необходима преемственность в работе профессиональных медицинских сообществ при оказании помощи в области акушерской и терапевтической патологии для выработки междисциплинарных рекомендаций с целью минимизации рисков развития хронических неинфекционных заболеваний в будущем.*

Ключевые слова: *гипертензивные расстройства во время беременности, преэклампсия, хронические неинфекционные заболевания.*

Вклад авторов: Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г. – концепция и дизайн исследования; Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С. – сбор и обработка материала; Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. – написание текста; Долгушина В.Ф. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.
Финансирование: Источники финансирования исследования отсутствуют.

Для цитирования: Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 14-20
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.14-20

V.F. DOLGUSHINA, E.G. SYUNDYUKOVA, V.S. CHULKOV, M.G. RYABIKINA

LONG-TERM OUTCOMES OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

The article reviews Russian and international literature published within the past five years on the relationship between hypertensive disorders of pregnancy and the risk of future chronic non-communicable diseases, including cardiovascular, cerebrovascular, chronic kidney diseases, and metabolic disorders. The review findings suggest that a history of hypertensive disorders of pregnancy confers a significant increase in the risk for chronic non-communicable diseases later in life. The authors identified a dose-dependent effect of early, severe, and recurrent preeclampsia on timing and the severity of chronic conditions and multimorbidity. This association somewhat weakens after adjustment for traditional risk factors (maternal age, smoking, family history of preeclampsia, obesity, hypertension, diabetes). However, underlying mechanisms for chronic non-communicable diseases after preeclampsia remain unclear. Besides, no regulatory documents define diagnostic, therapeutic, preventive measures for the rehabilitation of women with a history of preeclampsia. Clinical trials are required to validate primary and secondary prevention strategies for chronic somatic conditions in this population.

Conclusion: *The review has underscored a need for continuity and professional cooperation of obstetric and internal medicine communities to develop interdisciplinary recommendations to minimize the risks of developing future chronic non-communicable diseases.*

Keywords: *hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, chronic non-communicable diseases.*

Authors' contributions: Dolgushina V.F., Syundyukova E.G. – conception and design of the study; Syundyukova E.G., Chulkov V.S. – data collection and analysis; Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G. – manuscript drafting; Dolgushina V.F. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.

For citation: Dolgushina V.F., Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G. Long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021;10: 14-20 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.14-20

Гипертензивные расстройства во время беременности (ГРБ), включающие хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), гестационную артериальную гипертензию (ГАГ), преэклампсию (ПЭ) и эклампсию, продолжают оставаться значимой медико-социальной проблемой во всем мире, что обусловлено высокой частотой материнской заболеваемости и смертности. По данным Минздрава России гипертензивные осложнения занимают 4-е место в списке причин материнской летальности в течение последнего десятилетия [1–4]. Кроме того, многочисленные исследования доказали связь между артериальной гипертензией (АГ) во время беременности и повышением рисков манифестации в более позднем возрасте сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, метаболических заболеваний, хронической болезни почек (ХБП) [1, 2, 5–7].

На сегодняшний день, несмотря на доказанную роль ПЭ в развитии этих хронических неинфекционных заболеваний, общепринятых концепций, касающиеся сроков и объема наблюдения пациенток, перенесших артериальную гипертензию (АГ) во время беременности, а также стратегия профилактики указанных соматических заболеваний отсутствуют.

Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время не вызывает сомнений взаимосвязь ГРБ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) женщины. Нельзя исключить, что первично измененные сердечно-сосудистые материнские параметры могут изначально привести к нарушению инвазии и функции трофобласта, поэтому формирование ПЭ можно обсуждать как вторичное проявление кардиоваскулярной патологии матери [8–10]. Кроме того, установлено, что прямое влияние осложненной ПЭ беременности на сердечно-сосудистую систему женщины также играет определенную роль в повышении рисков кардио-васкулярных заболеваний в будущем, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность. Согласно исследованию Mito A. et al. (2018), женщины, у которых была АГ в период гестации, имели более высокий риск развития АГ через 5 лет после осложненной беременности, даже после корректировки таких факторов, как возраст, индекс массы тела, семейный анамнез по АГ и потребление соли (отношение шансов (ОШ) 7,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–25,6, $p<0,003$) [11]. Tooher et al. (2017) указывают на связь рисков развития АГ в будущем с тяжестью проявлений ГРБ во время беременности [12]. В частности, Hauspurg A. et al. (2019) установлено, что частота развития АГ в течение первого года у женщин, перенесших ПЭ, значимо выше (ОШ 2,35 (95% ДИ 1,63–3,41) в сравнении с теми, кто имел ГАГ (ОШ 1,61 (95% ДИ 1,09–2,39) [13]. В метаанализе Brouwers L. et al. (2018) было продемонстрировано, что женщины с рецидивирующей ПЭ имели более высокий риск развития ГБ в будущем, чем женщины с последующей неосложненной беременностью (относительный риск (ОР) 2,3; 95% ДИ 1,9–2,9) [14]. Таким образом, вероятно, существует «дозозависимое» влияние ГРБ на шансы формирования гипертензивных нарушений в будущем в зависимости от тяжести АГ во время беременности, возникновения гестационных осложнений, количества осложненных ПЭ беременностей в анамнезе [2].

Кроме того, зарегистрирована значимая связь между ГРБ, будущим возникновением ГБ и другими факторами риска ССЗ до беременности. Cho G.J. et al. (2019) установлено, что развитие АГ у женщин с ПЭ было связано с особенностями семейного анамнеза по ожирению и ХАГ [15]. Стратификацию риска развития АГ в зависимости от года после ГРБ провели в своем исследовании Behrens I. et al. (2017). Выявлено, что у 30% пациенток, страдавших ГРБ, может развиться ГБ в течение первых 10 лет после осложненной беременности, причем этот риск был в 12–25 раз выше в первый год, в 10 раз через 10 лет, в 2 раза через 20 лет [16]. Оказалось, что для выявления одного случая клинически значимой АГ в возрасте 35 лет в скрининге нуждались 9 женщин с ГРБ [17].

В настоящее время обсуждается вопрос о взаимосвязи между ГРБ и бессимптомным (доклиническим) атеросклерозом [2]. Так, в проспективном когортном исследовании White W.M. et al. (2016) установлено, что вероятность кальцификации коронарных артерий была в 3,54 (95% ДИ: 1,39–9,02) раза выше у женщин, ранее страдавших ПЭ, по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью; причем вероятность сохранялась даже после коррекции текущих факторов риска (АГ – ОР 2,61; 95% ДИ 0,9–7,14; индекс массы тела – ОР 3,20; 95% ДИ 1,21–8,49) [18]. Также было пока-

зано, что уже через 16 лет в возрасте 45–55 лет у каждой третьей пациентки с ПЭ в анамнезе в сравнении с каждой пятой женщины группы контроля на компьютерной томографии сосудов проявляются признаки коронарного атеросклероза [19].

Современные исследования оценивают взаимосвязь между гипертензией во время беременности и рисками формирования ишемической болезни сердца (ИБС) в будущем. ИБС относится к клиническим проявлениям атеросклероза и охватывает целый ряд заболеваний, возникающих в результате атероматозных изменений в коронарных сосудах: стенокардия (стабильная и нестабильная), инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть [2]. Согласно данным исследования Benschop L. et al. (2019), распространенность ИБС у женщин, ранее перенесших ПЭ, значительно выше, чем у пациенток без ПЭ [20]. Оказалось, что женщины с ГРБ в анамнезе были подвержены повышенному риску госпитализации в стационар по поводу ССЗ, по сравнению с нормотензивным контролем (ОР 2,1; 95% ДИ 1,7–2,6). Медиана времени от осложненной беременности до возникновения ССЗ составила в среднем 20 лет с диапазоном 3–29 лет [12]. Пациентки с острым коронарным синдромом, перенесшие ПЭ, в сравнении с женщинами с нормотензивной беременностью были моложе и имели такие традиционные факторы риска ССЗ, как тяжелая АГ [21]. Подтверждена связь между ГРБ и повышенным риском инфаркта миокарда в возрасте 40–70 лет с частотой 2,08 для женщин с ПЭ и 1,56 для женщин ГАГ [22]. Кроме того, были продемонстрированы «дозозависимые эффекты» влияния ПЭ на кардиоваскулярные риски в случае сочетания гипертензии во время беременности с задержкой роста плода и/или преждевременными родами [23]. Рецидивирующая ПЭ ассоциировалась с повышенным совокупным риском ИБС (ОР 2,4; 95% ДИ 2,2–2,7) и госпитализации в связи с ССЗ (ОР 1,6; 95% ДИ 1,3–1,9) по сравнению с женщинами с последующей неосложненной беременностью [24]. Theilen et al. (2018) выявили, что женщины с двумя и более осложненными ПЭ беременностями имели повышенный риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 3,3; 95% ДИ 2–5,4) [24].

Обсуждается связь между ГРБ и последующим развитием бессимптомной (наличие гипертрофии или дисфункции левого желудочка) или симптоматической хронической сердечной недостаточности [2, 20, 25]. Действительно, Breetveld et al. (2018) в наблюдательном исследовании «случай-контроль» подтвердили, что распространенность бессимптомной хронической сердечной недостаточности у женщин, ранее перенесших ПЭ, была в 3 раза выше, чем у здоровых женщин (25% против 8%, $p<0,05$) более чем через 4 года после родов [26]. Нарушения диастолической функции левого желудочка могут регистрироваться через 9–16 лет после беременности, осложненной ПЭ, что может увеличить вероятность поздней хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [27]. Soma-Pillay P. et al. (2018) дополнительно показано, что женщины с ранней манифестацией ПЭ имеют повышенный риск диастолической дисфункции уже через 1 год после родов (ОР 3,41; 95% ДИ 1,11–10,5, $p=0,04$) вне зависимости от наличия ХАГ [28]. Наибольшие риски распространенности концентрического ремоделирования левого желудочка, диастолической дисфункции и сниженной фракции выброса левого желудочка от полугода до 4 лет после родов регистрировались в группах пациенток с ПЭ и HELLP-синдромом [29]. Chen S.N. et al. (2018) отметили связь тяжелой или рецидивирующей ПЭ с высокой вероятностью формирования сердечной недостаточности [30]. Kuo Y.L. et al. (2018) на основании Национальной базы данных исследований в области медицинского страхования с 1996 по 2010 гг. провели ретроспективное регистровое исследование долгосрочных результатов у женщин, перенесших ГРБ, медиана продолжительности наблюдения составила 9,8 года. Эклампсия или ПЭ повышали риск развития застойной хронической сердечной недостаточности (ОР 9,07; $p=0,006$ и ОР 7,39; $p<0,001$ соответственно), причем резкое увеличение частоты данной патологии наблюдалось примерно через 3 года с момента окончания осложненной беременности. При этом кривые выживаемости у женщин с эклампсией/ПЭ и в контроле достоверно различались ($p_{log}<0,0001$) [31].

Цереброваскулярные заболевания

Существует общее мнение в отношении связи между ГРБ и последующим риском развития цереброваскулярных заболеваний. Действительно, при тяжелой ПЭ выявлена паралитическая дилатация мозговых артерий с феноменом тотальной мозговой гиперперфузии и прогрессирующее снижение резерва церебральной сосудистой ауторегуляции, после приступа эклампсии отмечено резкое падение церебрального кровотока с развитием отека мозга и повышением внутричерепного давления [32]. В настоящее время ПЭ признается Американской ассоциацией сердца/Американской ассоциацией инсульта в качестве фактора риска развития инсульта в будущем [3]. Воздействие ПЭ на материнский мозг, по-видимому, продолжается в течение многих лет после первоначальной травмы. Женщины с ПЭ в анамнезе имеют в 3 раза более высокие шансы выявления аномально высокой толщины интимы сонных артерий, что является маркером субклинического атеросклероза и тесно связано с будущим инсультом. Кроме того, у таких пациенток по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга часто регистрируется такой критерий патологии мелких сосудов головного мозга, как повышенная интенсивность белого вещества, что прогнозируется развитие инсульта и деменции [3, 33]. Согласно результатам крупного популяционного исследования, женщины с ГАГ имеют в 1,3 раза (95% ДИ 0,9–1,7) более высокий риск развития цереброваскулярных заболеваний по сравнению с неосложненной беременностью [34]. По данным Kuo Y.L. et al. (2018), эклампсия или ПЭ повышают риск развития цереброваскулярных заболеваний (ОР 10,71; $p<0,001$ и ОР

3,47; p=0,005 соответственно); резкое увеличение частоты данной патологии отмечено примерно через 10 лет с момента родоразрешения [31]. В целом, женщины с ГРБ, по-видимому, имеют повышенный риск цереброваскулярных событий (ОР 1,47; 95% ДИ 1,15–1,87) в возрасте 40–70 лет [22]. Ряд исследований показали связь между ПЭ и когнитивными нарушениями. В проспективном популяционном исследовании Basit S. et al. (2019) установили, что женщины с ПЭ в анамнезе имеют более чем в три раза больший риск сосудистой деменции (ОР 3,46; 95% ДИ 1,97–6,10) в более позднем возрасте, по сравнению с женщинами, у которых в анамнезе была нормотензивная беременность. Связь с сосудистой деменцией была сильнее для ПЭ с поздним началом (ОР 6,53; 95% ДИ 2,82–15,1), чем для ранней ПЭ (ОР 2,32; 95% ДИ 1,06–5,06, p=0,08). Незначительные ассоциации наблюдались для болезни Альцгеймера (ОР 1,45; 95% ДИ 1,05–1,99) и другой/неуточненной деменции (ОР 1,40; 95% ДИ 1,08–1,83) [35]. Elharram M. et al. (2019) у женщин с ПЭ в анамнезе зарегистрировали худшие результаты в одном из двух метаанализируемых тестов, оценивающих память (средняя общая оценка последовательности букв 10,6 против 10,1 из 21, средневзвешенная разница 0,63 балла 0,06–1,2) [36]. По-видимому, существует «дозозависимое» влияние ГРБ на цереброваскулярную заболеваемость. Так, рецидивирующая ПЭ ассоциировалась с повышенным совокупным риском данной патологии (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2–2,6), по сравнению с женщинами с последующей неосложненной беременностью [14]. Причем у женщин с наличием в анамнезе более двух осложненных ПЭ беременностей наблюдалась повышенная смертность от инсульта (ОШ 5,10), а также от других причин сердечно-сосудистой смертности (ОШ 48,92 против 51,91 и 55,48 лет соответственно) [24]. Однако на сегодняшний день остается много вопросов относительно влияния ПЭ на материнский мозг. В частности, неясно, является ли ПЭ ранним маркером высокого исходного риска цереброваскулярных нарушений или именно ПЭ вызывает длительное повреждение сосудов головного мозга. Поэтому существует определенная необходимость в дальнейших фундаментальных, трансляционных и клинических исследованиях в этой области [3, 22, 33, 37].

Метаболический синдром

Современные исследования показали связь ПЭ с повышенным риском послеродового метаболического синдрома, что в конечном итоге приводит к ССЗ [5, 31, 38, 39]. Выявленная общность клинико-патогенетических закономерностей развития метаболического синдрома и ПЭ имеет в своей основе формирование патологических инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и ассоциированных с ними дислипидемии атерогенного характера, гиперлептинемии, провоспалительных и иммунометаболических нарушений, оксидативного стресса, гиперурикемии, протромботического статуса, гиперсимпатикотонии, антиангиогенного состояния, эндотелиальной дисфункции, определяющих реализацию единых клинических проявлений [40]. Систематический обзор и метаанализ Jenabi E. (2019) показал значимую связь между ПЭ и риском метаболического синдрома (ОР 2,93; 95%ДИ 1,92–4,47; скорректированный ОР 1,62; 95% ДИ 1,25–2,08) соответственно [38]. Однако необходимы дополнительные эпидемиологические и клинические исследования для изучения механизма влияния ПЭ на повышенный риск развития метаболического синдрома. Согласно исследованию Cho G.J. et al. (2019), в когорте пациенток с ГРБ наблюдалось более частое удержание гестационного веса, индекса массы тела, окружности талии, систолического артериального давления и уровня триглицеридов, а также большее снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Авторами отмечено, что ПЭ ассоциируется с повышенным риском развития метаболического синдрома в послеродовом периоде только у женщин с его отсутствием до беременности (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,05–1,56) [5]. Kuo Y.L. et al. (2018) выявили, что эклампсия/ПЭ повышали риск развития сахарного диабета (ОР 3,84 и 5,42, соответственно, p<0,001) и дислипидемии (ОР 2,75 и 3,40 соответственно, p<0,001) [31]. Вновь прослеживается «дозозависимое» влияние ПЭ на формирование метаболических нарушений. Согласно исследованию Hooijschuur et al. (2019), оказалось, что распространенность метаболического синдрома у женщин с ранней ПЭ, ассоциированной с задержкой роста плода, составила более 25,8%, что примерно в пять раз выше распространенности в общей женской популяции этого возраста (ОШ 5,85; 95% ДИ 2,60–13,10) [41].

Хроническая болезнь почек

В настоящее время обсуждаются данные, свидетельствующие о взаимосвязи между ПЭ, альбуминурией и ХБП, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Covella B. et al. (2019) в результате проведенного метаанализа 110803 случаев с ПЭ и 2680929 случаев без ПЭ установили значительное увеличение риска терминальной стадии ХБП после ПЭ (ОР 6,35; 95% ДИ 2,73–14,79), риск альбуминурии и ХБП увеличился, но статистическая значимость не была достигнута (ОР 4,31; 95% ДИ 0,95–19,58) и ОР 2,03; 95% ДИ 0,58–7,32) соответственно). Кроме того, было показано, что среди 310 пациентов с ПЭ выявляется один случай с терминальной стадией ХБП. Кроме того, у одной пациентки из четырех зарегистрирована альбуминурия. Таким образом, ПЭ значительно повышает риск терминальной ХБП [6]. В другом исследовании Khashan A.S. et al. (2019) показано, что из 67273 женщин с ПЭ у 410 пациенток развилась терминальная стадия ХБП с частотой 1,85 на 100 000 человеко-лет. После коррекции факторов риска значимая связь между ПЭ и ХБП сохранялась (ОР 4,96; 95% ДИ 3,89–6,32, p<0,001). Женщины с ранней ПЭ (скорректированный ОР 9,19; 95% ДИ 5,16–15,61, p<0,001) или рецидивирующей ПЭ (скорректированный ОР 7,13; 95% ДИ 3,12–16,31, p<0,001), имели самый высокий риск

развития терминальной ХБП. Таким образом, женщины с ПЭ без значимых сопутствующих заболеваний до первой беременности подвергаются 5-кратному повышенному риску развития терминальной стадии ХБП [42]. Безусловно, ХБП и ПЭ имеют общие факторы риска (например, ожирение, АГ и резистентность к инсулину). Нельзя исключить, что женщины до беременности могли иметь ранее не выявленное заболевание почек, что стало основой для формирования ПЭ. Или непосредственно ПЭ отрицательно влияет на долгосрочную функцию почек, что приводит к повышенному риску развития ХБП [6, 42]. Таким образом, следует признать, что точные патофизиологические механизмы, связывающие данные патологии, остаются не до конца изученными.

В настоящее время отсутствуют какие-либо регламентирующие документы, определяющие диагностические, лечебные, профилактические мероприятия для реабилитации женщин, перенесших ПЭ. Американская ассоциация сердца и Американский колледж акушеров-гинекологов недавно опубликовали совместное заявление, призывающее к сотрудничеству между врачами акушерами-гинекологами и врачами общей практики для выявления женщин во время беременности, которые подвергаются повышенному риску будущих ССЗ, и соответствующим образом адаптировать профилактические методы лечения [43]. Не в последнюю очередь — это просвещение общественности и медицинского сообщества относительно необходимости привлечения внимания женщин к своему здоровью после беременности, осложненной ПЭ [44]. Разумно рекомендовать, чтобы скрининг был начат в течение первого года после родов. Безусловно, терапевтическая модификация образа жизни с контролем веса, отказом от курения, здоровым питанием и ежедневными физическими упражнениями должна быть рекомендована каждой пациентки с отягощенным по ПЭ анамнезом. Необходимы клинические испытания для проверки стратегий первичной и вторичной профилактики соматических заболеваний в этой популяции. Обнадеживающими являются результаты недавнего проспективного когортного исследования, показавшего возможную пользу аспирина для снижения риска инсульта у женщин, перенесших ПЭ [45].

Решающее значение по снижению риска формирования соматических заболеваний у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности будет иметь установление тесного междисциплинарного сотрудничества профессиональных сообществ, преемственность в оказании помощи в области акушерской и терапевтической патологии.

Заключение

Таким образом, в последние годы получены убедительные данные о том, что ГРБ в последующем ассоциируются с повышенным риском хронических неинфекционных заболеваний. Прослеживаются «дозозависимые эффекты» влияния ранней, тяжелой и рецидивирующей ПЭ на время манифестации и тяжесть проявлений соматической патологии. Причем поправка на ряд потенциальных факторов риска (таких, как возраст матери, курение, семейный анамнез по ПЭ, высокий индекс массы тела, АГ, диабет и дислипидемия), не устраняют, а только несколько ослабляет эту связь. Однако механизмы влияния ПЭ на развитие хронических неинфекционных заболеваний остаются недостаточно изученными.

Это диктует необходимость преемственности в работе и дальнейшего сотрудничества профессиональных медицинских сообществ по специальностям акушерство и гинекология, кардиология, неврология, эндокринология, нефрология для выработки междисциплинарных рекомендаций с целью минимизации рисков развития хронических неинфекционных заболеваний в будущем.

Литература/References

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2018. Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god [The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and maternity services in the Russian Federation. 2018. https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god (in Russian)].
2. *Melchiorre K., Thilaganathan B., Giorgione V., Ridder A., Memmo A., Khalil A.* Hypertensive disorders of pregnancy and future cardiovascular health. Front. Cardiovasc. Med. 2020; 7: 59. https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.00059.
3. *Miller E.C.* Preeclampsia and cerebrovascular disease. Hypertension. 2019; 74(1): 5-13. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11513.
4. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Кокин А.А.* Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 64-74. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Filippov O.S., Guseva E.V., Ageev M.B., Kokin A.A. Solved and unresolved issues of preeclampsia based on the results of the analysis of maternal mortality over the past 10 years. Obstetrics and gynecology. 2021; 4: 64-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.64-74.
5. *Cho G.J., Jung U.S., Sim J.Y., Lee Y.J., Bae N.Y., Choi H.J.* et al. Is preeclampsia itself a risk factor for the development of metabolic syndrome after delivery? Obstet. Gynecol. Sci. 2019; 62(4): 233-41. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.233.
6. *Covella B., Vinturache A.E., Cabiddu G., Attin R., Gesualdo L., Versino E., Piccoli G.B.* A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. Kidney Int. 2019; 96(3): 711-27. https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.03.033.
7. *Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т.* Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 12-8. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Acetylsalicylic acid in the prevention of preeclampsia and associated obstetric and perinatal complications. Obstetrics and gynecology. 2018; 8: 12-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.12-18.
8. *Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г.* Преэклампсия: современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 11-6. [Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G. Preeclampsia: the current state of the problem. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 11-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16.

9. *Benschop L., Duvekot J.J., Versmissen J., van Broekhoven V., Steegers E.A.P., Roeters van Lennep J.E.* Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia. Hypertension. 2018; 71(3): 491-8. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338.

10. *Romundstad P.R., Magnussen E.B., Smith G.D., Vatten L.J.* Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: Common antecedents? Circulation. 2010; 122(6): 579-84. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407.

11. *Mito A., Arata N., Qiu D., Sakamoto N., Murashima A., Ichihara A.* et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a strong risk factor for subsequent hypertension 5 years after delivery. Hypertens. Res. 2018; 41(2): 141-6. https://dx.doi.org/10.1038/hr.2017.100.

12. *Tooher J., Thornton C., Makris A., Ogle R., Korda A., Hennessy A.* All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. Hypertension. 2017; 70(4): 798-803. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246.

13. *Hauspurg A., Countouris M.E., Jeyabalan A., Hubel C.A., Roberts J.M., Schwarz E.B., Catov J.M.* Risk of hypertension and abnormal biomarkers in the first year postpartum associated with hypertensive disorders of pregnancy among overweight and obese women.. Pregnancy Hypertens. 2019; 15: 1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2018.10.009.

14. *Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C., Vogelvang T.E., Lely A.T., Franx A.* et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2018; 125(13): 1642-54. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15394.

15. *Cho G.J., Kim H.Y., Park J.H., Ahn K.H., Hong S.C., Kim H.J.* et al. Prepregnancy factors are associated with development of hypertension later in life in women with pre-eclampsia. J. Womens Health. 2019; 28(7): 984-9. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2018.7165.

16. *Behrens I., Basit S., Melbye M., Lykke J.A., Wohlfahrt J., Bundgaard H.* et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. BMJ. 2017; 12: 358. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3078.

17. *Groenhof T.K.J., Zoet G.A., Franx A., Gansevoort R.T., Bots M.L., Groen H.* et al. Trajectory of cardiovascular risk factors after hypertensive disorders of pregnancy. Hypertension. 2019; 73(1): 171-8. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11726.

18. *White W.M., Mielke M.M., Araoz P.A., Lahr B.D., Bailey K.R., Jayachandran M.* et al. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214(4): 519.e1-519.e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.003.

19. *Zoet G.A., Benschop L., Boersma E., Budde R.P.J., Fauser B.C.J.M., van der Graaf Y.* et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45- to 55-year-old women with a history of preeclampsia. Circulation. 2018; 137(8): 877-9. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032695.

20. *Benschop L., Duvekot J.J., Roeters van Lennep J.E.* Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. Heart. 2019; 105(16): 1273-8. https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313453.

21. *Grand'Maison S., Pilote L., Schlosser K., Stewart D.J., Okano M., Dayan N.* Clinical features and outcomes of acute coronary syndrome in women with previous pregnancy complications. Can. J. Cardiol. 2017; 33(12): 1683-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.025.

22. *Haug E.B., Horn J., Markovitz A.R., Fraser A., Klykken B., Dalen H.* et al. Association of conventional cardiovascular risk factors with cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: analysis of the nord-trøndelag health study. JAMA Cardiol. 2019; 4(7): 628-35. https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1746.

23. *Riise H.K.R., Sulo G., Tell G.S., Igland J., Nygård O., Iversen A.C.* et al. Association between gestational hypertension and risk of cardiovascular disease among 617 589 Norwegian women. J. Am. Heart Assoc. 2018; 7(10): e008337. https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.008337.

24. *Theilen L.H., Meeks H., Fraser A., Esplin M.S., Smith K.R., Varner M.W.* Longterm mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(1): 107.e1-107.e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.002.

25. *Castleman J.S., Ganapathy R., Taki F., Lip G.Y., Steeds R.P., Kotecha D.* Echocardiographic structure and function in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016; 9(9): e004888. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004888.

26. *Breetveld N.M., Ghossein-Doha C., van Neer J., Sengers M.J.J.M., Geerts L., van Kuijk S.M.J.* et al. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52(2): 196-204. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17534.

27. *Bokslag A., Franssen C., Alma L.J., Kovacevic I., Kesteren F.V., Teunissen P.W.* et al. Early-onset preeclampsia predisposes to preclinical diastolic left ventricular dysfunction in the fifth decade of life: an observational study. PLoS ONne. 2018; 13(6): e0198908. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198908.

28. *Soma-Pillay P., Louw M.C., Adeyemo A.O., Makin J., Pattinson R.C.* Cardiac diastolic function after recovery from pre-eclampsia. Cardiovasc. J. Afr. 2018; 29(1): 26-31. https://dx.doi.org/10.5830/CVJA-2017-031.

29. *Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., Prefumo F., Bonadei I., Valcamonico A.* et al. Maternal cardiac function after HELLP syndrome: an echocardiography study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(4): 507-13. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17358.

30. *Chen S.N., Cheng C.C., Tsai K.H., Tang P.L., Chern C.U., Huang W.C.* et al. Hypertensive disorders of pregnancy and future heart failure risk: a nationwide population-based retrospective cohort study. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 110-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.010.

31. *Kuo Y.L., Chan T.F., Wu C.Y., Ker C.R., Tu H.P.* Preeclampsia-eclampsia and future cardiovascular risk among women in Taiwan. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2018; 57(3): 364-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.04.035.

32. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Тардов М.В., Стулин И.Д.* Особенности церебрального кровотока при тяжелой преэклампсии и эклампсии. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 90-9. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Tardov M.V., Stulin I.D. Features of cerebral blood flow in severe preeclampsia and eclampsia. Obstetrics and gynecology. 2020; 12: 90-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.90-99.

33. *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.

34. Riise H.K.R., Sulo G., Tell G.S., Igland J., Egeland G., Nygard O. et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. Int. J. Cardiol. 2019; 282: 81-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.097.

35. *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.

36. *Elharram M., Dayan N., Kaur A., Landry T., Pilote L.* Long-term cognitive impairment after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2018; 132(2): 355-64. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002686.

37. *Тарасова О.А., Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К., Чулков В.С.* Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности. Артериальная гипертензия. 2019; 25(1): 97-104. [Tarasova O.A., Chulkov V.S., Sinitsyn S.P., Vereina N.K., Chulkov V.S. Factors of cardiometabolic risk in women with a history of arterial hypertension during pregnancy. Arterial hypertension. 2019; 25(1): 97-104. (in Russian]. https://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104.

38. *Jenabi E., Afshari M., Khazaei S.J.* The association between preeclampsia and the risk of metabolic syndrome after delivery: a meta-analysis. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(19): 3253-8. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1678138.

39. *Чулков В.С., Долгушина В.Ф., Верейна Н.К., Синицын С.П.* Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 33-9. [Chulkov V.S., Dolgushina V.F., Vereina N.K., Sinitsyn S.P. Obstetric complications in various forms of arterial hypertension in pregnant women. Obstetrics and gynecology. 2013; 10: 33-9. (in Russian)].

40. *Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г.* Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 81-9. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Azamatov A.R., Shmakov R.G. The commonality of clinical manifestations of preeclampsia and metabolic syndrome: the search for justification. Obstetrics and gynecology. 2021; 3: 81-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.81-89.

41. *Hooijschuur M.C.E., Ghossein-Doha C., Kroon A.A., De Leeuw P.W., Zandbergen A.A.M., Van Kuijk S.M.J., Spaanderman M.E.A.* Metabolic syndrome and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(1): 64-71. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20126.

42. *Khashan A.S., Evans M., Kublickas M., McCarthy F.P., Kenny L.C., Stenvinkel P.* et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. PLoS Med. 2019; 16(7): e1002875. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002875.

43. *Brown H.L., Warner J.J., Gianos E., Gulati M., Hill A.J., Hollier L.M. et al.*; American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018; 137(24): e843-52. https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000582.

44. *Duffy J., Cairns A.E., Richards-Doran D., van 't Hooft J., Gale C., Brown M.* et al. A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study. BJOG. 2020; 127(12): 1516-26. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16319.

45. *Miller E.C., Boehme A.K., Chung N.T., Wang S.S., Lacey J.V., Lakshminarayan K.* et al. Aspirin reduces long-term stroke risk in women with prior hypertensive disorders of pregnancy. Neurology. 2019; 92(4): e305-16. https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006815.

Поступила 14.07.2021
Принята в печать 27.07.2021
Received 14.07.2021
Accepted 27.07.2021

Сведения об авторах:
Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(919)329-32-45, dolgushinavf@yandex.ru, 454091, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Сюндюкова Елена Геннадьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(351)721-46-32, +7(900)027-08-82, seg269@mail.ru, 454091, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(351)253-69-11, +7(9220698-23-28, vschulkov@rambler.ru, 454091, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Рябикина Мария Геннадьевна, врач отделения патологии беременности, Клиника ЮУГМУ Минздрава России, +7(351)721-46-32, +7(919)311-24-88, mryabikina@mail.ru, 454091, Россия, Челябинск, ул. Черкасская, д. 2.

Authors' information:
Valentina F. Dolgushina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(919)329-32-45, dolgushinavf@yandex.ru, 454091, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Elena G. Syundyukova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(351)721-46-32, +7(900)027-08-82, seg269@mail.ru, 454091, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Vasiliy S. Chulkov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(351)253-69-11, +7(922)698-2-328, vschulkov@rambler.ru, 454091, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Marya G. Ryabikina, doctor of the Department of Pathology of Pregnancy, Clinic of the South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(351)721-46-32, +7(919)311-2-488, mryabikina@mail.ru, 454091, Russia, Chelyabinsk, Cherkasskaya str., 2.

А.Ю. МАРЯНЯН, А.Н. КАЛЬКОВА, Н.В. АКУДОВИЧ

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА БИОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Проанализированы результаты опубликованных в международных базах данных российских и зарубежных исследований, затрагивающих проблемы употребления алкоголя во время беременности и его влияния на биоэлементный статус. К настоящему времени накоплен огромный клинический и экспериментальный материал по влиянию многих макро- и микроэлементов на физиологию и патологию человека, однако исследований влияния алкоголя и его метаболитов на организм, в частности, биоэлементный статус беременных, мало. Тем не менее приведенные в данной статье результаты исследований свидетельствуют о крайне негативном влиянии алкоголя на организм беременной женщины, в том числе и на биоэлементный статус. Также отмечено, что при злоупотреблении алкоголем у беременных выявляются нарушения со стороны всех ростков кроветворения, особенно эритропоэз.

Заключение: *Исследований о взаимосвязи содержания биоэлементов при употреблении алкоголя с течением беременности, родов, развития плода и адаптации новорожденных недостаточно. Кроме того, они не охватывают в полной мере все стороны данной проблемы. Существует необходимость проведения прегравидарной подготовки, то есть подготовки к благоприятной беременности, а это прежде всего – отказ от употребления алкоголя и восполнение дефицита жизненно важных биоэлементов. Использование препаратов, включающих различные биоэлементы, разработка диет с оптимизированным содержанием микро- и макроэлементов для беременных с алкогольным анамнезом, создание специальных детских молочных смесей, безусловно, будут способствовать улучшению состояния матери, плода и новорожденных.*

Ключевые слова: *алкоголь, беременность, микроэлементы, макроэлементы.*

Вклад авторов: Марянян А.Ю., Калькова А.Н. – концепция и дизайн исследования; Калькова А.Н., Акудович Н.В. – сбор и обработка материала, литературный поиск российских и зарубежных исследований в российских и международных базах данных; Марянян А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В. – анализ данных опубликованных исследований, написание текста; Марянян А.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках госбюджетной темы, фундаментальных НИР с 2021 г.

Для цитирования: Марянян А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В. Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 21-30
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.21-30

A.YU. MARIANIAN, A.N. KALKOVA, N.V. AKUDOVICH

INFLUENCE OF ALCOHOL CONSUMPTION ON THE BIOELEMENT STATUS OF PREGNANT WOMEN IN THE PRENATAL PERIOD

Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

The paper analyzes the results of the Russian and foreign studies published in the international databases, which deal with the problems of alcohol consumption in pregnant women and its impact on their bioelement status. To date, a huge amount of clinical and experimental material has been accumulated on the effects of many macro- and microelements on human physiology and pathology, but there are few studies of the effect of alcohol and its metabolites on the body, the bioelement status of pregnant women in particular. Nevertheless, the study results presented in this article indicate an extremely negative effect of alcohol on a pregnant woman, including on her bioelement status. It is also noted that when pregnant women abuse alcohol, they are found to have impairments in all lineages of hematopoiesis, especially those of erythropoiesis.

Conclusion: *There are not enough studies on the relationship of the content of bioelements in alcohol consumption to the course of pregnancy, childbirth, fetal development, and neonatal adaptation. In addition, they do not fully cover all aspects of this problem. There is a need for pregravid preparation, that is, to prepare for a favorable pregnancy, and this is primarily to refuse to drink alcohol and to replenish the lack of vital bioelements. The use of drugs that contain various bioelements, the development of diets with an optimized content of micro- and macroelements for pregnant women with an alcoholic history, and the development of special infant formulas will certainly help improve the health of the mother, fetus, and newborns.*

Keywords: *alcohol, pregnancy, micronutrients, macronutrients.*

Authors' contributions: Marianian A.Yu., Kalkova A.N. – concept and design of the investigation; Kalkova A.N., Akudovich N.V. – material collection and processing; literary search for Russian and foreign studies in Russian and international databases; Marianian A.Yu., Kalkova A.N., Akudovich N.V. – analysis of the data of published studies; writing the text; Marianian A.Yu. – editing.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding: The investigation was conducted within the framework of the state budget topic and fundamental researches since 2021.

For citation: Marianian A.Yu., Kalkova A.N., Akudovich N.V. Influence of alcohol consumption on the bioelement status of pregnant women in the prenatal period. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 21-30 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.21-30

Здоровье – это личное богатство человека. Как им распорядиться, зависит от желания, знаний и умений каждого. К началу XXI в. проблема сохранения здоровья россиян выросла до угрозы национальной безопасности. По данным ВОЗ здоровье человека на 7% зависит от климатических условий, на 8% – от уровня медицинского обслуживания, на 10% – от социальных условий, на 15% – от наследственных факторов и на 60% – от его образа жизни [1].

Основное место в данном контексте – отношение к употреблению алкоголя и информированность о возможных последствиях его употребления. Алкоголь у беременных женщин оказывает неблагоприятное действие на все органы и системы организма, в том числе и кроветворение [2, 3]. Женщина, желающая родить здорового ребенка, должна воздержаться от употребления алкоголя до, во время беременности и в послеродовый период (во время кормления грудью). Особую настороженность у специалистов вызывает употребление женщинами алкоголя во время беременности [4–6]. Спиртные напитки с 18-й недели беременности могут вызывать у плода состояние алкогольной зависимости, а после рождения ребенка – вегетативные, соматические, неврологические и психологические нарушения [7, 8].

В настоящее время специалисты уделяют большое внимание изучению интенсивности перекисного окисления липидов и активации системы антиоксидантной защиты. С ней связаны нарушения окислительно-восстановительных процессов и массовая генерация биологически активных соединений, играющих главную роль в метаболизме [9, 10]. При этом отмечена роль биоэлементов, регулирующих активность подавляющего числа ферментов. Содержание тех или иных ферментов может вызывать нарушения функционирования фетоплацентарного комплекса, что приводит к патологическим состояниям новорожденных [11].

Алкоголизм является одной из главных проблем современного общества, а применение алкоголя беременными женщинами даже в незначительных дозах оказывает токсическое влияние на внутренние органы, негативно отражается на деятельности всех систем организма, водно-электролитном балансе и обменных процессах. Кроме того, вызывает значительный сдвиг в балансе макроэлементов (натрий, калий, кальций, хлор, магний) и микроэлементов (железо, марганец, медь, цинк, кобальт, йод) [12].

Минеральная поддержка необходима женщинам на всех этапах беременности. Соотношение минералов имеет огромное значение на протяжении всей жизни человека; дисбаланс становится причиной заболеваний и плохого самочувствия. Организм будущей матери требует на порядок больше некоторых минералов и витаминов; на их недостаток реагирует болезненно; при этом часто страдает ребенок [13].

Микро- и макроэлементы выполняют в организме будущей мамы самые разные функции: регуляция обмена веществ, оптимизация активности ферментных систем, обеспечение процессов клеточного дыхания, поддержание кислотно-щелочного равновесия, гормоноподобное действие (некоторые микронутриенты могут связываться с рецепторами гормонов и оказывать специфические эффекты), а также регуляция репродуктивной функции, процессов эмбриогенеза и др. По данным ВОЗ более чем 2 млрд людей имеют нарастающий дефицит основных витаминов и минералов, в частности, витамина А, йода, железа, цинка, магния и т.д. [14].

Наиболее опасен дефицит питательных веществ для беременных и кормящих матерей. Во время беременности возрастает суточная потребность организма в витаминах и минералах. У беременных женщин в России широко распространен дефицит магния, кальция, железа, йода, селена, цинка. Основной причиной является неправильное питание. В России немало регионов, где отмечается нехватка различных витаминов, микро- и макроэлементов [15].

В настоящее время с учетом достижений фундаментальной науки доказательной медицины ясно, что развитие плода и нормальное протекание беременности невозможны при дефиците витаминов и макроэлементов. Например, дефицит цинка может привести к эмбриональной смерти плода. Дефицит кальция является частой причиной остеопенического синдрома (набор костной массы), артериальной гипертензии; дефицит витаминов группы В может привести к поражению ЦНС и макросомии плода (масса плода составляет более 4000–4500 г) [14].

Известно также, что этанол (этиловый спирт) разрушителен для формирующегося плода, увеличивает риск выкидыша; пагубно влияет на уже имеющиеся экстрагенитальные патологии беременных, а также на головной мозг и нервную систему малыша, что в дальнейшем увеличивает риски осложненного течения беременности, родов и послеродового

периода, а затем приводит к снижению у ребенка нормальной жизнедеятельности, его инвалидизации и социальной дезадаптации [16].

При алкогольной интоксикации в организме происходят серьезные перестройки, которые вызывают дисбаланс биоэлементов. По результатам литературных данных выявлен высокий риск негативного воздействия алкоголя на процессы всасывания микро- и макроэлементов в желудочно-кишечном тракте [17]; процесс пищеварения превращается в процесс гниения. Последствия – гастрит, язва и т.д.

Макроэлементами принято считать те химические элементы, содержание в организме которых более 0,005 % массы тела. К этой группе относятся водород, углерод, кислород, азот, натрий, магний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций. Около 97% от массы тела приходится на водород, кислород, азот. Они поступают с пищей, воздухом, входят в состав белков, жиров и углеводов и участвуют в большинстве химических реакций. На долю кальция, фосфора, калия, натрия, хлора, магния и серы приходится около 3% от массы организма. Макроэлементы сконцентрированы в соединительных тканях (мышцы, кости, кровь), входя в состав органических соединений [18].

Микроэлементы – это частицы, содержащиеся в организме в очень малых количествах, не больше 0,005% массы тела, а концентрация в тканях – не более 0,000001%. Даже незначительные отклонения их содержания от нормы вызывают тяжелые заболевания. Среди них выделяют незаменимые микроэлементы. Это *железо, йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор* [18].

Для нормального развития плода и хорошего самочувствия мамы важны медь, кобальт, хром, цинк и другие элементы, принимающие участие в обмене веществ и построении клеточных структур. Микроэлементы неравномерно распределены между тканями. Так, цинк аккумулируется в поджелудочной железе, молибден – в почках, барий – в сетчатке глаз, стронций – в щитовидной железе [17, 18].

Известно, что для будущих матерей наиболее опасен дефицит минералов магния, йода, железа и т.д. и витаминов A, B, D и др. Дефицит питательных веществ для беременных и кормящих матерей приводит к срыву компенсаторно-приспособительных возможностей матери и плода, развитию патологии беременности, к преждевременным родам и врожденным порокам развития. Во время беременности возрастает суточная потребность организма в витаминах и минеральных веществах на 30–50% [19].

По данным НИИ питания РАМН, ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, в настоящее время в РФ нет беременных женщин, обеспеченных всеми витаминами и минералами. Основная причина – неправильное питание.

До настоящего времени беременным внушали мысль питаться за двоих. Это заблуждение. Избыточная масса тела беременной становится причиной преэклапсии (ухудшается работа почек, сосудов головного мозга будущей мамы), осложнений в родах и долгой реабилитации после них. Важным является не количество, а качество пищи, содержание в ней всех необходимых для роста и развития плода веществ.

Такие химические элементы, такие как железо, цинк, медь, являются основой для формирования здоровья будущей мамы. Недостаточность данных биоэлементов в организме при употреблении алкоголя ведет нарушению здоровья беременных: подавление иммунитета, гипохромные анемии, невынашивание беременности, самопроизвольные выкидыши, аномалии родовой деятельности, атонические кровотечения при беременности и в послеродовом периоде. Дефицит вышеуказанных микроэлементов, безусловно, негативно отражается на здоровье плода и новорожденного. Это врожденные пороки, задержка внутриутробного развития, снижение массы тела, соматические и психические аномалия [20]. По результатам исследований ученых-практиков выявлена определенная связь между нарушениями обмена цинка в организме матери, вызванными употреблением алкоголя, и частотой и тяжестью проявлений эмбриофетопатий. Авторы указывают также на вероятность усиления тератогенного воздействия алкоголя и ацетальдегида на плод на фоне алиментарного недостатка цинка во время беременности [21–23].

Этанол оказывает выраженное токсическое действие на систему крови, вызывая угнетение и подавление образования клеток крови в костном мозге. Алкоголь вызывает нарушение со стороны всех ростков кроветворения. Больше всех страдает эритропоэз, вследствие чего развиваются многие виды анемий [24].

Цинк – важнейший микроэлемент, имеет большое значение для репродуктивных органов; стимулирует нормальное развитие костей и скелета, нормализует обмен веществ (белковый, углеводный, фосфатный); усиливает антиоксидантные свойства организма (помогают предотвратить повреждение клеток), то есть помогает организму в защите от агрессивного поведения свободных радикалов (загрязнение окружающей среды, курение, УФ-излучение Солнца).

Общее количество цинка в организме составляет 1 400–2 400 мг, то есть в 2 раза ниже содержания железа, в 10 раз выше содержания меди и в 100 раз больше количества марганца. Высокая концентрация цинка находится в гипофизе, поджелудочной железе (особенно в клетках), сетчатке глаза, половых железах, печени, скелете, ногтях, волосах. В крови цинк находится в основном в эритроцитах – до 80%, а внутри клеток – в ядре и митохондриях [18].

В костной ткани содержится до 20% цинка; при этом скорость включения цинка в костную ткань выше, чем у кальция; в костях цинк удерживается прочнее, чем в мягких тканях [25].

Функция цинка в организме:

1. Необходим для образования нуклеиновых кислот, обеспечения деления, роста клеток и регенерации тканей, особенно колагеновых волокон и скелета. Активно влияет на иммунитет, обеспечивая синтез иммуноглобулинов.

2. Необходим для нормального функционирования: гормонов гипофиза, ответственных за развитие

организма; поджелудочной железы, обеспечивающих активность инсулина, и т.д.

3. Отличается липотропным действием, нормализуя жировой обмен, повышает интенсивность распада жиров, предотвращает жировую дистрофию печени.

4. Необходим для кроветворения.

5. Поддерживает и улучшает зрение.

6. Является структурным элементом эпителиальных клеток слизистых оболочек, особенно ротовой полости, кожи, волос и ногтей. Влияет на вкусовые ощущения и аппетит.

7. Необходим для нормального роста костного скелета и восстановления тканей, нормализует сахар в крови, активизирует деятельность головного мозга, затормаживает процесс старения.

8. Обязателен для нормального роста кожи, волос и ногтей, для лечения ран и ожогов. Участвует в образовании белков и ядерных белков (генетический материал клеток).

Биохимическое значение цинка. Zn играет важную биохимическую роль в организме, является элементом молекулярной структуры более 80 известных энзимов (сложных белковых соединений) и участвует в регуляции активности более 200 ферментных систем. Входит в состав важнейших ферментов, гормонов и витаминов. То есть обеспечивает основные жизненные процессы в клетках, органах и тканях: кроветворение; регуляция деления клеток; синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК); регуляция Т-клеточного иммунитета; синтез пищеварительных ферментов; синтез инсулина поджелудочной железой; синтез полового гормона тестостерона; образование белков памяти в ЦНС; рост волос и ногтей; стимуляция процессов регенерации (заживления) кожи; формирование коллагеновых волокон (прочность кожи и сосудов); окислительно-восстановительные реакции; энергетический обмен клеток [14,18].

Клинические признаки нарушения обмена цинка. Недостаточность цинка в пище вызывает глубокие нарушения в организме человека: резкую задержку роста (карликовость); чрезмерную сухость и ранимость кожи, склонность к аллергическим поражениям, экземе, к сыпи на лице и конечностях; нарушения волосяного покрова (редкие волосы, раннее облысение) и заболевания ногтей; снижение устойчивости внимания и кратковременной памяти; различные расстройства половой функции, приводящие к бездетности; преждевременные роды и рождение ослабленных, маловесных детей; поражения головного мозга: психические расстройства (апатия, депрессия, спутанность сознания, усиление симптомов шизофрении, эпилепсии), неврологические нарушения (потеря вкусовых ощущений, нарушение слуха и зрения); нарушения свертываемости крови (склонность к кровопотерям); анемии гемолитического характера (малокровие вследствие укороченной продолжительности жизни красных кровяных клеток – эритроцитов); анемии апластические (малокровие вследствие недостаточного образования эритроцитов); снижение имунного статуса (за счет падения количества имунных клеток – лимфоцитов) [26].

Пищевые источники цинка. Концентрация Zn в животных тканях превышает его содержание в тканях растительного мира. Высокие концентрации этого микроэлемента обнаружены в тканях морских организмов. Для сравнения приведем пример содержания цинка в 100 г различных веществ: в морской воде – 0,002 мг; в растениях – 0,2–0,8 мг; в органах и тканях млекопитающих – от 1,5 до 20,0 мг. В 100 г устриц содержится 100 мг цинка.

Высокое содержание цинка выявлено в тканях креветок, сельди, макрели, говяжьей печени, мясе. В продуктах растительного происхождения – в семенах тыквы, подсолнечника, бобовых, грибах и зерновых (овсяная и гречневая крупы); в грецком орехе тоже содержится повышенное количество этого микроэлемента, но фититновая кислота, входящая в состав вещества растений, резко ухудшает биодоступность связанного цинка. Потребность цинка в сутки составляет: у детей 1–5 лет – 10 мг, 6–10 лет – 12 мг; у подростков 11–17 лет и взрослых – 15 мг; у беременных – 22 мг; у кормящих матерей – 25 мг [27].

Лица, требующие дополнительного приема цинка: вегетарианцы; люди старше 55 лет; дети дошкольного возраста, не получающие адекватного питания; больные, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями; лица, употребляющие алкоголь и наркотики; при длительных стресса; перенесшие недавно хирургические операции, травмы, ожоги; лица, принимающие длительное время мочегонные препараты; страдающие хронической диареей. При длительном приеме цинка должен назначаться прием 2–3 мг меди [26].

Наиболее частые симптомы при недостатке цинка в пище: низкая половая активность у мужчин (может стать причиной бесплодия); ухудшение зрения, особенно в сумерки, развитие близорукости; частые простудные заболевания; снижение вкусовой чувствительности, потеря аппетита; ломкость волос и ногтей; нарушение жирового обмена; болезни сердца; нарушения в нервной системе, повреждения мозга; плохое заживание ран; пищевая аллергия; синдром хронической усталости; остеопороз; патологические состояния со стороны желез внутренней секреции, вилочковой железы и эпителиальных клеток кожи; дети отстают в росте, проявляются заболевания кожи с гнойничками, выпадают волосы, появляются язвы во рту, на языке, деснах, вокруг ногтей, проявляется половое недоразвитие [18, 27].

Железо – основа клеточного дыхания. Железодефицитные состояния отмечаются среди всего населения земного шара.

Анемия признана одной из ведущих проблем мирового здравоохранения, затрагивающих преимущественно наиболее уязвимую часть населения – женщин репродуктивного возраста и детей ранних лет жизни [28].

В организме человека содержится примерно 5 000 мг железа, которое распределено крайне неравномерно:

- до 80% общего количества железа содержится в гемоглобине циркулирующих эритроцитов, помогая этим красным клеткам крови связывать

то кислород (в легких), то углекислый газ (в тканях);
- меньше железа в клетках мышц (дыхательный пигмент мышц), в печени и селезенке, где идет непрерывный процесс разрушения старых эритроцитов;
- запас на экстренные случаи. Это ферритин – внутриклеточное депо железа. Именно ферритин показывает, есть ли предрасположенность к анемии. Но идеальной цифры ферритина (референсное значение – от 5 до 148 мкг/л) не существует. Это индивидуальный показатель. Низкий ферритин – причина головокружения, головной боли, постоянной усталости.

Железо входит в состав гемоглобина, который доставляет кислород в клетки и выводит углекислый газ из легких. Железо плазмы крови участвует в процессе кроветворения; в синтезе ДНК; играет важную роль в борьбе иммунной системы с бактериями и вирусами; способствует детоксикации отравляющих веществ в печени. Суточная потребность – 10–18 мг. Пища – основной источник железа. В пищевых продуктах железо содержится в форме различных комплексов. В растительных продуктах – это непрочные комплексы с органическими кислотами, углеводами и растительными белками. В животных продуктах железо входит в состав гемоглобина крови и миоглобина мышц, ферритина [18].

У женщин железо из пищи всасывается в 4 раза больше, чем у мужчин. У детей до 1 года – до 70%; у детей до 10 лет – 10%, у взрослых – 3%.

Железо мяса всасывается на 40–50%, железо рыбы – на 10%. Легче всего всасывается железо печени животных. Интересен тот факт, что всасываемость железа в кишечнике не зависит от количества содержания железа в пище.

Человек теряет железо разными путями. С мочой теряется только 1% суточной потери; на тонкий кишечник приходится до 90% общих потерь железа (5% – с отмирающими эпителиальными клетками, 85% – с калом); в менструальный период у женщин – до 5–8%.

Дефицит железа отмечается в следующих случаях: при несбалансированном питании (избытке мучной пищи); рождении недоношенных детей; детей, находящихся на искусственном вскармливании; девочек в подростковом периоде; быстро растущих детей; пожилых людей; больных, подверженных хроническим кровопотерям (желудочно-кишечные кровотечения, затяжные или обильные месячные и т.д.) [15].

Клинические признаки нарушения обмена железа. Дефицит железа характеризуется симптоматикой: малокровием (анемией); извращениями в питании (дети могут есть мел, песок, почву); высокой утомляемостью; ухудшением способности к обучению; повышенной зябкостью (вследствие снижения температуры тела); снижением физической и умственной работоспособности из-за мышечной слабости и потерей выносливости; понижением функции щитовидной железы; деформацией ногтей; изменением вкусовых ощущений; неврологическими расстройствами (появление вспыльчивости, неуравновешенности характера, плаксивости, неясных мигрирующих болей по всему телу) [13].

Пищевые источники железа. Потребность в железе составляет в сутки у детей 1–5 лет – 10 мг; 6–13 лет – 12–15 мг; 14–17 лет – 18 мг, у взрослых – 18 мг, у беременных и кормящих женщин – 20 мг. Наилучшее всасывание железа достигается при одновременном приеме витамина С. Железо и медь обладают синергическим действием (совместно действуют). Ранние признаки передозировки железа: диарея с кровью, сильная тошнота, боли в животе, рвота с кровью. Поздние признаки: слабость, коллапс, бледность, посинение губ, ногтей, поверхностное дыхание, кома, слабое сердцебиение. Избыток железа повышает риск раковых заболеваний и ишемической болезни сердца. Ухудшают всасывание железа молоко, сыр, яйца, чай, кофе, шпинат, цельнозерновой хлеб [15].

Высокое содержание железа имеют фасоль, овсяная и гречневая крупы, зелень петрушки, белокочанная капуста, сушеные фрукты (абрикосы, груши, яблоки), говяжья печень, мидии, грибы, какао, тимьян, яичный желток.

При недостаточном поступлении железа или плохом всасывании его в желудочно-кишечном тракте развивается железодефицитная анемия. Страдают все органы и системы из-за кислородного голодания. Симптомы дефицита: резкая слабость, головокружение, бессонница, потеря аппетита, выпадение волос, трещины на губах, сухая бледная кожа, ломкие и деформированные ногти. Дети отстают в развитии, плохо успевают в школе, из-за сниженного иммунитета часто болеют [18, 28].

Железо необходимо на протяжении всей беременности. Гемоглобин у беременных не должен быть ниже 120, потому что гемоглобин – это кислород для мозга ребенка. Если его не хватает, ребенок развивается нездоровый, и, если женщина хочет иметь умного ребенка, тогда она должна контролировать уровень гемоглобина. При этом нужно принимать железо, которое депонируется и действует позже [29].

Дефицит железа встречается при алкоголизме у беременных женщин в 20–25 % случаев; чаще он развивается при поражении желудочно-кишечного тракта, циррозе печени. При продолжительном течении анемии наряду с общими симптомами, что и так характерно при беременности (слабость, головокружение, одышка, сердцебиение), встречаются еще и симптомы недостатка железа (поражение кожи, ногтей, выпадение волос, нарушение глотания, извращения вкуса). У 40% больных женщин алкоголизмом формируется дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты, что тоже приводит к возникновению анемии. Алкоголь оказывает негативное воздействие на эритроциты, видоизменяя их форму, укорачивая жизненный цикл, вследствие чего происходит деструкция эритроцитов, что в дальнейшем может вызвать гемолитическую анемию [30, 31].

Йод необходим для синтеза тироидных гормонов щитовидной железы. Закладка этого важнейшего органа у малыша происходит на 4–5-й неделе бере-

менности, а его активность регулирует рост и дифференциацию тканей. Кроме того, секрет щитовидной железы оказывает влияние на желтое тело беременности, сохраняя плод до необходимых сроков [32].

Оптимальное количество йода необходимо для работы мозга и поддержания гормонального баланса. Щитовидная железа, которая вырабатывает гормоны, регулирующие метаболизм и рост всех тканей тела, всегда оказывается первой жертвой дефицита йода. Отсутствие достаточного питания вызывает нарушения работы щитовидной железы, заставляя ее либо выбрасывать в кровь избыточное количество тиреоидного гормона, либо, что чаще случается уменьшить или полностью прекратить выработку гормона.

По данным оценки Всемирной организации здравоохранения, Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и Международного совета по контролю йододефицитных заболеваний (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD) около 30% жителей из 130 стран мира живут в районах йодного дефицита. Дефицит йода при беременности является серьезной проблемой во всем мире [33]. Беременные женщины подвержены высокому риску йододефицитного состояния, так как при беременности увеличивается необходимость в йоде. Это связано с повышенным синтезом тиреоидных гормонов и потребностью в нужном количестве концентрации йода плодом. Недостаток йода имеет тяжелые последствия для беременных женщин, поскольку влияет на будущее поколение [34]. Клинической картиной при эутиреоидных формах недостаточного уровня йода в организме беременных является снижение работоспособности, затруднение дыхания и глотания, появление сухого периодического покашливания. У беременных проявляются такие симптомы, как головокружение, головные боли, сухость кожных покровов. При сочетании йододефицита с недостаточностью щитовидной железы появляются симптомы гипотиреоза: вялость, апатичность, сонливость, диспептические расстройства, озноб, снижение памяти, бледность. Для декомпенсированного гипертиреоидного состояния, спровоцированного недостатком йода, типичны похудение, жалобы на мышечную слабость, тахикардию и тахиаритмии, потливость, плохую переносимость тепла [35].

С учетом глобальной распространенности гиповитаминозов, гипоэлементозов и тяжести их последствий, особенно для беременных, правительством РФ было разработано постановление № 11119 о необходимости коррекции дефицита йода и других микронутриентов (приказ МЗ РФ № 444 от 14.12.1999). Но, несмотря на эти принятые меры, проблему с микронутриентами в РФ не удалось преодолеть.

Марганец принимает непосредственное участие в процессе роста скелета малыша, кроветворении и тканевом дыхании. Дефицит марганца на протяжении нескольких месяцев беременности может стать причиной гипотрофии плода [36].

Марганец необходим для заживления ран, максимально эффективной работы мозга; правильного метаболизма сахаров, инсулина и холестерина; является антиоксидантом; укрепляет ткани артерий; необходим для роста и самовосстановления костных хрящей; повышает разрушение опухолевых клеток.

При его недостатке возникает риск развития пороков формирования плода, а также артритов, диабета, атеросклероза, эпилепсии, катаракты и рассеянного склероза; возникают глухота, раздражительность, ухудшение памяти, профузное (стрессовое) потоотделение, тремор (дрожание) рук, мышечные контрактуры (ограниченность сгибательных или разгибательных движений в коленном, локтевом, плечевом, тазобедренном суставах), неприятные ощущения в молочных железах [13].

Кремний присутствует во всех органах и тканях (примерно одна тысячная доля всей массы тела) и благодаря ему сохраняется эластичность всех тканей, стенок сосудов и сухожилий [13].

Действие кремния распространяется на все системы в организме, так как он принимает участие в метаболизме большого количества витаминов и минералов: способствует процессу построения костной и хрящевой ткани, благоприятно воздействует на зубы, волосы, причем без обязательного присутствия витамина D, питает энергией мозжечок и кору головного мозга, то есть отвечает за процессы мышления; регулирует обмен веществ, повышая степень усвоения кальция, фтора, кобальта, марганца и других элементов (более 75 наименований). Кроме того, что очень важно, кремний выполняет антитоксическую функцию при курении, употреблении алкоголя, токсикозе беременных и т.д. [14].

Суточная норма кремния на сегодняшний день окончательно не установлена. Но для нормальной жизнедеятельности организма требуется от 20 до 50 мг в сутки. Особенно высока потребность кремния у детей, женщин во время беременности и кормящих матерей.

Кремний содержится в муке грубого помола, нешлифованном рисе, меде, шпинате, луке, моркови, томатах, огурцах, капусте, молочных продуктах, мясе, яйцах, свекле, картофеле, абрикосах, клубнике и др. Также большое количество кремния отмечается в можжевельнике, полыни, лекарственной ромашке, тимьяне, эвкалипте, крапиве, рисе для суши, фасоли красной и белой, жимолости. В природе кремний встречается в виде кремнезема, горного хрусталя (кварца) и некоторых драгоценных камней – аметиста, халцедона, топаза, оникса. [18].

Магний наряду с калием является основным внутриклеточным элементом. Обеспечивает всасываемость кальция (чем больше магния, тем больше и кальция). Магний способствует выведению из организма токсических металлов, участвует в процессе формирования костей и метаболизме минералов (обмен веществ) [37].

Содержание магния в организме в среднем на 50% ниже нормы; потребность в нем составляет 300 мг. Низкое содержание магния объясняется тем, что магния мало в воде и продуктах питания (он разрушается во время кипячения), снижением абсорбции (впитывание одного вещества другим) при обильном потреблении жирных кислот, сахара, препаратов железа,

фолиевой кислоты, антибиотиков (тетрациклинового ряда), диуретиков, слабительных, седативных, пероральных контрацептивов, алкоголя, препаратов калия, кофеина, а также дефицитом витамина Е.

Играет особую роль в деятельности нервной системы, кровообращении сердечной мышцы и углеродном обмене. Раздражительность и аритмия – первые признаки дефицита магния в организме.

Магний – жизненно важный макроэлемент, обеспечивающий осуществление широкого спектра биологических функций беременных женщин. По итогам исследований магний участвует в 350 процессах организма [12, 37]. Последствия дефицита магния по-прежнему являются актуальной проблемой в мире, хотя он широко распространен в природе. Скорее всего, это связано с неправильным образом жизни, вредными привычками, в том числе, безусловно, воздействием употребления алкоголя, частыми стрессами и высокой соматической заболеваемостью. При беременности потребность в магнии возрастает приблизительно в 2–3 раза. Это связывают с развитием плода, увеличением массы матки, развитием плаценты. Известно, что матка и плацента относятся к органам с наивысшей концентрацией магния [38].

Акушерская и гинекологическая практика свидетельствует, что дефицит магния может привести к патологиям имплантации эмбриона и появлению высокого риска самопроизвольного аборта. Кальциноз плаценты у беременных является проявлением недостатка магния, как следствие – нарушение обмена кальция в условиях дефицита магния. Дисбаланс в содержании кальция и магния приводит: к длительной угрозе прерывания беременности, преждевременным родам, дискоординации родовой деятельности, болям в спине, пояснице и тазовом отделе; симфизиопатии и симфизиту; гипертензивным нарушениям (преэклампсии и эклампсии) [39]. Наиболее часто встречаемые симптомы дефицита магния условно можно разделить на пять основных групп: центральные симптомы (головная боль, лабильность настроения, депрессия, расстройства сна); периферические симптомы (болезненность в спине, парестезии, судороги); органоспецифические (лабильность артериального давления, сердцебиение, боль в животе, диспептические расстройства); трофические (ломкость ногтей, выпадение волос, остеопороз), кризовые симптомы (синкопальные состояния, эклампсия, мышечные контрактуры) [40].

Среди питательных веществ, содержащихся в организме в небольших количествах, **кальций** занимает место после белка, жира и углеводов. Потребность в кальции по сравнению с другими питательными веществами огромна; для него установлена и самая высокая рекомендуемая суточная доза.

Суточная потребность в кальции изменяется с возрастом: дети 1–5 лет – 800–900 мг; дети 6–7 лет – 1 000–1 200 мг; беременные женщины – 1000–1200 мг; кормящие женщины – 1500 мг. Ежедневный прием беременными женщинами 1 200 мг кальция снижает количество случаев преждевременных и спонтанных родов, рождения недоношенных детей. Без кальция мы бы превратились в желе, поскольку не могли бы иметь костей и зубов.

Недостаточность кальция проявляется самыми разными симптомами: нарушением роста у детей и раздражительностью с раннего возраста; уплощением костей таза с изменением его поперечных размеров, что может иметь роковые последствия для рожающих женщин и их детей из-за затруднительного прохождения головки ребенка через родовые пути; плохой свертываемостью крови, мышечными судорогами и т.д. [13].

Кальций способствует поступлению питательных веществ в клетку. Участвует в регуляции деятельности более 300 ферментов. Необходим для сокращения и расслабления мышц, в том числе и сердечной мышцы, нужен для нормального свертывания крови. Способствует оплодотворению тем, что у сперматозоидов спереди в виде стрелки имеется кольцевое образование, которым сперматозоид пробивает оболочку яйцеклетки. При недостатке кальция сперматозоид не может пробить оболочку, в результате не происходит оплодотворение [14].

В организме человека содержится от 1 до 2,2 кг кальция и 600–650 г **фосфора**. Около 99% всего кальция и 70–77% фосфора входят в состав скелета. Кальций всегда находится во взаимодействии с фосфором и поэтому не могут усваиваться без друг друга (за их равновесие в крови отвечает витамин D). Если их соотношение нарушается, то кальций берется из костей.

Следует помнить, что в период с рождения и до 25 лет человеческий организм накапливает и легко усваивает кальций. Поэтому во время беременности, периода естественного вскармливания и дальнейшего роста ребенку необходимо оптимальное количество кальция.

Кальций – щелочной металл, в чистом виде не существует в природе. Эффективным методом восполнения недостающего кальция является его поступление в организм с продуктами питания или витаминами и минералами. Основными источниками кальция следует считать печень рыб, морепродукты, сардины, лосось, сырой яичный желток, бобы, капусту, сельдерей, молоко, творог, белые сыры, абрикосы, смородину, виноград, ананасы, апельсины, петрушку, шпинат, миндаль, кунжутное семя, содержащие не только кальций, но и фосфор, а также витамины D, C, B [18].

Рост костей ребенка невозможен без достаточного поступления кальция. Нужен кальций и самой маме, так как его недостаток приводит к соматоформной дисфункции нервной системы (это нарушение работы внутренних органов, хотя результаты всех анализов и исследований показывают, что человек здоров; это постоянная тревога и беспокойство), перепадам кровяного давления и судорогам. Кальций защищает будущую маму и от остеопороза [13, 14].

Помимо перестройки эндокринной системы, огромное влияние на кальций-фосфорный гомеостаз оказывает употребление алкоголя при беременности. Алкоголь вымывает кальций из организма, не позволяя ему задержаться в тканях. При регулярном применении этанола восполнить дефицит макроэлемента невозможно. Беременность предъявляет особые тре-

бования к обмену кальция. Основными причинами изменения его гомеостаза являются увеличение объема внеклеточной жидкости, изменение белкового состава крови, увеличение клубочковой фильтрации и всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте [41–43]. Физиологический гиперпаратиреоз имеет существенное значение при появлении выраженной гипокальциемии у беременных женщин. В дальнейшем это приводит к повышению уровня кальция в кровяном русле путем мобилизации его из костной ткани, что может вызвать деминерализацию костной ткани, деструкцию матрикса кости, способствуя нарастанию остеопороза. Основными причинами таких изменений в костной ткани являются повышенная инициативность действий остеокластов, стимуляция их пролиферации, подавление пролиферации остеобластов, синтеза коллагена, остеокальцина, щелочной фосфатазы [44].

Применение микронутриентной поддержки во время беременности заметно снижает встречаемость анемии у матерей и частоту инфекционно-воспалительных осложнений у матери и плода, влияет на частоту низкой массы тела новорожденного и рождение детей с массой тела 4 000–4 500 г.

В работе Т.М. Савченко и соавт. [13] показана тесная взаимосвязь снижения рисков опасных осложнений беременности и родов с профилактикой и ранним лечением полигиповитаминозов и гипомикроэлементозов с применением биологически активных добавок к питанию с микронуклиентами, разрешенных для использования во время беременности.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют, что оптимальный уровень макро- и микроэлементов является важным условием гармоничной работы органов и систем беременной женщины и способствует физиологическому течению беременности.

Заключение

Результаты исследований многих ученых свидетельствуют о том, что употребление алкоголя при беременности оказывает негативное воздействие на организм беременных и многокомпонентное повреждающее действие этанола на растущий эмбрион, биоэлементный статус, а также на все ростки кроветворения, особенно эритропоэз, что усиливает возникновение железодефицитного состояния. Установлено, что существует необходимость проведения дополнительных исследований качественного и количественного состава микро- и макроэлементного статуса у беременных женщин, употребляющих алкоголь.

Литература/References

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603.
2. *Балашова Т.Н., Барбара Л.Б., Исурина Г.Л., Регентова А.Ю., Цветкова Л.А.* Изучение влияния информационных материалов на отношение женщин к употреблению алкоголя во время беременности. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2012; 12(4): 101-7. [Balashova T.N., Barbara L.B., Isurina G.L., Regentova A.Yu., Tsvetkova L.A. Study of the influence of information materials on women's attitudes towards alcohol consumption dur-ing pregnancy. Vestnik Sanki-Peterburgskogo universiteta/ St. Petersburg University Press. 2012; 12(4): 101-7. (in Russian)].
3. *Marianian A., Atalyan A., Bohora S., Darenskaya M., Grebenkina L., Kolesnikova L., Kolesnikov S., Mikhaylevich I., Protopopova N., Stockett M., Yamaoka Y., Balachova T.* The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and growth, health, and developmental outcomes. Birth De-fects Res. 2019; 112(1): 40-53. https://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1582.
4. *Subramoney S., Eastman E., Adnams C., Stein D.J., Donald K.A.* The early developmental outcomes of prenatal alcohol exposure: A review. Front. Neurol. 2018; 9: 1108. https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.01108.
5. *Popova S., Lange S., Temple V., Poznyak V., Chudley A.E., Burd L.* et al. Profile of mothers of children with fetal alcohol spectrum disorder: A population-based study in Canada. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020; 17(21): 7986. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17217986.
6. *Hoyme H.E., Kalberg W.O., Elliott A.J., Blankenship J., Buckley D., Marais A.S.* et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. Pediatrics. 2016; 138(2): e20154256. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4256.
7. *Зобнин Ю.В., Церковникова Г.Ю., Лазарева Ж.М., Флоренсов В.В., Иванова Е.И.* Опийная интоксикация и абстинентный синдром у новорожденных. Сибирский медицинский журнал. 2005; 56(7): 43-5. [Zobnin Yu.V., Tserkovnikova G.Yu., Lazareva Z.M., Florensov V.V., Ivanova E.I. The intoxication of opiates and the abstinence syndrome at newborns. Sibirskij medicinskij zhurnal/ Siberian Medical Journal. 2005; 56(7): 43-5. (in Russian)].
8. *Сафина Л.З., Шакирова А.З., Салманидина Д.Р.* Фетальный алкогольный синдром и синдром абстиненции у новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(5): 174-8. [Safina L.Z., Shakirova A.Z., Salmanidina D.R. Fetal alcohol syndrome and abstinence syndrome in newborns. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii/Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 61(5): 174-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21508/1027–4065–2016–61–5–174–178.
9. *Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I.* Free radical oxidation: A pathophysiologist's view. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(4): 16-29. https://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.
10. *Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Rychkova L.R., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I.* Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: Ethnic aspects. Free Rad. Biol. Med. 2018; 120(Suppl. 1): S60.
11. *Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V., Suturina L.V., Dolgikh M.I., Shiphineeva T.I, Darzhaev Z.Y., Tsyrenov T.B., Rinchindorzhieva M.P.* Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. Bull. Exp. Biol. Med. 2012; 154(2): 203-5. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-012-1912-4.
12. *Balachova T.N., Isurina G.L., Skitnevskaya L.V., Bard D., Tsvetkova L.A., Volkova E.N.* Alcohol consumption among pregnant and non-pregnant women in Russia: evidence for prevention. Acta Biomed. Scientifica. 2018; 3(3): 59-67. https://dx.doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.9.
13. *Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Агаева М.И.* Микронутриенты и беременность. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2016; 15: 1005-8. [Savchenko T. N., Dergacheva I. A., Agaeva M. I. Micronutrients and pregnancy. Russkij medicinskij zhurnal. Mat' i ditya/ Russian Medical Journal Mother and Child. 2016; 15: 1005-8. (in Russian)].
14. *Коденцова В.М., Рисник Д.В.* Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита. Медицинский совет. 2020; 11: 192-200. [Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin and mineral complexes for the correction of multiple micronutrient deficiency. Meditsinskiy sovet/Medical Council. 2020; 11: 192-200. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-192-200.
15. *Такпова И.М.* К вопросу рационального питания, коррекции микронутриентного статуса, профилактики и лечения дефицита железа у беременных. Вопросы питания. 2015; 84(2): 25-31. [Tayupova I.M. On the issue of rational nutrition, correction of micronutrient status, prevention and treatment

of iron deficiency in pregnant women. Voprosy pitaniya/Nutrition issues. 2015; 84(2): 25-31. (in Russian)].

16. *Milman N., Byg K.E., Bergholt T., Eriksen L., Hvas A.M.* Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy-should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? Ann. Hematol. 2006; 85(9): 567-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00277-006-0141-1.
17. *Zhang F.X., Sliwowska J.H., Weinberg J.* Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune. Exp. Biol. Med. 2005; 230(6): 376-88. https://dx.doi.org/10.1177/15353702-0323006-05.
18. *Полянская И.С.* Новая классификация биоэлементов в биоэлементологии. Молочнохозяйственный вестник. 2014; 1: 34-42. [Polyanskaya I.S. New classification of bioelements in bioelementology. Journal "Dairy Bulletin" of the Vologda State Dairy Academy named after N.V. Vereshchagin. 2014; 1(13): 34-42. (in Russian)].
19. *Яковлева Л.М., Михайлова Л.А.* Нарушение микробиоценоза и реабсорбции микроэлементов толстой кишки крыс при алкогольной интоксикации. Вестник Чувашского университета. 2012; 3: 541-3. [Yakovleva L.M., Mikhailova L.A. The disturbance of microbiocenosis and the reabsorbtion of microelements in the colon of rats during alcoholic intoxication. Vestnik Chuvashskogo universiteta/ Chuvash University Bulletin. 2012; 3: 541-3. (in Russian)].
20. *Самандаров Н.Ю., Рузиева С., Мирзоева Н., Ганиев Х.А., Махкаманова Б.Х., Давлатова Г.Х., Самандаров А.Ю.* Содержаний микроэлементов и макроэлементов в сыворотке крови условиях развития хронической алко-гольной интоксикации. Colloquium-journal. 2019; 24(48): 8-9. [Samandarov N.Yu., Ruzieva S., Mirzoeva N., Ganiev H.A., Mahkamanova B.Kh., Davlatova G.Kh. et al. The content of microelements and macroelements in the blood serum under the conditions of the development of chronic alcohol intoxication. Colloquium-journal. 2019: 1-2. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2520-6990-2019-10814.
21. *Skalny A.V., Skalnaya M.G., Grabeklis A.R., Skalnaya A.A., Tinkov A.A.* Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse. Eur. J. Nutr. 2018; 57(7): 2313-22. https://dx.doi.org/10.1007/s00394-017-1584-y.
22. *Ordak M., Bulska E., Jablonka-Salach K., Luciuk A., Maj-Żurawska M., Matsumoto H.* et al. Effect of disturbances of zinc and copper on the physical and mental health status of patients with alcohol dependence. Biol. Trace Elem. Res. 2018; 183(1): 9-15. https://dx.doi.org/10.1007/s12011-017-1113-0.
23. *Sebastiani G., Borrás-Novell C., Casanova M.A., Pascual T.M., Ferrero M.S., Gómez Roig M.D.* et al. The effects of alcohol and drugs of abuse on maternal nutritional profile during pregnancy. Nutrients. 2018; 10(8):1008. https://dx.doi.org/10.3390/nu10081008.
24. *Cogswell M.E., Weisberg P., Spong C.* Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. J. Nutr. 2003; 133(5, Suppl. 2): 1722S-31S.
25. *Мамонова Л.Г.* Современные проблемы питания беременных и кормящих женщин. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(4): 104-6. [Mamonova L.G. Modern problems of nutrition of pregnant and lactating women. Questions of modern pediatrics. 2006; 5(4): 104-6. (in Russian)].
26. *Bjorklund G.* The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. Acta Neurobiol. Exp. 2013; 73(2): 225-36.
27. *Прасад А.С.* Цинк для человека: терапевтическое действие и токсичность. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011; 6: 9-13. [Prasad A.S. Zinc for humans: therapeutic effect and toxicity. Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii/Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2011; 6: 9-13. (in Russian)].
28. *Таюпова И.М.* Витаминный статус при дефиците железа у беременных. Электронный научно-образовательный вестник: здоровье и образование в XXI веке. 2015; 17(6): 11-5. [Tayupova I.M. Vitamin status in iron deficiency in pregnant women. Elektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik: zdorov'e i obrazovanie v XXI veke/Electronic scientific and educational bulletin: health and education in the XXI century. 2015; 17(6): 11-5. (in Russian)].
29. *Стуклов Н.И., Семенова Е.Н.* Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? Журнал международной медицины. 2013; 1(2): 47-55. [Stuklov N.I., Semenova E.N. Treatment of iron deficiency anemia. What is more important, efficiency or portability? Is there an optimal solution? Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny/Journal of International Medicine. 2013; 1(2): 47-55. (in Russian)].
30. *Гасанова Б.М., Полина М.Л.* Беременность и анемия различного генеза: эффективность дифференцированной тактики. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 25-31. [Hasanova B.M., Polina M.L. Pregnancy and anemia of various origins: the effectiveness of differentiated tactics. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 25-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-25-31.
31. *Milman N.* Prepartum anaemia: prevention and treatment. Ann. Hematol. 2008; 87(12): 949-59. https://dx.doi.org/10.1007/s00277-008-0518-4.
32. *Петунина Н.А., Гончарова Е.В.* Йодный дефицит при беременности. Осложнения со стороны матери и плода.Гинекология. 2016; 18(3): 20-2. [Petunina N.A., Goncharova E.V. Iodine deficiency during pregnancy. Complications from the mother and the fetus. Ginekologiya/Gynecology. 2016; 18(3): 20-2. (in Russian)].
33. *Беспалов В.Г., Туманян И.А.* Йод и женское здоровье. Consilium Medicum, 2019; 21(6): 13-21. [Bespalov V.G., Tumanyan I.A. Iodine and Women's Health. Consilium Medicum, 2019; 21(6): 13-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190568.
34. *Нечаева М.В., Власова О.В., Пинкина А.С.* Влияние йодного дефицита на течение беременности и родов, пути коррекции у женщин города Самары. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011; 13(7): 1631-3. [Nechaeva M.V., Vlasova O.V., Pinkina A.S. Influence of iodic deficiency on the current of pregnancy and sorts, ways of correction at women from Samara city. Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk/Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2011; 13(7): 1631-3. (in Russian)].
35. *Абдулхабирова Ф.М.* Йододефицитные состояния во время беременности. Consilium Medicum. 2016; 18(6): 43-5. [Abdulhabirova F.M. Iodine deficiency during pregnancy. Pregnancy pathology. 2016; 18(6): 43-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_2016.6.43-45.
36. *Софронов В.В., Волошин А.В., Скворцова Г.Ш.* Особенности содержания хрома, марганца, меди и цинка в плазме и эритроцитах у матерей и их новорожденных при угрозе прерывания беременности в анамнезе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(4): 61-6. [Sofronov V.V., Voloshyn A.V., Skvortsova G.S. The content of chromium, manganese, copper and zinc in plasma and red blood cells in mothers and their newborns with a threatened pregnancy in the anamnesis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii/Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-61-66.
37. *Grober U., Schmidt J., Kisters K.* Magnesium in prevention and therapy. Nutrients. 2015; 7(9): 8199-226. https://dx.doi.org/10.3390/nu7095388.
38. *Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В.* Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8(2): 69-78. [Dadak K., Makatsaria A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium preparations in ob-stetrics, gynecology and perinatology. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya/Obstetrics, gynecology and reproduction. 2014; 8(2): 69-78. (in Russian)].
39. *Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Панина Е.М., Овчинникова В.В.* Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности. Медицинский совет. 2017; 20: 198-202. [Balan V.E., Zhuravel A.S., Tikhomirova E.V., Panina E.M., Ovchinnikova V.V. The modern view on the need to correct magnesium deficiency during pregnancy. Medicinskij sovet/Medical Council. 2017; 20: 198-202. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-198-202.
40. *Селихова М.С., Смольянинов А.А., Калачева Л.С.* Репродуктивное здоровье женщины и дефицит магния. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета ("Вестник ВолгГМУ"). 2019; 4: 3-7. [Selikhova M.S., Smolyaninov A.A., Kalacheva L.S. Women's reproductive

health and magnesium deficiency. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta ("Vestnik VolgGMU")/Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2019; 4(72): 3-7. (in Russian)].

41. *Щербавская Э.А., Гельцер Б.И.* Обмен кальция и метаболизм костной ткани при беременности. Остеопороз и остеопатии. 2002; 2: 1-4. [Shcherbavskaya E.A., Geltser B.I. Calcium metabolism and bone metabolism during pregnancy. Osteoporoz i osteopatii /Osteoporosis and Osteopathy 2002; 2: 1-4. (in Russian)].
42. *Baran D.T., Bryant C., Robson D.* Alcohol-induced alterations in calcium metabolism in the pregnant rat. Am. J. Clin. Nutr. 1982; 36(1): 41-4. https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/36.1.41.
43. *Marianian A.Y., Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Burina E.A., Kalinkina O.B.* Influence of small doses of alcohol on the stateof healthof pregnant women and their newborns. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2018; 42(6): 77. https://dx.doi.org/10.1111/acer.13458.
44. *Шелепова Е.С., Зазерская И.Е., Хазова Е.Л., Кузнецова Л.В., Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю.* Особенности обмена кальция при беременности в зависимости от насыщенности организма витамином D. Гинекология. 2016; 18(2): 8-10. [Shelepova E.S., Zazerskaya I.E., Khazova E.L., Kuznetsova L.V., Yakovleva N.Yu., Vasilieva E.Yu. Features of calcium metabolism during pregnancy, depending on the saturation of the body with vitamin D. Ginekologiya/Gynecology. 2016; 18(2): 8-10. (in Russian)].

Поступила 31.05.2021
Принята в печать 02.07.2021
Received 31.05.2021
Accepted 02.07.2021

Сведения об авторах:
Марянян Анаит Юрьевна, д.м.н., руководитель лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, в.н.с., НЦ ПЗСРЧ; доцент кафедры акушерства и гинекологии ИГМАПО – филиала РМАНПО Министерства здравоохранения России, +7(3952)20-76-36; +7(914)014-70-656 anait_24@mail.ru; iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-9544-2172, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Калькова Анастасия Николаевна, клинический ординатор и лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, НЦ ПЗСРЧ, +7(902)576-00-19, Kalkova_Nastya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7626-020X, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Акудович Наталья Витальевна, к.м.н., акушер-гинеколог, лаборант-исследователь, НЦ ПЗСРЧ; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИГМУ, +7(3952)20-76-36, meloman00@bk.ru; iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0003-2790-6681, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Автор, ответственный за переписку: Анаит Юрьевна Марянян, anait_24@mail.ru

Authors' information:
Anait Yu. Marianian, MD, PhD, Head of the Laboratory of Socially Important Problems of Reproductology, Leading Researcher of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (SC FHHRP); Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ISMAPGE – Branch of the RMACPE MOH, +7(3952)20-76-36; +7(914)014-70-65, anait_24@mail.ru; iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-9544-2172? 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Anastasia N. Kalkova, clinical resident and laboratory researcher of the Laboratory of Socially Important Problems of Reproductology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (SC FHHRP), +7(902)576-00-19, Kalkova_Nastya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7626-020X. 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Natalya V. Akudovich, MD, PhD, obstetrician-gynecologist, laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Socially Important Problems of Reproductology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (SC FHHRP); Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical University, +7(3952)20-76-36, meloman00@bk.ru; iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0003-2790-6681, 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Corresponding author: Anait Yu. Marianian, anait_24@mail.ru

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, М.Р. ОРАЗОВ, Р.Е. ОРЕХОВ

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ БОЛИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: *Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, относительно эффективности, безопасности и фармакодинамики комбинированных оральных контрацептивов (КОК), оценить результаты проспективных клинических исследований терапии боли, ассоциированных с эндометриозом.*

Основные положения: *Несмотря на то что эндометриоз продолжает оставаться одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в научном мире сохраняются масштабные дискуссии относительно его диагностики и лечения. Хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дисхезия и бесплодие являются ключевыми симптомами заболевания и серьезно снижают качество жизни пациенток. Комбинирование хирургических и медикаментозных методов лечения до и/или после операции является одним из наиболее распространенных подходов в менеджменте эндометриоза. Несмотря на одобрение КОК множеством клинических протоколов и их широкое использование для купирования боли при эндометриозе, клинические исследования, подтверждающие их эффективность, немногочисленны, и их легитимность остается в рамках контрацепции.*

Заключение: *Справедливости ради следует подчеркнуть, что множество проведенных исследований позволило включить оральные контрацептивы в обновленные отечественные клинические рекомендации по лечению и диагностике эндометриоза 2020 г.: «рекомендовано применение КОК у пациенток с эндометриозом для контрацепции, в качестве эмпирической терапии и профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения – с уровнем убедительности рекомендаций – С, достоверности доказательств – 5». Одним из наиболее эффективных средств для надежной контрацепции, воздействующих на патогенетические механизмы заболевания, являются КОК, за счет терапевтической дозы 2 мг диеногеста, например, «Силует». Обусловленная диеногестом высокая антипролиферативная активность, активация апоптоза, последующая псевдодецидуализация и подавление неоангиогенеза придают молекуле неконтрацептивные преимущества, что приводит к значительному снижению болевого синдрома, восстановлению сексуальной функции и улучшению качества жизни.*

Ключевые слова: *эндометриоз, хроническая тазовая боль, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), «Силует».*

Вклад авторов: Радзинский В.Е. – разработка дизайна исследования, редактирование и переработка рукописи; Оразов М.Р. – анализ и обобщение данных литературы, редактирование и переработка рукописи; Орехов Р.Е. – сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, написание текста и оформление рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Орехов Р.Е. Индивидуализированный подход в терапии боли, ассоциированной с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 31-37
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.31-37

V.E. RADZINSKY, M.R. ORAZOV, R.E. OREKHOV

TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN: AN INDIVIDUALIZED APPROACH

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
Ministry of Education and Higher Science of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective: *To conduct a systematic analysis of the data available in the modern literature on the efficacy, safety and pharmacodynamics of combined oral contraceptives (COCs), to evaluate the results of prospective clinical studies in the treatment of endometriosis-associated pain.*

Main points: *Despite the fact that endometriosis continues to be one of the most common gynecological diseases, there are still considerable discussions in the scientific world regarding its diagnosis and treatment. Chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia and infertility are the key symptoms of the disease and seriously affect the quality of life. The combination of surgical and medical methods of treatment before and/or after surgery is one of the most common approaches to the management of endometriosis. Although COCs have been approved*

by a variety of clinical protocols and they are widely used to relieve pain in endometriosis, clinical studies confirming their effectiveness are few.

Conclusion: *According to the results of numerous studies, one of the most effective drugs for the treatment of endometriosis is a COC, Siluette. This oral contraceptive contains 30 mcg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest and affects pathogenetic mechanisms of the disease. Due to dienogest, there is a high antiproliferative activity, activation of apoptosis, subsequent pseudodecidualization and suppression of neoangiogenesis which give the molecule non-contraceptive advantages. Therefore, the pain syndrome is significantly reduced, sexual function is restored and the quality of life is improved.*

Keywords: *endometriosis, chronic pelvic pain, combined oral contraceptives (COCs), Siluette.*

Authors' contributions: Radzinsky V.E. – developing research design, editing the manuscript; Orazov M.R. – analysis and review of literature data, editing the manuscript; Orekhov R.E. – collecting the literature data, analysis and review of the literature data, writing the text and editing the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interests.
Funding: The article was prepared without sponsorship.

For citation: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Orekhov R.E. Treatment of endometriosis-associated pain: an individualized approach. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 10: 31-37 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.31-37

Эндометриоз – это эстрогензависимое, хроническое заболевание, встречающееся, по разным данным, у 10,8–18,6% женщин репродуктивного возраста. Однако необходимо отметить, что распространенность заболевания среди женщин, страдающих бесплодием, достигает 20–50%, а также более 70% среди женщин с синдромом хронической тазовой боли [1, 2]. Установить истинную распространенность не представляется возможным, поскольку данные широко варьируются в зависимости от выборки населения и диагностических подходов [3]. Хотя в редких случаях эндометриоз и может протекать бессимптомно, но хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дисхезия и бесплодие являются ключевыми симптомами заболевания и серьезно влияют на качество жизни пациенток [1–5]. Кроме того, примерно 60–70% женщин с эндометриозом страдают различными формами сексуальной дисфункции, последствия которых несут в себе ощутимое снижение качества жизни, депрессию или тревожность [5].

Несмотря на то что эндометриоз продолжает оставаться одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в научном мире сохраняются масштабные дискуссии относительно его диагностики и лечения. Эндометриоидные гетеротопии создают условия для персистенции хронического воспаления со свойственным ему повышением уровней цитокинов и простагландинов [6, 7]. Очаги эндометриоза также способны к инвазии и раздражению нервных волокон тазового дна, приводя к миофасциальной дисфункции и формированию замкнутого круга хронического тазового болевого синдрома центрального генеза [7–9]. Сложная природа синдрома хронической тазовой боли [10–13] – центральная сенситизация, способная приводить к симптомам даже в отсутствие тяжелых форм заболевания [14], помогает объяснить, почему степень эндометриотического поражения плохо коррелирует с выраженностью боли в большинстве исследований [15].

Комбинирование медикаментозных методов до и/или после операции является одним из наиболее распространенных подходов к лечению эндометриоза [2]. Рекомендованная руководствами и протоколами медикаментозная терапия боли, ассоциированной с эндометриозом, включает комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (комбинации эстрогенов-прогестинов), монотерапию прогестинами, даназол, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), нестероидные противовоспалительные средства и ингибиторы ароматазы [6, 8, 16, 17]. КОК уникальны тем, что, кроме контрацептивной цели, их часто назначают в качестве эмпирического лечения при подозрении на эндометриоз, в то время как для назначения других линий терапии необходим установленный диагноз, выявленный во время лапароскопии с последующим гистологическим подтверждением. Однако на сегодняшний день рандомизированных контролируемых исследований высокой степени доказательности в поддержку применения КОК проведено достаточно мало [8, 16]. Кроме того, различные опасения по поводу потенциального стимулирующего влияния эстрогена в составе КОК на эндометриоз и негативного – на фертильность в долгосрочной перспективе, а также риск тромбоэмболии в определенных группах населения привели к некоторым разногласиям по поводу того, следует ли рассматривать эти препараты как средства первой линии терапии [13, 18].

Результаты исследования Chapron et al. (2011) на базе одной из университетских клиник Франции привели к репрессиям их использования в разных странах мира [18]. Авторы изучали взаимосвязь между использованием пациентками КОК в прошлом с возникновением тяжелых форм эндометриоза, ими были сделаны следующие выводы: во-первых, для женщин, использовавших КОК в прошлом, была характерна более высокая распространенность эндометриоза – практически в 3 раза (отношение шансов (ОШ) 2,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,74–5,12), а во-вторых, установлена связь между использованием КОК с целью коррекции тяжелой первичной дисменореи (ОШ 5,6; 95% ДИ 3,1–9,8) и реализацией глубоких инфильтративных форм эндометриоидной болезни (ОШ 16,2; 95% ДИ 7,8–35,3) [18]. Однако в представленном исследовании нет никакой информации о составе использованных КОК и режимах

их дозирования. В то время как поколение и фармакодинамика гестагена в составе КОК также имеют принципиальное значение. Впоследствии подробный анализ этого исследования выявил грубые ошибки в дизайне, так как изначально среди женщин, принимающих КОК для купирования болевой симптоматики в области малого таза, уже был верифицирован эндометриоз, в особенности его инфильтративные формы, и они имели явные показания к хирургическому лечению и были прооперированы [18]. Таким образом, результаты подобных исследований не следует ложно интерпретировать в пользу причинно-следственной связи между приемом КОК в анамнезе и развитием или прогрессированием эндометриоза [13, 18], так как они не могут служить основанием для формирования противопоказаний для использования этой группы препаратов с целью надежной контрацепции.

Еще в 2016 г. КОК не были представлены в качестве эмпирической терапии и профилактики в клинических рекомендациях Минздрава РФ по лечению и диагностике эндометриоза, однако множество проведенных исследований наверняка позволило включить оральные контрацептивы в обновленные рекомендации 2020 г.: «рекомендовано применение КОК у пациенток с эндометриозом для контрацепции, в качестве эмпирической терапии и профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения – с уровнем убедительности рекомендаций С, достоверности доказательств – 5» [17]. Руководство ESHRE относит назначение КОК для уменьшения диспареунии, дисменореи и неменструальных болей к классу В. С другой стороны, для постоянного применения КОК у женщин, страдающих от боли, связанной с эндометриозом, были получены доказательства класса С [19]. Преимущества использования КОК для лечения эндометриоза включают хорошую переносимость, а также низкую стоимость и надежный контрацептивный эффект. КОК снижают объем менструальных выделений, вызывают децидуализацию эндометриотических гетеротопий и снижают их клеточную пролиферацию [20]. Происходит подавление функции яичников, а также метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины, что приводит к уменьшению выраженности тазовой боли и дисменореи. Перечисленные выше эффекты детерминированы прогестагенным компонентом КОК, однако более интересна и противоречива роль этинилэстрадиола в их составе в терапии эндометриоза.

В настоящем обзоре будут рассмотрены новые данные относительно фармакодинамики КОК, а также результаты проспективных клинических исследований (сравнительных и несравнительных) эффективности КОК в терапии эндометриоза.

Особенности фармакодинамики этинилэстрадиола в составе комбинированных оральных контрацептивов в терапии эндометриоза

Морфофункциональные характеристики эутопического эндометрия значительно отличаются от эктопического эндометрия. Общеизвестен факт, что апоптоз является ключевым фактором в динамике физиологического эндометриального клеточного цикла и влияет на процесс циклической десквамации эндометрия во время менструации [21]. В эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим эндометрием здоровых женщин обнаружены повышенная пролиферация и снижение апоптоза, а также изменения активности ферментов и уровня рецепторов стероидных гормонов [22, 23]. Снижение апоптоза эктопического эндометрия можно объяснить резистентностью к прогестерону, которая снижает способность эндометрия подвергаться циклическим изменениям [21]. Это нарушение вызвано повышением регуляции антиапоптотических факторов и снижением регуляции проапоптотических факторов и является одним из ключевых звеньев патогенеза распространения и персистенции эктопической эндометриоидной ткани [24]. Более того, резистентность к прогестерону обусловлена снижением экспрессии рецептора прогестерона В, который подавляет циклические изменения и снижает апоптоз в эктопическом эндометрии [25, 26]. Bono et al. культивировали иммортализованные эпителиальные клеточные линии и оценивали эффект прогестинов отдельно или в комбинации с этинилэстрадиолом. Их результаты показали, что этинилэстрадиол усиливает действие прогестинов на подавление роста эпителиальных клеток через эстрогеновый рецептор α и путем стимулирования экспрессии рецептора прогестерона В [27], чем может быть обусловлена высокая эффективность КОК в терапии эндометриоза в клинической практике.

Параллельно с вышеописанным было продемонстрировано, что КОК блокируют выработку эндогенного Е2 яичниками и овуляцию и создают гормональную среду с преобладанием эффекта прогестинов, что снижает местный ответ рецептора Е, способствующего пролиферации эндометриотических поражений [28, 29]. Было показано, что гормональная среда с преобладанием эффекта прогестинов снижает плотность нервных волокон и подавляет ангиогенез в эндометриотических поражениях [30, 31]. Эти исследования также подтверждают клинические доказательства пользы, наблюдаемой в испытаниях КОК для лечения боли, связанной с эндометриозом.

Результаты проспективных исследований

Накопленные на сегодняшний день данные демонстрируют, что терапия эндометриоза КОК, назначаемая циклически или непрерывно, приводит к клинически и статистически значимому снижению боли, связанной с эндометриозом, по сравнению с исходным уровнем. Неоднократно было продемонстрировано снижение выраженности дисменореи по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во множестве исследований [32–39]. В то же время КОК приводят к клинически значимому уменьшению выраженно-

сти хронической тазовой боли [34–37, 40] и диспареунии [34–36]. Лечение КОК также приводит к значительному улучшению качества жизни по сравнению с исходным уровнем в большинстве исследований, в которых оценивался этот показатель [34, 41–45]. Многие исследования также продемонстрировали, что КОК предотвращают и уменьшают частоту и тяжесть рецидивирующей дисменореи и рецидива эндометриоза после оперативного лечения [46–50]. Установлен факт, что непрерывное применение КОК после операции дает лучшие результаты в сравнении с циклическим [47, 50, 51].

Однако стоит отметить, что ассоциированное с лечением снижение параметров боли по шкале ВАШ по сравнению с исходным уровнем хотя и является информативным, может также вводить в заблуждение из-за эффекта плацебо, особенно в исследованиях небольшой продолжительности [52]. Интерпретация результатов исследований боли, связанной с эндометриозом, и их клиническое применение также затруднены многими сопутствующими состояниями, которые могут способствовать возникновению тазовой боли у женщин с эндометриозом [10], и тем, что различные типы эндометриотических поражений могут по-разному реагировать на лечение, что не учитывается в клинических испытаниях [53]. Кроме того, многие женщины без лапароскопических признаков эндометриоза имеют симптомы и реагируют на лечение так же, как и женщины с эндометриозом на ранних стадиях. Большинство рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность КОК в терапии тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, неслепые, что также представляет собой потенциальный источник предвзятости. Кроме того, предвзятость отбора в этих исследованиях могла привести к включению в исследование участниц с более тяжелыми формами эндометриоза.

Таким образом, несмотря на широкое применение КОК и доказанную во множестве исследований высокую морфологическую и клиническую эффективность, для полной оценки роли КОК в лечении боли, связанной с эндометриозом, необходимы дальнейшие исследования.

Выбор прогестинового компонента

Поскольку именно прогестаген в составе КОК несет в себе ключевую терапевтическую функцию, необходимо подобрать тот идеальный вариант, который сможет обеспечить желаемые результаты с минимальными побочными эффектами. Диеногест, производное 19-нортестостерона, является самым современным прогестином, доступным и имеющим в качестве монотерапии показания для лечения эндометриоза согласно инструкции по применению. Согласно ряду доказательств, при длительном лечении диеногест значительно снижает выраженность болевой симптоматики, связанной с эндометриозом [54]. Как хирургически, так и клинически диагностированные пациентки описывали сопоставимое уменьшение боли в исследованиях [55]. Что касается влияния диеногеста на различные фенотипы эндометриоза, то он вызывает значительное уменьшение объема эндометриальных гетеротопий, в том числе при наличии эндометриоидных кист яичника, в то время как овариальный резерв, по-видимому, сохраняется [56]. Среди женщин с выявленными при УЗИ эндометриомами, наблюдавшихся в течение 12 месяцев, терапия диеногестом позволила уменьшить объем кист до 76% от исходного размера. Кроме того, наблюдалось уменьшение дисменореи на 74,05%, диспареунии – на 42,71% и хронической тазовой боли – на 48,91% [57].

Диеногест также эффективен в борьбе с болью, вызванной ректовагинальным эндометриозом [58], эндометриозом мочевого пузыря [59, 60] и глубокими инфильтративными формами [61]. В проспективном когортном исследовании, включавшем 30 женщин с сонографическим диагнозом инфильтративный эндометриоз (кишечник и задний свод влагалища), получавших диеногест в течение 12 месяцев, лечение показало высокий результат в аспектах контроля симптомов боли, связанных с эндометриозом (дисменорея, диспареуния, дисхезия), улучшения качества жизни даже в случае сохранения объема гетеротопий [62].

Пациентки, получавшие лечение диеногестом, также продемонстрировали улучшение сексуальных функций [58] и качества жизни [55, 62]. Терапия диеногестом статистически значимо снизила баллы по шкале Endometriosis Health Profle-30 (EHP-30) во всех оцениваемых областях, особенно был улучшен показатель «боль» – у 78,4% пациенток. В рамках 24-недельного рандомизированного контролируемого исследования пациенток с эндометриозом диеногест обеспечил значительно большее уменьшение тазовой боли, связанной с эндометриозом, чем плацебо, и сохранил или усилил эффективность после 28 недель лечения [63].

Диеногест также является эффективным средством в качестве послеоперационной терапии, так как его назначение позволяет уменьшить количество рецидивов, избежать повторных вмешательств и контролировать болевые симптомы. Диеногест так же эффективен и переносим, как агонист ГнРГ с add-back терапией, в течение 6 месяцев для профилактики рецидивов тазовой боли после лапароскопической операции по поводу эндометриоза [64]. В проспективном когортном исследовании женщин, перенесших операцию по поводу эндометриоза яичников и получавших послеоперационную терапию диеногестом в течение 24 месяцев, не было выявлено ни одного случая рецидива [65].

Суммируя приведенные выше данные, препаратом выбора в качестве терапии эндометриоза КОК можно рекомендовать сочетание 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста (например, «Силует»).

Заключение

Эндометриоз – это хроническое заболевание, требующее пожизненного лечения. На сегодняшний день множество фундаментальных исследований

продемонстрировали явный эндокринный патогенез эндометриоза, поэтому гормональная терапия должна стать краеугольным камнем в его лечении как терапия первой линии до и после операции и для снижения риска рецидива. Современный подход к лечению эндометриоза требует подбора пожизненного индивидуального плана ведения с целью разработки терапии, которая может быть безопасно назначена даже без гистологического подтверждения заболевания. Медикаментозное гормональное лечение также должно быть первой линией терапии пациенток, у которых нет репродуктивных планов в ближайшие годы.

Литература/References

1. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Духин А.О., Токтар Л.Р., Орехов Р.Е., Читанава Ю.С.* Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. Трудный пациент. 2020; 18(4): 34-40. [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Dukhin A.O., Toktar L.R., Orekhov R.E., Chitanava Yu.S. Effectiveness of Complex Therapy of Pelvic Pain Associated with Adenomyosis. Difficult Patient. 2020; 18(4): 34-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028.
2. *Vercellini P., Buggio L., Borghi A., Monti E., Gattei U., Frattaruolo M.P.* Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018; 97(8): 942-55. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13328.
3. *Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Viganò P.* Endometriosis Nat Rev Dis Prim. 2018; 4(1): 9. doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5.
4. *Чернуха Г.Е., Марченко Л.А., Гусев Д.В.* Поиск оптимальных решений и пересмотр тактики ведения пациенток с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 12-20. [Chernukha G.E., Marchenko L.A., Gusev D.V. Searching for optimal decisions and revising management tactics for patients with endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2020; 8: 12-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20.
5. *Buggio L., Barbara G., Facchin F., Frattaruolo M.P., Aimi G., Berlanda N.* Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care. Int J Womens Health. 2017; 9: 281-93. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S119724.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin no. 114: Management of endometriosis. Obstet Gynecol. 2010; 116(1): 223-36. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073.
7. *Овакимян А.С., Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Ванько Л.В., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В.* Содержание ИЛ-1β, ИЛ-8 и субстанции Р в плазме крови и перитонеальной жидкости пациенток с различными формами наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой болью. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 79-86. -[Ovakimyan A.S., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Vanko L.V., Kozachenko I.F., Yarotskaya E.L., Adamyan L.V. Plasma and peritoneal fluid IL-1β, IL-8, and substance P levels in patients with different forms of external genital endometriosis and chronic pelvic pain. Obstetrics and Gynecology. 2015; 3: 79-86. (in Russian)].
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014; 101(4): 927-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
9. *Aredo J.V., Heyrana K.J., Karp B.I., Shah J.P., Stratton P.* Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. Semin Reprod Med. 2017; 35(1): 88-97. https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597123.
10. *Yosef A., Allaire C., Williams C., Ahmed A.G., Al-Hussaini T., Abdellah M.S.* et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215(6): 760.e1-760.e14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.023.
11. *Mowers E.L., Lim C.S., Skinner B., Mahnert N., Kamdar N., Morgan D.M.* et al. Prevalence of endometriosis during abdominal or laparoscopic hysterectomy for chronic pelvic pain. Obstet Gynecol. 2016; 127(6): 1045-53. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001422.
12. *Balasch J., Creus M., Fabregues F., Carmona F., Ordi J., Martinez-Roman S.* et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. Hum Reprod. 1996; 11(2): 387-91. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/11.2.387.
13. *Радзинский В.Е., Раевская О.А., Маклецова С.А.* КОК и эндометриоз: где правда? StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 4: 63-9. [Radzinsky V.E., Raevskaya O.A., Makletsova S.A. KOK and endometriosis: where is it? StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage. 2017; 4: 63-9. (in Russian)].
14. *Stratton P., Berkley K.J.* Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2011; 17(3): 327-46. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq050.
15. *Vercellini P., Fedele L., Aimi G., Pietropaolo G., Consonni D., Crosignani P.G.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. Hum Reprod. 2007; 22(1): 266-71. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del339.
16. *Hirsch M., Begum M.R., Paniz É., Barker C., Davis C.J., Duffy J.* Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. BJOG. 2018; 125(5): 556-64. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14838.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Эндометриоз». М.; 2020. ID:KP259/1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines "Endometriosis". M.; 2020. ID:KP259/1 (in Russian)].
18. *Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.C., Santulli P., Bijaoui G., Goffinet F., de Ziegler D.* Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod. 2011; 26(8): 2028-35. doi: 10.1093/humrep/der156.
19. *Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B., Heikinheimo O.* et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014; 29(3): 400-12. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det457.
20. *Meresman G.F., Augé L., Barañao R.I., Lombardi E., Tesone M., Sueldo C.* Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. Fertil Steril. 2002; 77(6): 1141-7. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03099-6.
21. *Reis F.M., Petraglia F., Taylor R.N.* Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. Hum Reprod Update. 2013; 19(4): 406-18. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt010.
22. *Gebel H.M., Braun D.P., Tambur A., Frame D., Rana N., Dmowski W.P.* Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. Fertil Steril. 1998; 69(6): 1042-7. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00073-9.
23. *Izawa M., Harada T., Deura I., Taniguchi F., Iwabe T., Terakawa N.* Drug-induced apoptosis was markedly attenuated in endometriotic stromal cells. Hum Reprod. 2006; 21(3): 600-4. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei372.
24. *Nasu K., Nishida M., Kawano Y., Tsuno A., Abe W., Yuge A.* et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. Reprod Sci. 2011; 18(3): 206-18. https://dx.doi.org/10.1177/1933719110392059.
25. *Zeitoun K., Takayama K., Sasano H., Suzuki T., Moghrabi N., Andersson S.* et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(12): 4474-80. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.12.5301.

26. *Kitawaki J., Noguchi T., Amatsu T., Maeda K., Tsukamoto K., Yamamoto T.* et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. Biol Reprod. 1997; 57(3): 514-9. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod57.3.514.
27. *Bono Y., Kyo S., Kiyono T., Mizumoto Y., Nakamura M., Maida Y.* et al. Concurrent estrogen action was essential for maximal progestin effect in oral contraceptives. Fertil Steril. 2014; 101(5): 1337-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.005.
28. *Somigliana E., Vercellini P., Vigano P., Abbiati A., Benaglia L., Fedele L.* Endometriosis and estroprogestins: the chicken or the egg causality dilemma. Fertil Steril. 2011; 95(1): 431-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.057.
29. *Maia HJ, Casoy J.* Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008;13:17–24
30. *Tarjanne S., Ng C.H.M., Manconi F., Arola J., Mentula M., Maneck B.* et al. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94(7): 693-700. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12652.
31. *Laschke M.W., Menger M.D.* Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. Hum Reprod Update. 2012; 18(6): 682-702. https://dx.doi.org/ 10.1093/humupd/dms026.
32. *Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Hoshiai H., Terakawa N.* Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008; 90(5): 1583-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051.
33. *Vercellini P., Barbara G., Somigliana E., Bianchi S., Abbiati A., Fedele L.* Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. Fertil Steril. 2010; 93(7): 2150-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.071.
34. *Vercellini P., de Giorgi O., Mosconi P., Stellato G., Vicentini S., Crosignani P.G.* Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Fertil Steril. 2002; 77(1): 52-61. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02951-x.
35. *Vercellini P., Pietropaolo G., de Giorgi O., Pasin R., Chiodini A., Crosignani P.G.* Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogenprogestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. Fertil Steril. 2005; 84(5):1375-87. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.083.
36. *Ferrari S., Persico P., DI Puppo F., Vigano P., Tandoi I., Garavaglia E.* et al. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012; 91(6): 699-703.
37. *Tanaka Y., Mori T., Ito F., Koshiba A., Kusuki I., Kitawaki J.* Effects of lowdose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2016; 135(2):135-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.05.004.
38. *Taniguchi F., Enatsu A., Ota I., Toda T., Arata K., Harada T.* Effects of low dose oral contraceptive pill containing drospirenone/ethinylestradiol in patients with endometrioma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 191:116-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.006.
39. *Vercellini P., Frontino G., de Giorgi O., Pietropaolo G., Pasin R., Crosignani P.G.* Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril. 2003; 80(3): 560-3. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00794-5.
40. *Harada T., Kosaka S., Elliesen J., Yasuda M., Ito M., Momoeda M.* Ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2017; 108(5): 798-805. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165.
41. *Caruso S., Iraci M., Cianci S., Fava V., Casella E., Cianci A.* Comparative, openlabel prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 mg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. J Endocrinol Invest. 2016; 39(8): 923-31. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0460-6.
42. *Grandi G., Xholli A., Napolitano A., Palma F., Cagnacci A.* Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study. Reprod Sci. 2015; 22(5): 626-32. https://dx.doi.org/10.1177/1933719114556488.
43. *Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S.* Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 179: 63-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.016.
44. *Di Francesco A., Pizzigallo D.* Use of micronized palmitoylethanolamide and trans-polydatin in chronic pelvic pain associated with endometriosis. An open-label study. Giorn It Ost Gin. 2014; 36(2): 353-8. https://dx.doi.org/10.11138/giog/2014.36.2.353.
45. *Zupi E., Marconi D., Sbracia M., Zullo F., de Vivo B., Exacustos C.* et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. Fertil Steril. 2004; 82(5):1303-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.062.
46. *Seracchioli R., Mabrouk M., Manuzzi L.* et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum Reprod. 2009; 24(11): 2729-35. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep259.
47. *Seracchioli R., Mabrouk M., Frascà C., Manuzzi L., Savelli L., Venturoli S.* Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2010; 94(2): 464-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.083.
48. *Takamura M., Koga K., Osuga Y.* et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. Hum Reprod. 2009; 24(12): 3042-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep297.
49. *Wu L., Wu Q., Liu L.* Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and metaanalysis. Gynecol Endocrinol. 2013; 29(10): 883-90. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.819085.
50. *Muzii L., Di Tucci C., Achilli C.* et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: A systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(2): 203-11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.074.
51. *Zorbas K.A., Economopoulos K.P., Vlahos N.F.* Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2015; 292(1): 37-43. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1.
52. *Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abrao M.S., Kotarski J., Archer D.F.* et al. Treatment of endometriosis-associated pain with Elagolix, an oral GnRH antagonist. N Engl J Med. 2017; 377(1): 28-40. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1700089.
53. *Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S.* Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertil Steril. 2017;108(1):125-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.
54. *Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W.* et al. Efectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data Reprod Sci. 2018; 25(10): 1515-22. https://doi.org/10.1177/ 1933719118779733.
55. *Techatraisak K., Hestiantoro A., Ruey S.* et al. Efectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. BMC Womens Health. 2019; 19(1): 68. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-019-0758-6.
56. *Muzii L., Galati G., Di Tucci C.* et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the efect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. Gynecol Endocrinol. 2020; 36(1): 81-3. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1640199.

57. *Vignali M., Belloni G.M., Pietropaolo G.* et al. Efect of Dienogest therapy on the size of the endometrioma. Gynecol Endocrinol. 2020; 36(8): 723-7. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1725965.

58. *Papíková Z., Hudeček R., Ventruba P., Szypulová M.* Efcacy of dienogest treatment of clinical symptoms of rectovaginal endometriosis. Ces Gynekol. 2019; 84(5): 331-6.

59. *Maggiore U.L.R., Ferrero S., Candiani M., Somigliana E., Viganò P., Vercellini P.* Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. Eur Urol. 2017; 71(5): 790-807. https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.015.

60. *Angioni S., Nappi L., Pontis A.* et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. Gynecol Endocrinol. 2015; 31(5): 406-8. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1006617.

61. *Leonardo-Pinto J.P., Benetti-Pinto C.L., Cursino K., Yela D.A.* Dienogest and deep infltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 211: 108-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.

62. *Caruso S., Iraci M., Cianci S., Vitale S.G., Fava V., Cianci A.* Efects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women afected by endometriosis-associated pelvic pain. J Pain Res. 2019; 12: 2371-8. https://dx.doi.org/10.2147/JPR.S207599.

63. *Yu Q., Zhang S., Li H.* et al. Dienogest for treatment of endometriosis in women: A 28-week, open-label, extension study. J Womens Health (Larchmt). 2019; 28(2): 170-7. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2018.7084.

64. *Lee D.Y., Lee J.Y., Seo J.W., Yoon B.K., Choi D.S.* Gonadotropinreleasing hormone agonist with add–back treatment is as efective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2016; 294(6): 1257-63. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4184-9. .

65. *Seo J.W., Lee D.Y., Kim S.E., Yoon B.K., Choi D.S.* Comparison of long-term use of combined oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back therapy versus dienogest to prevent recurrence of ovarian endometrioma after surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019; 236: 53-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.032.

Поступила 13.10.2021
Принята в печать 19.10.2021
Received 13.10.2021
Accepted 19.10.2021

Сведения об авторах:
Радзинский Виктор Евсеевич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, +7(495)321-41-85, radzinsky@mail.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, +7(495)321-41-85, +7(915)237-52-92, omekan@mail.ru,117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Орехов Роман Евгеньевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, +7(495)321-41-85, romanorekhovv@ya.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Authors' information:
Viktor E. Radzinsky, Honored Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology of the Medical Institute of the RUDN University, +7(495)321-41-85, radzinsky@mail.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
Mekan R. Orazov, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology of the Medical Institute of the RUDN University, +7(495)321-41-85, +7(915)237-52-92, omekan@mail.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
Roman E. Orekhov, assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology at the RUDN University, +7(495)321-41-85, romanorekhovv@ya.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

П.А. ВИШНЯКОВА[1], Е.А. КАПРУЛЕВИЧ[2], А.О. КИРИЛЛОВА[1],
В.В. АНАНЬЕВ[2], А.Ю. НАУМОВ[2], Т.Х. ФАТХУДИНОВ[3]

ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПАТОМОРФОЛОГИИ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБУН «Институт системного программирования им. В.П. Иванникова» Российской академии наук, Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

Модели машинного обучения повсеместно применяются для анализа изображений, сигналов и видео. На первый взгляд, это хорошо разработанный процесс, сводящийся к этапам сбора данных, разметке, обучению модели и в итоге — ее применению в той или иной области (распознавание автомобильных номеров, лиц в смартфонах и т.д.). Однако в области медицины все гораздо сложнее: применение моделей искусственного интеллекта — серьезный вызов. Методы машинного обучения становятся все более и более используемыми в морфологических науках и биомедицинских исследованиях. Внедрение искусственного интеллекта для анализа изображений позволяет снизить нагрузку на оператора (патолога, гистолога), исключить фактор субъективной оценки и снизить вероятность ошибки. В данном обзоре приводится краткий экскурс в историю возникновения методов машинного обучения, рассматриваются примеры их использования в двух областях, где они получили наибольшее распространение — патоморфологии и вспомогательных репродуктивных технологиях, а также указываются ограничения и сложности, с которыми сталкиваются разработчики при обучении нейронных сетей.

Заключение: *Авторами также предлагаются решения для преодоления трудностей связанных со сбором, совместной разметкой данных и обучением моделей: создание инфраструктуры высокого качества, привлечение высококвалифицированных специалистов, размечающих данные, передовой научный подход к технологиям искусственного интеллекта, в качестве основы для масштабируемого хранения и анализа биомедицинских данных предлагается использовать облачные платформы.*

Ключевые слова: *нейронная сеть, машинное обучение, тайм-лапс микроскопия.*

Вклад авторов: Вишнякова П.А., Капрулевич Е.А., Кириллова А.О., Ананьев В.В., Наумов А.Ю., Фатхудинов Т.Х. – анализ литературы, суммирование данных, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания №121040600436-7. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 21-315-70048.

Для цитирования: Вишнякова П.А., Капрулевич Е.А., Кириллова А.О., Ананьев В.В., Наумов А.Ю., Фатхудинов Т.Х. Применение алгоритмов машинного обучения в патоморфологии и вспомогательных репродуктивных технологиях. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 38-46
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.38-46

P.A. VISHNYAKOVA[1], E.A. KAPRULEVICH[2], A.O. KIRILLOVA[1], V.V. ANANIEV[2],
A.YU. NAUMOV[2], T.KH. FATKHUDINOV[3]

APPLICATION OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN MORPHOPATHOLOGY AND IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]V.P. Ivannikov Institute for System Programming, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[3]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Ministry of Education and Higher Science of the Russian Federation, Moscow, Russia

Machine learning models are used everywhere to analyze images, signals, and videos. At first glance, this is a well-designed process that involves the stages of data collection, mark-up, and training a model, and, as a result, its application in a particular field (recognition of vehicle plate numbers, smartphone faces, etc.). However, everything is much more complicated in the field of medicine: the use of artificial intelligence models is a serious challenge. Machine learning methods are becoming more and more used in morphological sciences and biomedical studies.

The introduction of artificial intelligence for image analysis can lower the burden on an operator (a pathologist, a histologist), eliminate the factor of subjective assessment, and reduce the likelihood of an error.
This review provides a brief excursion into the history of machine learning methods, considers the examples of their use in two areas where they are most widespread: morphopathology and assisted reproductive technologies, and also indicates the limitations and difficulties that developers face when training neural networks.
Conclusion: *The authors also propose solutions to overcome the difficulties associated with the collection and joint marking of data, and model training: creation of a high-quality infrastructure, attraction of highly qualified specialists who mark data, an advanced scientific approach to artificial intelligence technologies; cloud platforms are offered to be used as a basis for the scalable storage and analysis of biomedical data.*

Keywords: *neural network, machine learning, time-lapse microscopy.*

Authors' contributions: Vishnyakova P.A., Kaprulevich E.A., Kirillova A.O., Ananiev V.V., Naumov A.Yu., Fatkhudinov T.Kh. – literature analysis; data summation; writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation was conducted within the framework of State Assignment No. 121040600436-7.
This was funded by the Russian Foundation for Basic Research and the Government of Moscow within the framework of Research Project No. 21-315-70048.

For citation: Vishnyakova P.A., Kaprulevich E.A., Kirillova A.O., Ananiev V.V., Naumov A.Yu., Fatkhudinov T.Kh. Application of machine learning algorithms in morphopathology and in assisted reproductive technologies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 38-46 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.38-46

Историческая справка

Методы глубокого машинного обучения разработаны еще в 1960-е гг., но из-за низкой производственной мощности компьютеров они не нашли массового применения и вновь проявили себя уже только в 2012 г., когда сверточная нейронная сеть (НС) выиграла у классических конкурс алгоритмов распознавания изображений [1]. К сожалению, до сих пор данные технологии недостаточно широко применяются для анализа изображений при микроскопической визуализации клеток, тканей и органов в биологии и медицине. Это прежде всего обусловлено техническими сложностями получения большого количества воспроизводимых по качеству микроскопических изображений анализируемых объектов.

Одной из областей, где машинное обучение получило наибольшее распространение, является патоморфология. Сканирование и оцифровка препаратов позволили перейти от техники микроскопирования к визуализации всего препарата целиком в сверхвысоком разрешении, размечать и использовать эти изображения для решения задач классификации, семантической сегментации и детекции объектов с помощью глубоких НС, что дало начало целому направлению – digital pathology. В PubMed при поисковом запросе «histopathology neural network» за последние 5 лет обнаруживаются тысячи статей и с каждым годом их количество растет (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=histopathology+neural+network&filter=datesearch.y_5). Это свидетельствует о том, что технические возможности, наконец, достигли необходимого уровня, и данная тематика становится актуальной, но все еще малоисследованной. При этом микроскопическая морфология содержит тысячи различных объектов, характеристики которых можно получать и анализировать с помощью современных компьютеров и программного обеспечения. Морфологические науки достигли некоторого предела своего развития, а с помощью машинного обучения (и глубоких НС, в частности) морфометрия может приобрести интенсивное развитие благодаря внедрению цифровизации и алгоритмизации исследований в цитологии, гистологии, эмбриологии и патологической анатомии.

Машинное обучение в патоморфологии

Исходным материалом для анализа и машинного обучения в морфологических науках являются микроскопические изображения субклеточных структур, клеток, тканей, органов и даже целых организмов, которые можно получать с помощью электронной, световой, фазово-контрастной, флуоресцентной и других видов микроскопии. При этом необходимо соблюдать два основных условия: 1) изображения должны быть качественно воспроизводимыми и 2) изображений должно быть много (от сотен тысяч, и чем изображений больше, тем точнее анализ). Современные сканеры гистологических препаратов, тайм-лапс микроскопы и пополняющиеся открытые базы данных позволяют получать огромное количество качественных изображений самых разных биологических объектов для обучения НС, но эффективные инструменты анализа таких данных развиваются с существенным отставанием. Использование сверточных НС позволяет разработать подобные инструменты в самых различных областях.

При использовании НС для семантической сегментации гистологических изображений задачи формулируются таким образом, чтобы находить конкретные структурные элементы или морфологические паттерны в изучаемом объекте. Для обучений НС необходимо определить целевые структуры или паттерны структур, несущих или ненесущих (по принципу +/-, есть/нет) какой-либо

признак (или признаки), количественная оценка совокупного присутствия которого сигнализирует о нарушении структуры клетки/ткани/органа/организма. К сожалению, такой подход обучения НС по заданным паттернам не позволяет искусственному интеллекту самостоятельно найти какие-либо новые, неизвестные человеку различия между патологическими процессами.

Подавляющее большинство публикаций по глубокому обучению в медицине посвящено использованию НС в онкоморфологии – наиболее актуальному и востребованному направлению патологической анатомии. Задача машинного обучения в патологической анатомии сводится к тому, чтобы отличить опухолевую ткань от нормальной и в данной области уже достигнуты некоторые успехи. J. Ker et al. [1] продемонстрировали, что НС без ошибок различает нормальную ткань мозга от глиобластомы, а при разделении нормальной ткани молочной железы от рака *in situ* допускает менее 10% ошибок. Другие авторы [2] добились уровня ошибки менее 3% при разделении доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы. Yan et al. получили схожие результаты: ошибки при дифференцировке злокачественных инвазивных и in situ опухолей от нормальных тканей составили 5% и 3%, соответственно, в то время как при определении доброкачественных опухолей их уровень был несколько выше – до 13% [3]. Hekler et al. [4] при дифференциальном разделении невуса и меланомы продемонстрировали точность, составившую 68% и оказавшуюся статистически выше, чем при анализе, проведенном на том же материале патологоанатомами (59%). Таким образом, можно заключить, что с относительно несложными задачами НС справляется не хуже квалифицированного специалиста [5]. Более сложной задачей является сопоставление схожих патологических процессов или объектов, локализующихся в морфологически близких структурах ткани (строме, паренхиме). При сравнении глиомы высокой и низкой степени злокачественности (high grade и low grade) была получена точность 97,5% [1]. Korbar et al. [6] с помощью НС добились точности в 93% при дифференцировке доброкачественных опухолей толстой кишки и нормальной ткани.

Реже НС используют в диагностике неопухолевых заболеваний. Wei et al. [7] использовали НС для выявления целиакии в биоптатах двенадцатиперстной кишки. С точностью 87% удалось отличать нормальную слизистую оболочку, неспецифическое воспаление и целиакию. Martin et al. [8] показали, что НС выявляет гастрит почти с 100% точностью, и с 90% – реактивную гастропатию. Также НС используются для оценки качества репродуктивных тканей и органов в программах сохранения и восстановления репродуктивной функции. С помощью сверточной НС удалось произвести высокоточную оценку плотности фолликулов в овариальной ткани [9]. Кроме того анализ гистологических изображений с помощью искусственного интеллекта позволяет оценивать патоморфоз эндометрия [10]. Перечисленные работы были проведены на небольших выборках и безусловно требуют дальнейшей валидации. Также важно отметить, что для отдельного ряда клинических случаев требуется разработка отдельного программного продукта.

Для повышения качества прогностической способности используется технология дообучения предобученной НС. Так, можно получить хорошие результаты даже с относительно небольшим объемом выборки. Для исследователей доступен ряд глубоких НС. Крупные компании в области информационных технологий уже выпустили и выложили в свободный доступ нейросети (ResNet, Inception V3, AlexNet и т.д.), которые предобучены на размеченных объектах реального мира из набора изображений ImageNet [11]. Во многих задачах применение дообучения предобученных НС позволяет существенно повысить точность по сравнению с обучением НС с нуля на имеющемся морфологическом материале.

Большой проблемой обучения НС при анализе микроскопических изображений является подбор, разметка и стандартизация этих изображений, определение зоны интереса, которая на данном этапе не может быть решена без участия человека. НС обучается на изображениях одинакового или разного размера: сканированные гистологические изображения нарезают на квадраты или прямоугольники, при этом патологоанатом выделяет зону интереса. Количественная представленность анализируемого признака в разных изображениях (участках ткани) может существенно различаться, поэтому должно быть проанализировано большое количество изображений, чтобы максимально уменьшить вероятность ошибки. При анализе изображений также применяется аугментация – методика создания дополнительных обучающих материалов из имеющихся данных, позволяющая увеличить количество изображений, тем самым повысив качество обучения НС. Например, используется вращение изображений вокруг центральной оси, искажение изображения для имитации наклона в горизонтальной плоскости, отражение в горизонтальной или вертикальной плоскости, масштабирование и т.д. [2]. Аугментация позволяет увеличить исходный объем данных в разы, но ключевым является не финальное число изображений, а однородность исходных микропрепаратов и количество исходных клинических или экспериментальных объектов.

Благодаря применению современных подходов к обучению НС, получается достаточно хорошо различать как опухолевую, так и неопухолевую патологию, однако доверить НС диагностику сложных случаев пока не получается. Мнение, полученное с помощью НС, специалист может принять во внимание, но решение он примет с учетом комплекса факторов. Получается, что НС обеспечивает поддержку диагностического решения (diagnostic decision support): НС может провести морфологический скрининг и все подозрительные случаи передать патологоанатому, чтобы врач определил окончательный морфологический диагноз. Еще одним потенциальным направле-

нием развития является морфометрия, которая может быть выполнена НС как в клинической диагностике, так и в рамках экспериментальных исследований.

Машинное обучение в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Одним из результатов применения машинного обучения являются клинические прогностические модели. Такие модели – это результат применения аналитических методов, обнаруживающих прогностическое влияние различных входных параметров на результаты лечения с определенным уровнем достоверности. В рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) методы машинного обучения применяются для оценки клинических характеристик пациентов, параметров цикла, а также эмбриологических данных с целью предикции исхода ВРТ. Первое подобное исследование с применением искусственных НС было проведено Kaufmann et al. [12] в 1997 г. На основании 455 циклов ВРТ авторы создали клиническую прогностическую модель, построенную с использованием таких переменных, как возраст пациентки, количество полученных ооцитов, количество перенесенных эмбрионов и факта криоконсервации эмбриона. Точность полученной модели составила 59%. По прошествии 20 лет был накоплен большой массив данных об успехах программ ВРТ в крупных клинических центрах. Техническое развитие позволило реализовывать математические алгоритмы для создания десятков прогностических моделей с различной точностью и различными параметрами входных данных. Существует ряд решений для построения предиктивных моделей в области ВРТ на основе различных моделей машинного обучения, включая: support vector machines (SVM), neural network (NN), k-nearest neighbors (kNN), naive bayes (NB), random forest (RF) и decision tree (DT). Недостатком полученных моделей является их слабая валидация в клинике [13]. Различия в системах сбора данных о пациентах, субъективность вносимой информации или ее недостаточность не позволяет сделать ту или иную разработанную модель универсальной.

Наиболее эффективным подходом ВРТ является проведение стимуляции суперовуляции яичников с получением достаточного количества зрелых ооцитов. Часто это приводит к формированию больше одного эмбриона, пригодного для переноса в полость матки. Таким образом, очень важным становится вопрос селекции эмбрионов для приоритетного переноса и достижения беременности в кратчайшие сроки [14]. Морфологическая оценка была основным критерием отбора эмбрионов на протяжении десятилетий [15]. Оценка в первый день (16–20 часов после оплодотворения) включает оценку пронуклеусов и наличие второго полярного тела как индикаторов правильного оплодотворения. Оценка на третий день – это оценка дробления эмбриона, согласно критериям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): количество и размер бластомеров, наличие мультинуклеации, фрагментации или вакуолей. Оценка эмбрионов на стадии бластоцист проходит на пятый и шестой день культивирования по системе Гарднера. На основании перечисленных оценок проводится отбор эмбриона с наилучшими морфологическими параметрами для переноса в полость матки.

Тем не менее, несмотря на очевидные имеющиеся корреляции, морфология эмбриона не всегда является надежным и абсолютным показателем его имплантационного потенциала: оптимальная по морфометрии бластоциста не всегда приводит к беременности, тогда как морфологически субоптимальный эмбрион может привести и к рождению здорового ребенка.

С развитием технологий преимплантационного генетического скрининга (ПГС) стало ясно, что нельзя всецело полагаться на морфологический анализ при выборе эуплоидного эмбриона. Так, было показано, что нет корреляции между хромосомным статусом эмбриона и морфологической оценкой эмбриона на стадии дробления [16]. Для эмбрионов на стадии бластоцисты есть более высокая вероятность эуплоидии среди морфологически хороших бластоцист, но все же влияние анеуплоидии на качество эмбриона трудноуловимо [16]. Даже эмбрионы с хорошей морфологией могут нести генетические аномалии, и, наоборот, среди эмбрионов низкого качества по морфологии, есть эуплоидные эмбрионы. Преимплантационное генетическое тестирование может повысить эффективность ЭКО для определенной группы пациентов, тем не менее данный подход имеет ряд недостатков. Во-первых, это инвазивный метод, который теоретически может понизить жизнеспособность эмбриона. Во-вторых, ПГС требует дополнительные финансовые затраты со стороны пациенток. В-третьих, данный метод предполагает сегментацию лечебного цикла с криоконсервацией всех эмбрионов и переноса размороженного эмбриона в последующих циклах. Другим перспективным подходом к селекции эмбрионов является оценка их метаболического статуса по анализу среды для культивирования. Данный метод является неинвазивным и основывается на анализе концентраций веществ в среде для культивирования эмбрионов. При данном подходе оценивается, как потребление веществ, так и секреция их в культуральную среду. Было показано, что профили концентраций аминокислот, пирувата и глюкозы коррелируют с имплантационным потенциалом эмбрионов [17–20]. Для оценки метаболического статуса эмбриона также можно применять спектроскопию в ближнем инфракрасном диапазоне. Данный метод основывается на сравнении спектров поглощения среды для культивирования эмбрионов и контрольной среды с последующим вычислением «балла жизнеспособности эмбриона» [21]. Так было продемонстрировано, что балл жизнеспособности коррелирует с имплантационным потенциалом эмбрионов на стадии бластоцисты [22].

Тем не менее, несмотря на успехи в данной области, оценка метаболического статуса эмбриона в настоящее время не вошла в рутинную клиническую практику. Данный метод требует дальнейшей доработки и валидации. Также он имеет ряд ограничений, так как требует крайне стабильных условий культивирования, высокотехнологичного оборудования и разработку специальных алгоритмов анализа данных.

Рутинная процедура оценки эмбрионов в клиниках ЭКО основана на наблюдении с помощью световой микроскопии в установленное время. В двухтысячных годах наряду с классическими показателями морфологии бластоцисты, внимание клиницистов привлекли морфокинетические параметры, получаемые с помощью тайм-лапс микроскопии, что дало дополнительные параметры для оценки качества эмбрионов [23]. Тайм-лапс микроскопия позволяет получить важную информацию о развитие эмбрионов, которую зачастую нельзя получить при краткосрочной оценке эмбрионов раз в несколько дней. Система тайм-лапс объединяет три основных элемента: инкубатор, оптический микроскоп и программное обеспечение. Эти элементы обеспечивают постоянное наблюдение за развитием эмбриона при сохранении оптимальных условий культивирования. Маркеры, выявленные тайм-лапс микроскопией, обладают клинической значимостью при их отборе: например, время между оплодотворением и первым дроблением является важным параметром, который коррелирует с определенными прогностическими показателями жизнеспособности эмбрионов [24].

Тайм-лапс данные обладают рядом преимуществ по сравнению с рутинным морфологическим анализом. Они позволяют определить не только точное время до первого дробления и общее число клеточных делений, но и добиться более тщательного морфологического мониторинга, связанного с развитием эмбриона: тайм-лапс обнаруживает такие события, как нерегулярные деления, начало уплотнения или появление бластоцели, детекцию мейотического и митотического делений. В исследовании Lemmen et al. [25] было оценено 102 эмбриона в течение 20–24 часов, анализировалось время и координация дробления во время раннего развития зиготы. Авторы отметили, что успешно имплантированные эмбрионы дробились быстрее и более синхронно после первого расщепления и что время исчезновения пронуклеуса на стадии 4-клеток у них было меньше. Значимое преимущество тайм-лапс микроскопии при отборе эмбрионов показано в проспективном когортном исследовании Adamson et al. [26]: из 319 пациентов клиническая беременность при отборе эмбриона с помощью оценки морфокинетических параметров наступила в 46% случаев, в то время как традиционная оценка по стандартной морфологической классификации привела к 32% беременностей.

Метаанализ, проведенный Pribenszky et al. [27], указывает на перспективность и клиническую значимость использования систем визуализации с тайм-лапс технологией в программах ВРТ. Авторы проанализировали имеющиеся данные об исходах беременностей, где применялся выбор эмбриона по морфокинетическим параметрам, и сделали вывод, что использование этой технологии приводит к снижению процента ранней потери беременности и увеличению продолжительности наступившей беременности. На основании данных нескольких рандомизированных испытаний был получен вывод, что смена рутинной практики стандартного наблюдение в фиксированные моменты времени на непрерывное наблюдение с оценкой морфокинетических параметров обоснована, и данное направление будет активно развиваться.

С момента начала использования тайм-лапс микроскопии в клинической практике было предложено несколько критериев оценки эмбрионов, которые будут подвергнуты трансферу, чтобы достичь наибольшей частоты живорождения. Предлагались следующие критерии: время первого дробления (14,3±6,0 мин); время между первым и вторым митотическим делением или до стадии 2–3 бластомеров (11,1±2,2 ч); и время между вторым и третьим дроблением или до стадии 3–4 бластомеров (1,0±1,6 ч) [28]. Meseguer et al. [29] предложили критерии прогноза успешной имплантации: t5 время между ICSI и стадии 5 бластомеров (48,8–56,6 ч); t3–t2, время длительности стадии двух бластомеров (⩽11,9 ч); переход к стадии 4 бластомеров (⩽0,76 ч). На основании предложенных критериев Meseguer et al. [29] предложили 10 категорий (A+/A–, B+/B–, C+/C–, D+/D–, E, F) с разной частотой успешной имплантации. Дальнейшие исследования в целом подтвердили соответствие такой классификации эмбрионов и частоты успешной имплантации [24].

Несмотря на увеличивающееся количество исследований применения тайм-лапс микроскопии, ряд авторов критически относятся к данной технологии, аргументируя это тем, что результаты оцениваются по удачной имплантации, а не по частоте живорождений [30]. В более современных системах оценки качества эмбрионов с помощью тайм-лапс микроскопии это учитывается. Так сравнительный анализ TLIA (time-lapse imaging algorithm), разработанный Fishel et al. [31], показал большую селективную силу алгоритма по сравнению с обычными общепринятыми критериями оценки качества бластоцист, которые основаны на морфологических критериях, и использующих в качестве конечной точки живорождение. Несмотря на то, что критерии оценки эмбрионов Гарднера также оказались эффективными для определения потенциала живорождения, они оказались слабее, чем TLIA [32]. Система TLIA базируется на присвоение определенного ранга эмбриону от A до D, которые основываются на таких показателях, как время, прошедшее от оплодотворения до начала дробления, время формирования бластоцисты и другие. Для переноса выбирается тот эмбрион, который получил наибольший ранг [31].

В работе [33] также с привлечением тайм-лапс микроскопии показана ценность таких показателей как время формирования морулы (time of morulation (tM)) и оценка качества трофэктодермы,

которые, по результатам исследования оказались единственными признаками для прогнозирования частоты живорождения, хотя как отмечают сами авторы, время начала формирования бластоцисты также является значимым критерием. Было показано, что если время формирования морулы было меньше 80 ч, а качество трофэктодермы высокое, то частота живорождения составляла порядка 55,2%, а если более 80 ч – 25,5%.

Таким образом, оценка качества эмбрионов на основе тайм-лапс микроскопии является эффективным инструментом [34]. Однако для оптимизации данного метода и внедрения в широкую клиническую практику требуется разработка более специфичных критериев и автоматизированных алгоритмов, позволяющих распознавать эмбрионы, перенос которых закончится живорождением с наибольшей вероятностью, а также дальнейшая валидация таких критериев и протоколов.

Проблемы применения алгоритмов искусственного интеллекта в биомедицине

Проведенный анализ литературы демонстрирует высокую актуальность темы. За последние несколько лет разработаны и широко используются методы оцифровки микроскопических изображений клеток и тканей, но отсутствуют эффективные инструменты анализа и интерпретации получаемых массивов данных и почти отсутствуют валидированные и внедренные в клиническую практику программные продукты.

Причин отсутствия готовых решений с использованием искусственного интеллекта несколько: низкий коэффициент согласия экспертов, повышенные требования к качеству моделей машинного обучения, открытый вопрос ответственности за принятие машиной врачебных решений, недостаточный объем данных в рамках отдельного медицинского учреждения, отсутствие междисциплинарных команд, отсутствие нормативно-правовой базы.

Одним из показательных примеров нетривиальности применения искусственного интеллекта в медицине является отсутствие результатов соизмеримых с затратами у подразделения IBM Watson Health, фирмы разработавшей суперкомпьютер, оснащенный системой искусственного интеллекта (https://spectrum.ieee.org/biomedical/diagnostics/how-ibm-watson-overpromised-and-underdelivered-on-ai-health-care).

Watson Health и ряд других не таких известных компаний предприняли попытки применить искусственный интеллект к медицине путем переноса методов машинного обучения с изображений бытовых предметов на биомедицинский домен. Неуспех подобных инициатив говорит о том, что в области присутствует скрытая сложность. Одна из ключевых проблем применения методов искусственного интеллекта к медицинскому домену - вероятностная природа глубоких НС. Какой бы качественной ни была НС всегда есть вероятность, что алгоритм не определит больного человека и в этот момент возникает как вопрос ответственности, так и ряд других вопросов, которые не позволяют широко внедрить искусственный интеллект во все сферы медицины.

Однако существует область систем поддержки принятия врачебных решений, аудита врачебных решений и скрининговых исследований, «домедицина», в которых кажется возможным постепенное внедрение высококачественных моделей искусственного интеллекта. Качество моделей тем не менее остается важным вопросом, так как в случае скрининга большого количества пациентов большое количество ложноположительных срабатываний модели приведет к перегрузке врачей.

Для качественного обучения моделей прежде всего нужен большой объем качественных обучающих данных. Зачастую одно подразделение или даже медицинский центр целиком не может обеспечить достаточное количество данных и/или их качественную разметку врачами.

На успех применения моделей машинного обучения влияет не только качество собранных данных, но и качество разметки. Например, в классическом data science для обучения НС распознаванию объектов реального мира по изображениям котов, собак и самолетов привлекаются люди без специализированного образования, и стоимость такой разметки сравнительно невысока. В свою очередь, в медицинском домене стоимость качественной разметки врачами-экспертами крайне высока. К тому же, даже у экспертов зачастую наблюдается невысокая степень согласия [35]. Вопросам согласия врачей посвящаются целые исследования [36]. При этом экономия на разметке данных экспертами низкой квалификации обычно не приводит к получению модели достаточного качества.

Дополнительные сложности при обучении моделей искусственного интеллекта могут возникают при использовании приборов разных производителей, ручных методов работы с образцами, например, при ручной окраске иммуногистохимических препаратов. Также сложности возникают при попытке обработки данных с неструктурированными диагнозами на естественном языке и зачастую с различными вариантами сокращений.

Инфраструктура и передовые методы для анализа медицинских данных

Для того, чтобы обучать модели искусственного интеллекта, применимые на практике, требуется:

- **Высокое качество инфраструктуры.** Одной из основных тенденций в области развития IT-инфраструктуры является использование облачных технологий. Облачные платформы позволяют разделить зоны ответственности на обслуживание низкоуровневой базовой платформы и на сопровождение конечных сервисов с использованием технологий получения виртуализированных ресурсов по запросу.
- **Передовой научный подход к сбору и хранению данных.** Необходимо учитывать, что при росте требований к качеству обученной модели на основе глубоких НС объем обучающих данных растет.

Также требуется заложить в системе соответствующий уровень безопасности хранения большого объема персональных данных пациентов.

- **Передовой научный подход к технологиям искусственного интеллекта** позволяет эффективно обрабатывать медицинские данные и извлекать из них смысл. Один из современных многообещающих подходов – это обучение с частичным привлечением учителя: модель, предобученная на большом количестве неразмеченных данных, дообучается на небольшом количестве качественно размеченных данных [37].
- **Высокая квалификация специалистов, размечающих данные** (интеграция врачей в процесс). На основе некачественно размеченных данных зачастую невозможно обучить модель, которая обеспечит приемлемое соотношение сигнал/шум. Качество разметки данных определяется, помимо прочего, степенью согласия экспертов.

Реализация всех этих процессов представляет собой сложную задачу, причем даже для такой хорошо изученной области, как патоморфологические исследования. Помимо всех вышеупомянутых пунктов для эффективной работы желательно также наличие единой специализированной системы разметки данных, так как отображение гистологических изображений в обычных системах для разметки изображений затруднительно из-за их размера. Отдельная проблема – запись заключений на естественном языке. Помимо различных сокращений состав заключения может существенно отличаться из-за различия врачебных школ и терминологии как в мире, так и внутри России в зависимости от региона. Для обучения моделей, способных анализировать гистологические изображения, в научных статьях используются сотни, а иногда и тысячи размеченных изображений.

Заключение

Обучение моделей искусственного интеллекта для создания качественных программных продуктов, применимых на практике, требует принципиально новых подходов. Для создания и внедрения такого рода продуктов, обеспечивающих здоровье и долголетие людей посредством развития предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, требуются как использование современной инфраструктуры хранения и анализа данных (облачные технологии), так и передовые методы, которые позволяют минимизировать количество разметки (дообучение нейронной сети, адаптация к домену, контрастное обучение) (рисунок).

Рисунок. Схема задействования нейросетей и инфраструктуры хранения и анализа данных (облачные технологии) в биомедицине

Литература/References

1. *Ker J., Bai Y., Lee H.Y., Rao J., Wang L.* Automated brain histology classification using machine learning. J. Clin. Neurosci. 2019; 66: 239-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.019.
2. *Alom M.Z., Yakopcic C., Nasrin M.S., Taha T.M., Asari V.K.* Breast cancer classification from histopathological images with inception recurrent residual convolutional neural network. J. Digit. Imaging. 2019; 32(4): 605-17. https://dx.doi.org/10.1007/s10278-019-00182-7.
3. *Yan R., Ren F., Wang Z., Wang L., Zhang T., Liu Y.* et al. Breast cancer histopathological image classification using a hybrid deep neural network. Methods. 2019; 173: 52-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2019.06.014.
4. *Hekler A., Utikal J.S., Enk A.H., Solass W., Schmitt M., Klode J.* et al. Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images. Eur. J. Cancer. 2019; 118: 91-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.012.
5. *Hannun A.Y., Rajpurkar P., Haghpanahi M., Tison G.H., Bourn C., Turakhia M.P., Ng A.Y.* Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. Nat. Med. 2019; 25: 65-9. https://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0268-3.
6. *Korbar B., Olofson A., Miraflor A., Nicka C., Suriawinata M., Torresani L.* et al. Deep learning for classification of colorectal polyps on whole-slide images. J. Pathol. Inform. 2017; 8: 30. https://dx.doi.org/10.4103/jpi.jpi_34_17.
7. *Wei J.W., Jackson C.R., Ren B., Suriawinata A.A., Hassanpour S.* Automated detection of celiac disease on duodenal biopsy slides: A deep learning approach. J. Pathol. Inform. 2019; 10: 7. https://dx.doi.org/10.4103/jpi.jpi_87_18.
8. *Martin D.R., Hanson J.A., Gullapalli R.R., Schultz F.A., Sethi A., Clark D.P.* A deep learning convolutional neural network can recognize common patterns of injury in gastric pathology. Arch. Pathol. Lab. Med. 2020; 144(3): 370-8. https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0004-OA.
9. *İnik Ö., Ceyhan A., Balcıoğlu E., Ülker E.* A new method for automatic counting of ovarian follicles on whole slide histological images based on convolutional neural network. Comput. Biol. Med. 2019; 112: 103350. https://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103350.
10. *Sun H., Zeng X., Xu T., Peng G., Ma Y.* Computer-aided diagnosis in histopathological images of the endometrium using a convolutional neural network and attention mechanisms. IEEE J. Biomed. Heaalth Inform. 2020; 24(6): 1664-76. https://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2019.2944977.
11. *Deng J., Dong W., Socher R., Li L.-J., Li K., Fei-Fei L.* ImageNet: A large-scale hierarchical image database. In: 2009 IEEE Conference on computer vision and pattern recognition. Miami, FL, USA 20-25 June 2009: 248-55. https://dx.doi.org/10.1109/cvpr.2009.5206848.
12. *Kaufmann S.J., Eastaugh J.L., Snowden S., Smye S.W., Sharma V.* The application of neural networks in predicting the outcome of in-vitro fertilization. Hum. Reprod. 1997; 12(7): 1454-7. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/12.7.1454.

13. *Raef B., Ferdousi R.* A review of machine learning approaches in assisted reproductive technologies. Acta Inform. Med. 2019; 27(3): 205-11. https://dx.doi.org/10.5455/aim.2019.27.205-211.

14. *Balaban B., Brison D., Calderón G., Catt J., Conaghan J., Cowan L.* et al. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting. Reprod. Biomed. Online. 2011; 22(6): 632-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.02.001.

15. *Cummins J.M., Breen T.M., Harrison K.L., Shaw J.M., Wilson L.M., Hennessey J.F.* A formula for scoring human embryo growth rates in in vitro fertilization: its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality. J. In Vitro Fert. Embryo Transf. 1986; 3(5): 284-95. https:/dx./doi.org/10.1007/bf01133388.

16. *Fragouli E., Alfarawati S., Spath K., Wells D.* Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. Mol. Hum. Reprod. 2014; 20(2): 117-26. https://dx.doi.org/10.1093/MOLEHR/GAT073.

17. *Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schoolcraft W.B.* Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential. Fertil. Steril. 2001; 76(6): 1175-80. https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02888-6.

18. *Leese H.J.* Metabolism of the preimplantation embryo: 40 years on. Reproduction. 2012; 143(4): 417-27. https://dx.doi.org/10.1530/REP-11-0484.

19. *Сысоева А.П., Макарова Н.П., Калинина Е.А., Скибина Ю.С., Занишевская А.А., Янчук Н.О., Грязнов А.Ю.* Повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий с помощью искусственного интеллекта и машинного обучения на эмбриологическом этапе. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 28-36. [Sysoeva A.P., Makarova N.P., Kalinina E.A., Skibina Yu.S., Zanishevskaya A.A., Yanchuk N.O., Gryaznov A.Yu. Enhancing the efficiency of assisted reproductive technologies using artificial intelligence and machine learning at the embryological stage. Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 28-36. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.28-36.

20. *Валиахметова Э.З., Кулакова Е.В., Скибина Ю.С., Грязнов А.Ю., Сысоева А.П., Макарова Н.П., Калинина Е.А.* Неинвазивное тестирование преимплантационных эмбрионов человека in vitro как способ прогнозирования исходов программ экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 5-16. [Valiakhmetova E.Z., Kulakova E.V., Skibina Yu.S., Gryaznov A.Yu., Sysoeva A.P., Makarova N.P., Kalinina E.A. Non-invasive testing of human preimplantation embryos in vitro as a way to predict the outcomes of in vitro fertilization programs. Obstetrics and Gynecology. 2021; 5: 5-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18563/aig.2021.5.5-16.

21. *Montag M., Toth B., Strowitzki T.* New approaches to embryo selection. Reprod. Biomed. Online. 2013; 27(5): 539-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.05.013.

22. *Ahlström A., Wikland M., Rogberg L., Barnett J.S., Tucker M., Hardarson T.* Cross-validation and predictive value of near-infrared spectroscopy algorithms for day-5 blastocyst transfer. Reprod. Biomed. Online. 2011; 22(5): 477-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.01.009.

23. *Johnson M.H., Day M.L.* Egg timers: how is developmental time measured in the early vertebrate embryo? Bioessays. 2000; 22: 57-63. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<57::AID-BIES10>3.0.CO;2-L.

24. *Castelló D., Motato Y., Basile N., Remohí J., Espejo-Catena M., Meseguer M.* How much have we learned from time-lapse in clinical IVF? Mol. Hum. Reprod. 2016; 22(10): 719-27. https://dx.doi.org/10.1093/MOLEHR/GAW056.

25. *Lemmen J.G., Agerholm I., Ziebe S.* Kinetic markers of human embryo quality using time-lapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes. Reprod. Biomed. Online. 2008; 17(3): 385-91. https://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60222-2.

26. *Adamson G.D., Abusief M.E., Palao L., Witmer J., Palao L.M., Gvakharia M.* Improved implantation rates of day 3 embryo transfers with the use of an automated time-lapse–enabled test to aid in embryo selection. Fertil. Steril. 2016; 105(2): 369-75.e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.030.

27. *Pribenszky C., Nilselid A.M., Montag M.* Time-lapse culture with morphokinetic embryo selection improves pregnancy and live birth chances and reduces early pregnancy loss: a meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2017; 35(5): 511-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.022.

28. *Wong C.C., Loewke K.E., Bossert N.L., Behr B., De Jonge C.J., Baer T.M., Pera R.A.R.* Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. Nat. Biotechnol. 2010; 28(10): 1115-21. https://dx.doi.org/10.1038/nbt.1686.

29. *Meseguer M., Herrero J., Tejera A., Hilligsøe K.M., Ramsing N.B., Remoh J.* The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. Hum. Reprod. 2011; 26(10) : 2658-71. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der256.

30. *Polanski L.T., Coelho Neto M.A., Nastri C.O., Navarro P.A., Ferriani R.A., Raine-Fenning N., Martins W.P.* Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 44(4): 394-401. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13428.

31. *Fishel S., Campbell A., Foad F., Davies L., Best L., Davis N.* et al. Evolution of embryo selection for IVF from subjective morphology assessment to objective time-lapse algorithms improves chance of live birth. Reprod. Biomed. Online. 2020; 40: 61-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.005.

32. *Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B.* Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. Fertil. Steril. 2000; 73(6): 1155-8. https://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5.

33. *Rienzi L., Cimadomo D., Delgado A., Minasi M.G., Fabozzi G., del Gallego R.* et al. Time of morulation and trophectoderm quality are predictors of a live birth after euploid blastocyst transfer: a multicenter study. Fertil. Steril. 2019; 112(6): 1080-93.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1322.

34. *Романов А.Ю., Ковальская Е.В., Макарова Н.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В.* Использование цейтраферной съемки для оценки качества эмбрионов человека в программах экстракорпорального оплодотворения. Цитология. 2017; 59(7): 462-6. [Romanov A.Yu., Kovalskaya E.V., Makarova N.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. Using time-lapse photography to assess the quality of human embryos in in vitro fertilization programs. Cytology. 2017; 59(7): 462-6. (in Russian)].

35. *Benchoufi M., Matzner-Lober E., Molinari N., Jannot A.S., Soyer P.* Interobserver agreement issues in radiology. Diagn. Interv. Imaging. 2020; 101(10): 639-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2020.09.001.

36. *Kang J.H., Choi S.H., Lee J.S., Park S.H., Kim K.W., Kim S.Y.* et al. Interreader agreement of liver imaging reporting and data system on MRI: a systematic review and meta-analysis. J. Magn. Reson. Imaging. 2020; 52(3): 795-804. https://dx.doi.org/10.1002/jmri.27065.

37. *Lu M.Y., Chen R.J., Wang J., Dillon D., Mahmood F.* Semi-supervised histology classification using deep multiple instance learning and contrastive predictive coding. Available at: http://arxiv.org/abs/1910.10825 Accessed June 10, 2021.

Поступила 11.06.2021
Принята в печать 03.08.2021
Received 11.06.2021
Accepted 03.08.2021

Сведения об авторах:
Вишнякова Полина Александровна, к.б.н., с.н.с. лаборатории регенеративной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, p_vishnyakova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Карпулевич Евгений Андреевич, н.с. отдела «Информационные системы», Институт системного программирования им. В.П. Иванникова РАН, karpulevich@ispras.ru, 109004, Россия, Москва, ул. Александра Солженицына, д. 25.

Кириллова Анастасия Олеговна, к.б.н., с.н.с. 1-го гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, stasia.kozyreva@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ананьев Владислав Валерьевич, программист отдела «Информационные системы», Институт системного программирования им. В.П. Иванникова РАН, novisp53@ispars.ru, 109004, Россия, Москва, ул. Александра Солженицына, д. 25.
Наумов Антон Юрьевич, стажер-исследователь отдела «Информационные системы», Институт системного программирования им. В.П. Иванникова РАН, anton-naymov@yandex.ru, 109004, Россия, Москва, ул. Александра Солженицына, д. 25.
Фатхудинов Тимур Хайсамудинович, д.м.н., заместитель директора, Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, заместитель директора по научной работе Медицинского института, РУДН, tfat@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

Authors' information:
Polina A. Vishnyakova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Regenerative Medicine, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, p_vishnyakova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Evgeniy A. Karpulevich, Researcher, Department of Information Systems, V.P. Ivannikov Institute for System Programming, Russian Academy of Sciences, karpulevich@isprras.ru, 109004, Russia, Moscow, Alexander Solzhenitsyn str., 25.
Anastasia O. Kirillova, PhD, Senior Researcher of the 1st Gynecological Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, stasia.kozyreva@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Vladislav V. Ananiev, programmer, Department of Information Systems, V.P. Ivannikov Institute for System Programming, Russian Academy of Sciences, novisp53@ispars.ru, 109004, Russia, Moscow, Alexander Solzhenitsyn str., 25.
Anton Yu. Naumov, Research Assistant, Department of Information Systems, V.P. Ivannikov Institute for System Programming, Russian Academy of Sciences, anton-naymov@yandex.ru, 109004, Russia, Moscow, Alexander Solzhenitsyn str., 25.
Timur Kh. Fatkhudinov, Dr. Med. Sci., Deputy Director, Research Institute of Human Morphology of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Deputy Director for Research of the Medical Institute, RUDN University, tfat@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.

9-11 НОЯБРЯ
РОССИЯ, МОСКВА
ГК «КОСМОС»

X ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

MOLDx
Molecular DiagnostiX 2021

2021

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ:

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природноочаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.А. БОРИС, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, А.И. ЩЕГОЛЕВ,
В.А. СИНИЦЫНА, А.А. САДЕКОВА, А.М. КРАСНЫЙ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО ЗВЕНА В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Цель: *Определить особенности содержания клеток моноцитарно-макрофагального звена в плаценте при преэклампсии различной степени тяжести.*

Материалы и методы: *В исследование включены 52 пациентки, которые были разделены на 2 группы: основную с преэклампсией (n=26) и сравнения – с физиологически протекающей беременностью (n=26). Основная группа была разделена на две подгруппы с учетом тяжести преэклампсии: умеренная (n=12) и тяжелая (n=14). Выполнено иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах образцов плацент с использованием антител против моноцитарно-макрофагального маркера CD68. Результаты иммуногистохимии подтверждены методом вестерн-блот.*

Результаты: *Установлено, что содержание клеток $CD68^+$ внутри ворсин плаценты статистически значимо выше в группах с умеренной 7,5% (5,6;8,3) и тяжелой 9,1% (6,5;10,8) преэклампсией относительно группы сравнения – 5,1% (2,5;5,3) (p<0,001). Относительный уровень экспрессии белка CD68 в плаценте, оцененный методом вестерн-блот, также был статистически значимо увеличен при преэклампсии.*

Заключение: *При изучении $CD68^+$ клеток в ворсинах плаценты была выявлена корреляционная зависимость между увеличением их содержания и тяжестью преэклампсии. Таким образом, полученные результаты могут указывать на потенциальную роль плаценты в патогенезе преэклампсии как активирующего цитотоксические свойства агента у моноцитов материнской крови.*

Ключевые слова: *преэклампсия, моноциты, макрофаги, плацента, иммуногистохимия, вестерн-блот.*

Вклад авторов: Борис Д.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Щеголев А.И., Синицына В.А., Садекова А.А., Красный А.М. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
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 и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Борис Д.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Щеголев А.И., Синицына В.А., Садекова А.А., Красный А.М. Особенности изменения клеток моноцитарно-макрофагального звена в плаценте при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 48-54
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.48-54

D.A. BORIS, V.L. TYUTYUNNIK, N.E. KAN, A.I. SHCHEGOLEV,
V.A. SINITSYNA, A.A.SADEKOVA, A.M. KRASNYI

FEATURES OF CHANGES IN THE MONOCYTE-MACROPHAGE CELLS IN THE PLACENTA DURING PREECLAMPSIA

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

Objective: *To determine the features of changes in the cells of the monocytic-macrophage link in the placenta with preeclampsia of varying severity.*

Materials and methods: *The study included 52 patients. Women were divided into the main group with preeclampsia (n=26) and the comparison group – physiological pregnancy (n=26). The main group was divided into two subgroups with mild (n=12) and severe (n=14) preeclampsia. The content of $CD68^+$ cells inside the placental villi was studied. The study was carried out using immunohistochemistry, which was confirmed by Western blotting.*

Results: *It was found that the content of $CD68^+$ cells inside the placental villi was significantly higher in the groups of mild –7,5% (5.6; 8.3) and severe – 9,1% (6.5; 10.8) preeclampsia relative to the comparison group – 5,1%*

(2.5; 5.3) (p<0.001). The relative level of expression of the CD68 protein, assessed by the Western blot method, was also statistically significantly increased in PE.

Conclusion: *When studying CD68⁺ cells in placental villi, a correlation was found between an increase in their content and the severity of preeclampsia. Thus, the results obtained may indicate a potential role of the placenta in the pathogenesis of PE as an agent activating cytotoxic properties in maternal blood monocytes.*

Keywords: *preeclampsia, monocyte, macrophage, placenta, immunohistochemistry, western blot.*

Authors' contributions: Boris D.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Shchegolev A.I., Sinitsyna V.A., Sadekova A.A., Krasnyi A.M. – developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Conflicts of interest: Authors declare no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
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: Boris D.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Shchegolev A.I., Sinitsyna V.A., Sadekova A.A., Krasnyi A.M. Features of changes in the monocyte-macrophage cells in the placenta during preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 48-54 (in Russian)
http://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.48-54

Гипертензивные расстройства во время беременности (хроническая и гестационная гипертензия, преэклампсия) представляют собой уникальную проблему, поскольку данная патология и ее терапевтическое лечение одновременно влияют на мать и плод, иногда ставя их благополучие под угрозу. В частности, преэклампсия (ПЭ) – это специфичный для беременности синдром, являющийся основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а также недоношенности новорожденных [1, 2]. На долю гипертензивных расстройств приходится около 10% беременностей, среди которых частота ПЭ может достигать 6–8% [3]. Наиболее важными клиническими параметрами для диагностики ПЭ являются наличие артериальной гипертензии и протеинурии после 20-й недели беременности. Однако ПЭ также может протекать под «маской» других заболеваний и осложнений, таких как плацентарная недостаточность, задержка роста плода, неврологические или гематологические нарушения, печеночная и почечная недостаточность и др., возникающих в отсутствие общепринятой клинической картины, что в значительной мере затрудняет ее диагностику [4–6].

ПЭ часто называют «болезнью теорий». Ее концепция на протяжении многих десятилетий трансформировалась из заболевания, специфичного для почек, ведущего к хроническому нефриту, в состояние токсемии, вызванное циркулирующими токсинами. С тех пор понимание патогенеза этого расстройства значительно расширилось. Выдвинуты теории о связи ПЭ с генетически обусловленными нарушениями, гормональными расстройствами, повреждением ворсин, патологией эндотелия, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, изменением коагуляционных свойств крови, волемическими и метаболическими нарушениями [7–10]. Несмотря на многообразие существующих теорий, большинство ученых сходятся на том, что в основе патогенетической составляющей ПЭ лежит усиление системной воспалительной реакции, которая может быть результатом эндогенной активации клеток врожденного иммунитета, таких как моноциты и гранулоциты, а также чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов [7, 11–14].

Известно, что плацента является ключевым фактором в этиологии ПЭ, поскольку ее удаление необходимо для регресса симптомов данного осложнения. Немногочисленные работы указывают на то, что именно плацента принимает участие в активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Моноциты крови выполняют важные иммунологические функции, такие как фагоцитоз, презентация антигена, секреция цитокинов и управление врожденным и адаптивным иммунным ответом [15–17]. Ранее мы показали, что во время беременности моноциты крови вызывают апоптоз полуаллогенного трофобласта с появлением фетальной ДНК в крови матери, причем данный процесс был более выражен в наблюдениях ПЭ [11, 18–20]. Это может являться ключевым фактором в реализации ПЭ, однако остается вопрос о механизмах активации моноцитов, приводящих в конечном счете к поражению плаценты при данном осложнении беременности. Можно предположить два варианта развития событий: в первом случае моноциты активируются непосредственно в кровотоке под воздействием антигенов плода и провоспалительных факторов плаценты, во втором случае необходим контакт моноцитов и антигенов на поверхности клеток плаценты [7, 11, 14, 21].

В данной работе нами была предпринята попытка подтвердить предположение о том, что моноциты могут активироваться при взаимодействии с клетками плаценты. Для этого было определено содержание клеток моноцитарно-макрофагального звена в плаценте при ПЭ различной степени тяжести.

Цель исследования: определить особенности содержания клеток моноцитарно-макрофагального звена в плаценте при ПЭ различной степени тяжести.

Материалы и методы

В исследование вошли 52 пациентки. Были сформированы две группы: основная – беременные с ПЭ (n=26) и группа сравнения – физиологически протекающая беременность (n=26). Основная

группа была разделена на две подгруппы согласно тяжести ПЭ: умеренная – УПЭ (n=12) и тяжелая – ТПЭ (n=14) [11].

Данное исследование одобрено локальным Этическим комитетом. Все женщины были ознакомлены с целью, задачами исследования и подписали информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность в сроке от 22 до 40 недель гестации, возраст от 18 до 45 лет, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, наличие УПЭ или ТПЭ (для основной группы). Критерии исключения: многоплодная беременность, острые инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, тяжелая экстрагенитальная патология [11, 21].

Проведены макро- и микроскопическая оценки 52 последов, а именно: плодных оболочек, пуповины и плаценты с целью верификации диагноза ПЭ, полученного в результате клинико-лабораторного обследования. С этой целью использовались образцы плацент, полученные не позднее 5–10 минут после родоразрешения. Исследовали небольшие фрагменты ткани плаценты (размерами 1,5×1,0×0,3 см) из парацентральной зоны (включающей ворсинчатый хорион, базальную и хориальную пластинки). Полученные кусочки фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина (Biovitrum, Россия) в течение 24 ч, затем заключали в парафин, согласно стандартной методике, и в дальнейшем изготавливали срезы толщиной 4 мкм на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 фирмы Sakura (Япония). Отдельно для проведения иммуногистохимического исследования полученные гистологические срезы наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали вертикально в термостате при температуре 55–56°С в течение 10 ч. Депарафинизацию, восстановление антигенной активности и все этапы иммуногистохимической реакции, а также докраску гематоксилином проводили в иммуногистостейнере закрытого типа VENTANA BenchMark ULTRA фирмы Roche (Швейцария). Реактивы, используемые при окраске в иммуностейнере: Prep Concentrate (×10); раствор для депарафинизации EZ Prep, концентрат ×10; ULTRA LCS жидкое покровное стекло высокотемпературное; SSC раствор для денатурации, концентрат ×10; Reaction buffer Concentrat (×10) реакционный буфер, концентрат ×10; ULTRA CC1 (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный; Hematoxylin II (гистологический краситель гематоксилин II ⩽ 60%), диспенсер на 250 тестов или эквивалент; Bluing Reagent (реагент для придания окраске синего цвета). В качестве системы детекции первичных антител была использована ultraView Universal DAB Detectio». Для определения моноцитов в ворсинах плаценты использовали моноклональные кроличьи антитела против маркера моноцитов/макрофагов CD68 (Abcam, USA). Для этого проводили подсчет клеток по 10 полям зрения с каждого среза. Рассчитывали содержание $CD68^+$ клеток в ворсинах плацент в процентах от общего количества клеток ворсин с использованием программы ImageJ (USA) [11, 19, 21].

Для подтверждения результатов иммуногистохимии использован метод вестерн-блот, состоящий из гель-электрофореза для разделения денатурированных белков по длине полипептида с последующим электрофоретическим переносом на мембрану (PVDF), процедуры иммуноокрашивания для визуализации исследуемого белка на мембране блоттинга. Перед электрофорезом образцы белка нагревали, чтобы денатурировать присутствующие белки. Это обеспечило разделение белков по размеру и предотвратило деградацию образцов протеазами. После электрофоретического разделения белки переносили на мембрану, где они блокировались молоком для предотвращения неспецифического связывания антител, а затем окрашивали антителами против белка CD68. Далее мембрана окрашивалась вторичным антителом, которое распознает первое окрашивание антителом, которое затем было использовано для обнаружения. В работе использованы антитела против CD68 (Abcam, USA) [11, 19, 21].

Статистический анализ

Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля Me (Q1;Q3). Рисунки представлены в виде диаграммы размаха (5%; Q1; Me; Q3; 95%). Статистическая значимость различий определялась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения трех независимых групп использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. При сравнении 3 групп применялась поправка на множественные сравнения. Для статистической обработки результатов и построения графиков использовались программы Attestat (Россия), Statistica 10 и OriginPro 8.5 (USA) [11, 19, 21].

Результаты

При анализе возраста беременных в группе с ТПЭ достоверно чаще встречались женщины более старшей возрастной группы (p=0,012) относительно группы сравнения. Индекс массы тела (ИМТ) пациенток был выше в группе с ТПЭ – 28,2 (24,9;31,2) относительно физиологической беременности – 25,1 (24,5;27,3) (p<0,001). В структуре соматической и гинекологической заболеваемости статистически значимых различий выявить не удалось. Срок родоразрешения беременных с УПЭ и ТПЭ был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,001), что, вероятно, обусловлено ухудшением состояния беременной и/или плода при ПЭ. Также при сравнительном анализе была установлена более высокая частота абдоминального родоразрешения в группах с ПЭ, однако статистически значимых различий выявить не удалось. Клиническая характеристика обследованных беременных представлена в таблице.

С применением иммуногистохимического метода изучено содержание CD68⁺ клеток в ворсинах плацент. На рисунках 1–3 представлены окрашенные CD68⁺ клетки внутри ворсин плаценты.

Рис. 1. Содержание CD68⁺ клеток в ворсинах плаценты. Увеличение x400. Окрашивание гематоксилином и антителами против CD68. Группа сравнения

Рис. 2. Содержание CD68⁺ клеток в ворсинах плаценты. Увеличение x400. Окрашивание гематоксилином и антителами против CD68. Умеренная преэклампсия

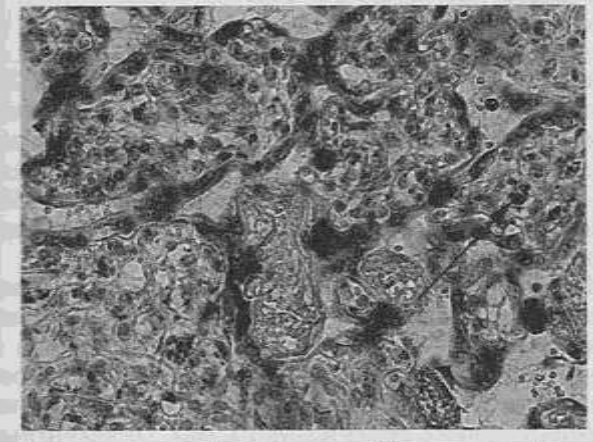
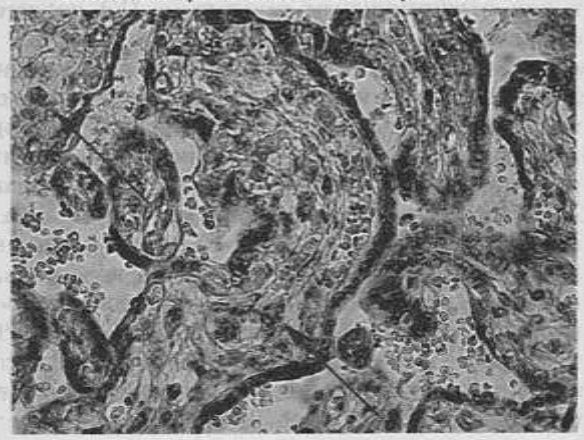


Рис. 3. Содержание CD68⁺ клеток в ворсинах плаценты. Увеличение x400. Окрашивание гематоксилином и антителами против CD68. Тяжелая преэклампсия

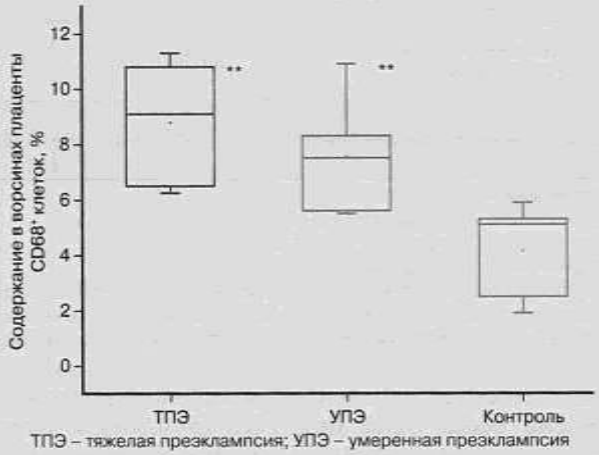


При сравнительном анализе содержания CD68⁺ клеток внутри ворсин в группах УПЭ и ТПЭ относительно физиологической беременности были получены статистически значимые различия между группами ($p<0,001$ в обоих случаях). Содержание CD68⁺ клеток при УПЭ составило 7,5% (5,6;8,3), при ТПЭ – 9,1% (6,5;10,8), в группе сравнения – 5,1% (2,5;5,3). Данные представлены на рисунке 4.

Результаты, полученные при иммуногистохимии, были подтверждены методом вестерн-блот. Данные представлены на рисунке 5.

При сравнительном анализе основной группы с физиологической беременностью удалось устано-

Рис. 4. Содержание CD68⁺ клеток в ворсинах плацент в % от общего количества клеток ворсин (по результатам иммуногистохимии). **$p<0,001$



ТПЭ – тяжелая преэклампсия; УПЭ – умеренная преэклампсия

Рис. 5. Результаты вестерн-блота. Экспрессия CD68 в плаценте при преэклампсии. А – контрольная группа; Б – тяжелая ПЭ; В – умеренная ПЭ

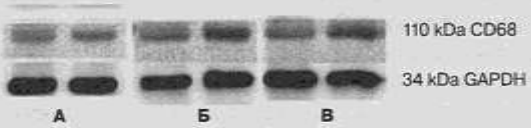
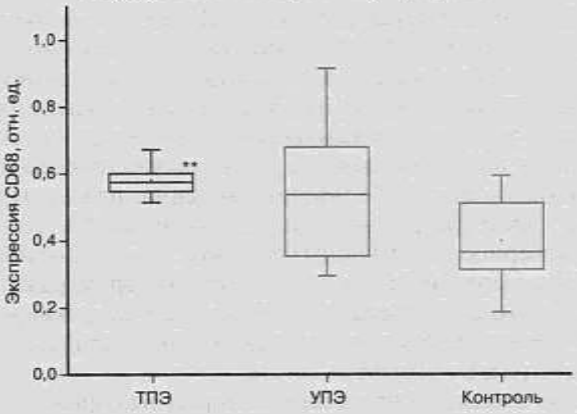


Рис. 6. Экспрессия белка CD68 в плаценте при преэклампсии и физиологической беременности (по результатам вестерн-блота) **$p<0,001$



ТПЭ – тяжелая преэклампсия; УПЭ – умеренная преэклампсия

Таблица. Клиническая характеристика обследованных беременных

Параметры	Группа сравнения (n=26)	Группа УПЭ (n=12)	Группа ТПЭ (n=14)	p-значение для критерия Краскела–Уоллиса	p-значение
Возраст, лет[2]	31 (21;37)	32 (29;37)	37 (34;40)	p=0,03	*p=0,46 **p=0,012 ***p=0,1
ИМТ	25,1 (24,5;27,3)	25,9 (24,2;27,8)	28,2 (24,9;31,2)	p=0,03	*p=1 **p<0,001 ***p=0,1
АД сист.[2]	110 (110;115)	140 (140;140)	170 (160;175)	p<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p<0,001
АД диаст.[2]	70 (70;78)	90 (86;90)	98 (90;105)	p<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,013
Протеинурия[2]	0 (0,02;0,17)	2 (1,75;3,15)	3 (1,43;4,0)	p<0,001	*p=0,002 **p<0,001 ***p=0,193
Срок беременности при родоразрешении[2]	39 (38,0;39,0)	37 (35,6;37,0)	30 (28,6;35,7)	p<0,001	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,013
Оперативное родоразрешение[1]	9 (34,6%)	6 (50,0%)	8 (57,1%)	p=0,017	*p=0,48 **p=0,19 ***p=1

Примечание:
* p-значение между группами 1–2;
** p-значение между группами 1–3;
*** p-значение между группами 2–3.
При попарном сравнении с учетом «эффекта множественных сравнений» критический уровень p=0,017.
[1]Данные представлены как абсолютные значения и %, точный критерий Фишера.
[2]Данные представлены как медиана с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни.

вить статистически значимые различия в уровне экспрессии белка CD68 при ТПЭ (p<0,001) и близкие к статистически значимым при УПЭ (p=0,056). Относительный уровень экспрессии белка CD68 в группе с УПЭ составил 0,52 (0,35–0,67) отн. ед., в группе ТПЭ – 0,57 (0,55–0,60) отн. ед., в группе сравнения – 0,36 (0,30–0,50) отн. ед. Данные представлены на рисунке 6.

Таким образом, было показано, что по мере прогрессирования степени тяжести ПЭ количество $CD68^+$ клеток внутри ворсин плаценты увеличивается. Полученные результаты могут свидетельствовать о потенциальной роли плаценты как фактора активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

Обсуждение

Кластер дифференцировки 68 (CD68) – гликопротеин из семейства LAMP, который экспрессируется на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве их маркера [20]. В проведенном исследовании по результатам иммуногистохимического анализа были получены данные, указывающие на повышение количества $CD68^+$ клеток в ворсинах плаценты по мере прогрессирования степени тяжести ПЭ. Также достоверность полученных результатов была подтверждена методом вестерн-блот, при котором удалось выявить статистически значимые различия в экспрессии белка CD68 между исследуемыми группами с ПЭ и контрольной группой.

При анализе современной литературы обращает на себя внимание неоднозначность полученных результатов. Так, M.R. Bürk at al. [22] было отмечено снижение $CD68^+$ клеток в плаценте. В работе Kim at al. [23] авторам не удалось обнаружить изменений при изучении состава данных клеток в плаценте. В то же время коллегами C.J. Lockwood at al. [24] и L.A Al-Khafaji at al. [25] было описано увеличение количества $CD68^+$ клеток в ворсинах плаценты, что согласуется с нашими результатами.

Полученные в данной работе результаты позволяют предположить, что при ПЭ на территории хориона присутствуют моноциты крови матери в большем количестве, чем при нормальной беременности [26, 27]. Известно, что на территории плаценты также присутствуют $CD68^+$ резидентные макрофаги (клетки Хофбауэра) [15, 17]. Однако наиболее вероятно, что при ПЭ происходит увеличение $CD68^+$ клеток за счет материнских моноцитов, которые внедряются в ворсины плаценты, так как отличительным признаком ПЭ является повышенный апоптоз ворсин плаценты [18], а клетки Хофбауэра имеют фетальное происхождение и, являясь иммунотолерантными к плодовой части плаценты, не участвуют в повреждении ворсин. В данном исследовании удалось обнаружить корреляционную зависимость между количеством $CD68^+$ клеток в ворсинах плаценты и тяжестью ПЭ. Известно, что с тяжестью ПЭ взаимосвязаны нарушения структуры и апоптоз клеток ворсин плаценты, а также уровень цитотоксических маркеров моноцитов материнской крови [11, 18, 20, 28, 29]. Эти результаты тоже косвенно подтверждают наше предположение, что моноциты материнской крови способны активироваться непосредственно на территории самой плаценты.

Заключение

Таким образом, при изучении $CD68^+$ клеток в ворсинах плаценты была выявлена корреляционная зависимость между увеличением их содержания и тяжестью ПЭ, что может указывать на потенциальную роль плаценты в патогенезе ПЭ как активирующего цитотоксические свойства агента у моноцитов материнской крови.

Литература/References

1. *Барановская Е.И.* Преэклампсия в современных условиях. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 5-9. [Baranovskaya A.I. Preeclampsia in modern conditions Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology. 2018; 11: 5-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.5-9.
2. *Волков В.Г., Гранатович Н.Н., Сурвилло Е.В., Черепенко О.В.* Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(3): 4-8. [Volkov V.G., Granatovich N.N., Survillo E.V., Cherepenko O.V. Retrospective analysis of maternal mortality in preeclampsia and eclampsia Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa / The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2017; 17(3): 4-8. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/rosakush20171734-8.
3. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л.* Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 107-12. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. Preeclampsia and lower maternal mortality in Russia Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2018; 1: 107-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112.
4. ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet. Gynecol. 2019; 133(1): 1. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet. Gynecol. 2002; 99(1): 159-67. https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01747-1.
6. *Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И.* Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2014; 2: 35-40. [Vodneva D.N., Romanova V.V., Dubova E.A., Pavlov K.A., Shmakov R.G., Shchegolev A.I. The clinical and morphological features of earlyand late-onset preeclampsia. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology, 2014; 2: 35-40. (in Russian)].
7. *Redman C.W., Sargent I.L.* Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response: a review. Placenta. 2003; 24(Suppl. A): S21-7. https://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0930.
8. *Yockey L.J., Iwasaki A.* Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. Immunity. 2018; 49(3): 397-412. https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017.
9. *Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И.* Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010: 6: 10-5. [Pavlov K.A., Dubova Ye.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: A role of placental growth factor and angiopoietins. Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology, 2010; 6: 10-5. (in Russian)].
10. *Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Shchyogolev A.I., Sukhikh G.T.* Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2013; 154(6): 792-5. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-013-2058-8.
11. *Борис Д.А., Волгина Н.Е., Красный А.М., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.* Прогнозирование преэклампсии по содержанию CD16-негативных моноцитов. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 49-55. [Boris D.A., Volgina N.E., Krasnyi A.M., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Prediction of preeclampsia on the couts of CD-16 negative monocytes Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology, 2019; 7: 49-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.49-55.
12. *Aggarwal R., Jain A.K., Mittal P., Kohli M., Jawanjal P., Rath G.* Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J. Clin. Lab. Anal. 2019; 33(4): e22834. https://dx.doi.org/10.1002/jcla.22834.
13. *Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W.* et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens. 2014; 4(2): 97-104. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2014.02.001.
14. *Chen W., Qian L., Wu F., Li M., Wang H.* Significance of toll-like receptor 4 signaling in peripheral blood monocytes of pre-eclamptic patients. Hypertens. Pregnancy. 2015; 34(4): 486-94. https://dx.doi.org/10.3109/10641955.2015.1077860.
15. *Malyshev I., Malyshev Y.* Current concept and update of the macrophage plasticity concept: intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage (switch) phenotype. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 341308. https://dx.doi.org/10.1155/2015/341308.
16. *Matias M.L., Gomes V.J., Romao-Veiga M., Ribeiro V.R., Nunes P.R., Romagnoli G.G.* et al. Silibinin downregulates the NF-κB pathway and NLRP1/NLRP3 inflammasomes in monocytes from pregnant women with preeclampsia. Molecules. 2019; 24(8): 1548. https://dx.doi.org/10.3390/molecules24081548.
17. *Cubro H., Kashyap S., Nath M.C., Ackerman A.W., Garovic V.D.* The role of interleukin-10 in the pathophysiology of preeclampsia. Curr. Hypertens. Rep. 2018; 20(4): 36. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0833-7.
18. *Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Грачева М.И., Вавина О.В., Озернюк Н.Д., Борис Д.А.* Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 11-5. [Sukhikh G.T., Krasnyi A.M., Kan N.E., Maiorova T.D., Tyutyunnik V.L., Khovkhaeva P.A., Sergunina O.A., Tyutyunnik N.V., Gracheva M.I., Vavina O.V., Ozernyuk N.D., Boris D.A. Placental apoptosis and antioxidant defense enzyme gene expression in preeclampsia Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology, 2015; 3: 11-5. (in Russian)].
19. *Красный А.М., Грачева М.И., Садекова А.А., Вторушина В.В., Балашов И.С., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.* Комбинированное исследование общей, фетальной ДНК, цитокинов в плазме крови матери при преэклампсии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 164(12): 686-91. [Krasnyi A.M., Gracheva M.I., Sadekova A.A., Vtorushina V.V., Balashov I.S., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Complex analysis of total and fetal DNA and cytokines in blood plasma of pregnant women with preeclampsia Bulleten ekperementalnoy biologii i medicini / Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017; 164(12): 686-91. (in Russian)].
20. *Chistiakov D.A., Killingsworth M.C., Myasoedova V.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V.* CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. Lab. Invest. 2017; 97(1): 4-13. https://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2016.116.
21. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н.* Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 21-8. [Shchegolev A.I., Tumanova U.S., Lyapin V.M., Serov V.N. The syncytiotrophoblast of the placental villi in health and in preeclampsia Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology. 2020; 6: 21-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.21-28.
22. *Bürk M.R., Troeger C., Brinkhaus R., Holzgreve W., Hahn S.* Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae. Placenta. 2001; 22(4): 309-16. https://dx.doi.org/10.1053/plac.2001.0624.
23. *Kim J.S., Romero R., Kim M.R., Kim Y.M., Friel L., Espinoza J.* et al. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology. Histopathology. 2008; 52(4): 457-64. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.02964.x.

24. *Lockwood C.J., Matta P., Krikun G., Koopman L.A., Masch R., Toti P.* et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in first trimester human decidual cells: implications for preeclampsia. Am. J. Pathol. 2006; 168(2): 445-52. https://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.050082.
25. *Al-Khafaji L.A., Al-Yawer M.A.* Localization and counting of CD68-labelled macrophages in placentas of normal and preeclamptic women. In: AIP Conference Proceedings. 2017; 1888: 020012. https://doi.org/10.1063/1.5004289.
26. *Romão-Veiga M., Bannwart-Castro C.F., Borges V.T.M., Golim M.A., Peraçoli J.C., Peraçoli M.T.S.* Increased TLR4 pathway activation and cytokine imbalance led to lipopolysaccharide tolerance in monocytes from preeclamptic women. Pregnancy Hypertens. 2020; 21: 159-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.06.002.
27. *Wu Z.M., Yang H., Li M., Yeh C.C., Schatz F., Lockwood C.J.* et al. Pro-inflammatory cytokine-stimulated first trimester decidual cells enhance macrophage-induced apoptosis of extravillous trophoblasts. Placenta. 2012; 33(3): 188-94. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.12.007.
28. *Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kalikova G.V., Shmakov R.G.* Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2012; 154(1): 92-5. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-012-1883-5.
29. *Gomes V.J., Nunes P.R., Matias M.L., Ribeiro V.R., Devides A.C., Bannwart-Castro C.F.* et al. Silibinin induces in vitro M2-like phenotype polarization in monocytes from preeclamptic women. Int. Immunopharmacol. 2020; 89 (Pt A): 107062. https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107062.

Поступила 24.05.2021
Принята в печать 22.09.2021
Received 24.05.2021
Accepted 22.09.2021

Сведения об авторах:
Борис Даяна Амоновна, к.м.н., научный сотрудник, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)081-89-97, dayana_boris@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0387-4040, 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, НМИЦ АГиП 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.
Кан Наталья Енкыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГиП 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.
Щеголев Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, ashegolev@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Синицына Вероника Алексеевна, фельдшер-лаборант патологоанатомического отделения, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-28-92, v_sinitsyna@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Садекова Алсу Амировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории цитологии, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-72, a_sadekova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Daiana A. Boris, PhD, Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(915)081-89-97, dayana_boris@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0387-4040, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Victor L. Tyutyunnik, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Aleksandr I. Shchegolev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Morbid Anatomy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)531-44-44, ashegolev@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Veronica A. Sinitsyna, senior laboratory assistant, Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-28-92, v_sinitsyna@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alsu A. Sadekova, PhD, Scientific researcher of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-22-72, a_sadekova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Aleksey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Б.А. ЖАМБАЛОВА, А.Н. ОСИПОВ, Ю.А. ВЛАДИМИРОВ, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. ГАНКОВСКАЯ, Ю.О. ТЕСЕЛКИН

ПРОДУКЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ, СТИМУЛИРОВАННЫМИ ЗИМОЗАНОМ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ, У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: *Исследование продукции активных форм кислорода полиморфно-ядерными лейкоцитами периферической крови, стимулированными зимозаном и липополисахаридом, распознающимися Toll-подобными рецепторами, у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза на ранних сроках гестации по сравнению со здоровыми беременными женщинами.*

Материалы и методы: *Обследовано 75 женщин в возрасте 18–42 лет, которые были распределены на 3 группы: 1-я группа – здоровые небеременные женщины (n=25); 2-я группа здоровые беременные женщины (n=25); 3-я группа женщины с невынашиванием беременности инфекционного генеза (n=25). Все беременные женщины находились в I триместре гестации (5–12-я неделя). Определение функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови проводили методом люминол-зависимой хемилюминесценции.*

Результаты: *Обнаружено увеличение продукции активных форм кислорода полиморфно-ядерными лейкоцитами, стимулированными зимозаном в концентрациях от 5 до 100 мкг/мл и снижение продукции активных форм кислорода клетками, стимулированными липополисахаридом в концентрациях от 50 до 100 мкг/мл по сравнению со здоровыми беременными женщинами.*

Заключение: *У женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза и у здоровых беременных женщин на фоне развития оксидативного стресса в I триместре гестации продукция активных форм кислорода полиморфно-ядерными лейкоцитами периферической крови, стимулированными зимозаном или липополисахаридом, распознающимися Toll-подобными рецепторами, может зависеть от экспрессии этих рецепторов на мембране клеток.*

Ключевые слова: *полиморфно-ядерные лейкоциты, зимозан, липополисахарид, хемилюминесценция, Toll-подобные рецепторы.*

Вклад авторов: Осипов А.Н., Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В. – концепция и дизайн исследования; Жамбалова Б.А., Теселкин Ю.О. – сбор и обработка материала, написание текста; Жамбалова Б.А. – статистическая обработка данных; Ганковская Л.В., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А.: редактирование.

Конфликт интересов: Потенциальный конфликт интересов отсутствует.

Финансирование: Источник финансирования исследования – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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: Жамбалова Б.А., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А., Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Теселкин Ю.О. Продукция активных форм кислорода лейкоцитами, стимулированными зимозаном и липополисахаридом у женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках гестации. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 55-60
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.55-60

B.A. ZHAMBALOVA, A.N. OSIPOV, YU.A. VLADIMIROV, YU.E. DOBROKHOTOVA, L.V. GANKOVSKAYA, YU.O TESELKIN

PRODUCTION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES BY LEUKOCYTES STIMULATED WITH ZYMOSAN AND LIPOPOLYSACCHARIDE IN WOMEN WITH MISCARRIAGE IN EARLY PREGNANCY

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To study the production of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood stimulated with zymosan and lipopolysaccharide, which are recognized by Toll-like receptors in women with miscarriage associated with infection in early pregnancy compared to healthy pregnant women.*

Materials and methods: *75 women aged 18–42 years were tested. They were stratified into 3 groups: group 1 – healthy nonpregnant women (n=25); group 2 – healthy pregnant women (n=25); group 3 – women with miscarriage associated with infection (n=25). In all women, the term of pregnancy was the first trimester of gestation (5–12 weeks). The functional activity of polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood was determined by luminol-dependent chemiluminescence.*

Results: *It was found that the production of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes stimulated with zymosan and lipopolysaccharide increased from 5 to 100 μg/mL, and the production of reactive oxygen species by the cells stimulated with lipopolysaccharide decreased from 50 to 100 μg/mL compared to healthy pregnant women.*

Conclusion: *In women with miscarriage associated with infections and in healthy pregnant women on the background of oxidative stress in the first trimester of pregnancy, the production of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood stimulated with zymosan or lipopolysaccharide, which are recognized by Toll-like receptors, may depend on the expression of these receptors on the membrane of cells.*

Keywords: *polymorphonuclear leukocytes, zymosan, lipopolysaccharide, chemiluminescence, Toll-like receptors.*

Authors' contributions: Osipov A.N., Teselkiin Yu.O., Zhambalova B.A., Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V. – the concept and design of the study; Zhambalova B.A., Teselkin Yu.O. – material collection and processing; writing the text of the article; Zhambalova B.A. – statistical data processing; Gankovskaya L.V., Osipov A.N., Vladimirov Yu.A. – editing the text of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The source of financing is N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia.
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: Zhambalova B.A., Osipov A.N., Vladimirov Yu.A., Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Teselkin Yu.O. Production of reactive oxygen species by leukocytes stimulated with zymosan and lipopolysaccharide in women with miscarriage in early pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 55-60 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.55-60

В настоящее время в литературе обсуждается роль оксидативного стресса в патогенезе невынашивания беременности (НБ) [1, 2]. По некоторым данным уже в I триместре гестации у здоровых беременных женщин и женщин с осложнениями беременности наблюдается развитие оксидативного стресса [3, 4]. В качестве одного из инициаторов свободно-радикальных реакций при НБ и, в частности НБ инфекционного генеза, могут выступать фагоциты, являющиеся эффекторами врожденного иммунитета. В результате взаимодействия фагоцитов с высоко консервативными структурами патогенных микроорганизмов, так называемыми патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, к которым относятся компоненты грибковой и бактериальной стенки, такие как зимозан, липополисахарид (ЛПС), пептидогликан, липопротеины, гликолипиды и другие структуры [5], происходит активация фагоцитов [6]. Ключевая роль в распознавании указанных структур фагоцитами принадлежит Toll-подобным рецепторам (TLRs Toll-like receptors) [7]. При взаимодействии TLRs с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами микроорганизмов секретируются провоспалительные факторы, биологически активные соединения, в том числе и активные формы кислорода (АФК) [8, 9]. В условиях патологии АФК, продуцируемые фагоцитами, могут приводить к повреждению различных тканей и органов матери и эмбриона, нарушению процессов имплантации и плацентации [1], и как следствие этого, возможному НБ. Однако, пусковые механизмы, приводящие к развитию НБ, остаются еще малоисследованными. При этом наименее изученным и наиболее важным для исследования является первый триместр гестации, поскольку он определяет дальнейшее течение беременности.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы явилось исследование продукции активных форм кислорода полиморфно-ядерными лейкоцитами периферической крови, стимулированными лигандами Toll-подобных рецепторов, у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза на ранних сроках гестации по сравнению со здоровыми беременными женщинами.

Материалы и методы

В данное исследование включено 75 женщин в возрасте 18–42 лет (средний возраст 30,2 (5,2) лет), проходивших обследование на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Предварительно у всех исследуемых женщин было взято письменное информированное согласие на диагностическую манипуляцию.

Все женщины были распределены на 3 группы: 1-я группа – здоровые небеременные женщины (n=25); 2-я группа здоровые беременные женщины (n=25); 3-я группа женщины с НБ инфекционного генеза (n=25). В качестве критериев включения в 3-ю группу были взяты срок беременности от 5 до 12 недель, эпизоды прерывания беременности в анамнезе – не менее 2 выкидышей, наличие урогенитальной инфекции на момент обследования или в анамнезе. Критериями исключения явились многоплодная беременность, индуцированная беременность, эндокринные заболевания, тромбофили-

ческие нарушения, аутоиммунные нарушения, обострение хронических воспалительных заболеваний.

Все беременные женщины находились в I триместре гестации (5–12-я неделя).

Возрастная характеристика обследованных групп, критерии включения и исключения из групп представлены в таблице 1.

В 3-й группе женщин с НБ инфекционного генеза методом полимеразной цепной реакции выявлены урогенитальные инфекции вирусного *(CMV, Herpes simplex virus II)* и бактериального *(Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis)* генеза. Наиболее часто выявлялась *Ureaplasma urealyticum* – 72%; *CMV* и *Herpes simplex virus II* встречались в 64 и 52% соответственно.

В работе были использованы зимозан А (*Sacchoromyces cerevisiae*) (Sigma, США) и липополисахарид (ЛПС) (*E. Coli* 0127:B8) (Sigma, США), которые соответственно распознаются TLR2 и TLR4 [10, 11].

Для исследования продукции АФК проводили измерение люминол-зависимой хемилюминесценции полиморфно-ядерных лейкоцитов (ЛХЛ ПЯЛ) [3] периферической крови на хемилюминометре Lum-5773 (ООО «ДиСофт», Москва).

Интенсивность ЛХЛ ПЯЛ периферической крови рассчитывали, как разность между максимальной интенсивностью индуцированного и спонтанного свечения.

Статистический анализ

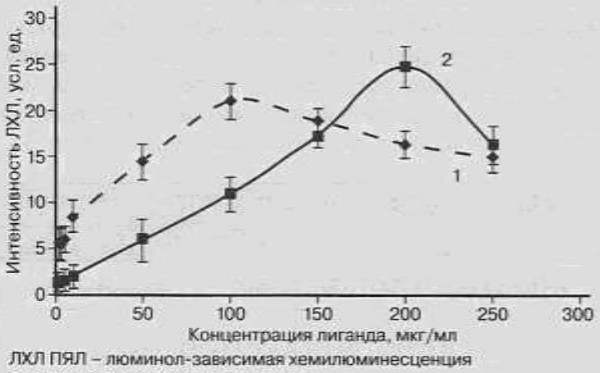
Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 6.0 (STATISTICA 6.0 StatSoft Inc., Талса, штат Оклахома, США). Полученные в исследовании данные подчиняются нормальному закону распределения. Проверка характера распределения на нормальность проводилась с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Для сравнения исследуемых групп применяли параметрический метод с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами считались значимыми при $p<0,05$. Исследование значимости различия между средними значениями интенсивности ЛХЛ ПЯЛ периферической крови у здоровых беременных женщин и женщин с НБ инфекционного генеза проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) в формате M (SD).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования для выявления максимально действующей концентрации лигандов нами с использованием крови здоровых небеременных женщин была изучена зависимость интенсивности ЛХЛ ПЯЛ от концентрации добавляемого лиганда при постоянном количестве клеток. В различных исследованиях для изучения функциональной активности клеток методом ЛХЛ используется разное количество зимозана и ЛПС. Так, в работе Makni-Maalej K. et al. [12] нейтрофилы активировали зимозаном в концентрации от 10 до 500 мкг/мл в реакционной среде, содержащей 5×10^5/л клеток, 10 мкМ люминола. Авторы Braga P. et al [13] исследовали функциональную активность ПЯЛ периферической крови методом ЛХЛ, стимулируя клетки зимозаном в концентрации 50 мкг/мл. В работе Wagner D.R. [14] концентрация ЛПС в реакционной среде, содержащей 5×10^6/мл ПЯЛ, 100 мкМ люминола, составляла 2,5 мкг/мл. А Remer K. et al. [15] стимулировали клетки ЛПС в концентрации 4 мкг/мл. Полученные нами результаты представлены на рисунке 1.

Обнаружено дозозависимое изменение интенсивности ЛХЛ ПЯЛ. Максимальное значение интен-

Рис. 1. Зависимость интенсивности ЛХЛ ПЯЛ периферической крови у здоровых небеременных женщин от концентрации зимозана (1) и ЛПС (2). Количество клеток 200 тыс./мл



ЛХЛ ПЯЛ – люминол-зависимая хемилюминесценция полиморфноядерных лейкоцитов

Таблица 1. Возрастная характеристика обследованных групп, критерии включения и исключения из групп

Группы	Возраст	Критерии включения	Критерии исключения
1-я (*n*=25)	23,5 (5,1)	Здоровые небеременные женщины	Наличие урогенитальной инфекции; острые и хронические инфекционные, воспалительные заболевания
2-я (*n*=25)	25,4 (3,7)	Срок беременности от 5 до 12 недель	Наличие урогенитальной инфекции; острые инфекционные, воспалительные заболевания; самопроизвольные прерывания беременности в анамнезе; эндокринная патология; тромбофилические нарушения; аутоиммунные заболевания
3-я (*n*=25)	31,4 (5,8)	Срок беременности от 5 до 12 недель; эпизоды прерывания беременности в анамнезе – не менее 2 выкидышей; наличие урогенитальной инфекции на момент обследования или в анамнезе	Многоплодная беременность; индуцированная беременность; эндокринные заболевания; тромбофилические нарушения; аутоиммунные нарушения; обострение хронических воспалительных заболеваний

сивности наблюдалось при концентрации зимозана, равной 100 мкг/мл, а ЛПС – 200 мкг/мл.

Из данных литературы [12], а также нашего экспериментального опыта известно, что если использовать малые концентрации лиганда, то должный ответ клеток на стимуляцию можно пропустить. И наоборот, если стимулировать клетки излишне большими концентрациями, то это может привести к угнетению ответа клетки на стимуляцию. Поэтому необходимо было определить именно тот интервал концентрации лиганда, в котором клетки ответят на стимуляцию этим лигандом. Из рисунка 1 видно, что увеличение концентрации лигандов – зимозана от 1 до 100 мкг/мл, и ЛПС от 1 до 200 мкг/мл – приводит к повышению интенсивности ЛХЛ ПЯЛ у здоровых небеременных женщин. Дальнейшее увеличение концентрации лигандов до 250 мкг/мл приводит в случае зимозана к незначительному снижению интенсивности ЛХЛ, которое можно объяснить отсутствием мест связывания с рецепторами клеток. В случае же ЛПС наблюдается резкое падение свечения и это, возможно, обусловлено токсическим действием больших концентраций лиганда и как следствие – угнетением ответа клетки на стимуляцию.

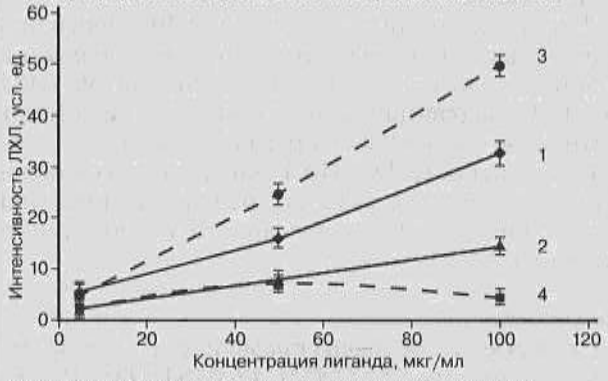
Для выявления различий в ответах клеток исследуемых групп пациенток на основании полученных результатов были выбраны следующие концентрации зимозана и ЛПС: 5, 50 и 100 мкг/мл.

Далее у здоровых беременных женщин и женщин с НБ инфекционного генеза было изучено влияние этих лигандов на интенсивность ЛХЛ ПЯЛ (рис. 2).

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, интенсивность ЛХЛ ПЯЛ возрастает в обеих группах пациенток с увеличением концентрации зимозана от 5 до 100 мкг/мл. При этом у женщин с НБ инфекционного генеза интенсивность ЛХЛ клеток при их стимуляции зимозаном в концентрации 100 мкг/мл больше по сравнению с ЛХЛ клеток у здоровых беременных женщин (p=0,12). Количественные данные представлены в таблице 2.

В случае стимуляции клеток ЛПС с увеличением концентрации лиганда в исследуемых группах пациенток наблюдается выраженное различие в ответах клеток. Возрастание интенсивности ЛХЛ ПЯЛ с увеличением концентрации ЛПС от 5 до 100 мкг/мл наблюдается только у здоровых беременных женщин. У женщин с НБ инфекционного генеза интенсивность ЛХЛ ПЯЛ возрастает лишь при концентрациях от 5 до 50 мкг/мл, а дальнейшее увеличение концентрации ЛПС до 100 мкг/мл приводит к снижению интенсивности ЛХЛ ПЯЛ. При этом интенсивность ЛХЛ ПЯЛ, стимулированных ЛПС в концентрации 100 мкг/мл у женщин с НБ инфекционного генеза меньше, чем интенсивность ЛХЛ ПЯЛ у здоровых беременных женщин (p=0,35).

Рис. 2. Зависимость интенсивности ЛХЛ ПЯЛ периферической крови от концентрации лиганда TLRs



Примечание. Здоровые беременные женщины: 1 – зимозан, 2 – ЛПС.
ЛХЛ ПЯЛ – люминол-зависимая хемилюминесценция полиморфноядерных лейкоцитов.
Женщины с НБ инфекционного генеза: 3 – зимозан, 4 – ЛПС.
Количество клеток 200 тыс./мл

Таблица 2. Интенсивность ЛХЛ ПЯЛ периферической крови, стимулированных зимозаном и ЛПС у здоровых беременных женщин и женщин с НБ

Интенсивность ЛХЛ ПЯЛ, M (SD)	Здоровые беременные женщины (n=25)	Женщины с НБ (n=25)
Стимулированных зимозаном	32,68 (2,43)	49,84 (2,15), p=0,12
Стимулированных ЛПС	14,63 (1,60)	4,66 (0,85), p=0,35

Примечание. Количество клеток 200 тыс/мл. Концентрация лигандов 100 мкг/мл. Для сравнения групп здоровых беременных женщин и женщин с НБ применяли параметрический метод с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) в формате M (SD). Различия значимы при p<0,05.

Таблица 3. Влияние лигандов TLR2 и TLR4 на продукцию АФК у здоровых беременных женщин и женщин с НБ

Группы	Интенсивность ЛХЛ ПЯЛ, M (SD)	
	Лиганд TLR2 (зимозан)	Лиганд TLR4 (ЛПС)
Здоровые беременные женщины (n=25)	32,68 (2,43)	14,63 (1,60), p=0,17
Женщины с НБ (n=25)	49,84 (2,15)	4,66 (0,85), p=0,26

Примечание. Количество клеток 200 тыс/мл. Концентрация лигандов 100 мкг/мл. Для сравнения влияния лигандов TLR2 и TLR4 на продукцию АФК у здоровых беременных женщин и женщин с НБ применяли параметрический метод с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) в формате M (SD). Различия значимы при p<0,05.

Выраженное угнетение выработки АФК в последнем случае может быть связано со снижением экспрессии рецепторов на мембране клеток.

Ранее нами было показано, что в I триместре гестации у здоровых беременных женщин и женщин с осложнениями беременности наблюдается развитие оксидативного стресса, при этом наличие урогенитальной инфекции у беременных женщин способствует еще большему дисбалансу между интенсивностью свободнорадикальных реакций и активностью антиоксидантной системы в сторону усиления продукции прооксидантов и активации свободнорадикальных реакций [3]. В работе [16] показали явный сдвиг в пользу окислительных реакций и генерации АФК, а также значительное снижение соотношений антиоксидантов (восстановленного глутатиона)/окислителей (окисленного глутатиона) в цельной крови и ткани плаценты у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению с таковыми у здоровых беременных женщин. Гестационный возраст здоровых беременных женщин и женщин с невынашиванием беременности составлял 12,6 (2,8) недели. Al-Sheikh Y.A. et al. [17] выявили увеличение маркеров окислительного стресса (малонового диальдегида, супероксид-анионов и перекиси водорода) как в плазме, так и в тканях плаценты при невынашивании беременности в конце первого триместра, начале второго триместра гестации по сравнению с количеством этих маркеров у здоровых беременных женщин. В работе [18] изучена генерация активных форм кислорода гранулоцитами крови у женщин с привычными абортами в анамнезе (2–3 самопроизвольных аборта в первом триместре, неразвивающиеся беременности). Уровень спонтанной ЛХЛ нефракционированной периферической крови был повышен в этой группе пациенток по сравнению с уровнем ЛХЛ нефракционированной периферической крови у женщин с нормальной репродуктивной функцией, что свидетельствует о предрасположенности к окислительному стрессу и плохой цитотоксической функции гранулоцитов у женщин с привычными абортами.

В настоящей работе также обнаружено развитие оксидативного стресса в первом триместре гестации у пациенток с осложнениями беременности. Интенсивность ЛХЛ ПЯЛ, стимулированных зимозаном, выше у женщин с НБ инфекционного генеза по сравнению с ЛХЛ ПЯЛ у здоровых беременных женщин.

В случае стимуляции клеток ЛПС в концентрации 100 мкг/мл, интенсивность ЛХЛ ПЯЛ у женщин с НБ инфекционного генеза меньше по сравнению с ЛХЛ ПЯЛ у здоровых беременных женщин. На основании данных литературы [12] можно предположить, что одной из причин уменьшения продукции АФК ПЯЛ, стимулированных большими концентрациями ЛПС, у женщин с НБ инфекционного генеза по сравнению со здоровыми беременными женщинами является снижение экспрессии TLR4 на мембране этих клеток. При хронической инфекции постоянная стимуляция рецептора инфекционными агентами, возможно, вызывает угнетение TLR4, снижает экспрессию этого рецептора и уже на следующий стимул этими же лигандами наблюдается лишь угнетение клеточного ответа, уменьшается продукция АФК. В результате происходит снижение бактерицидной активности ПЯЛ у женщин с НБ инфекционного генеза, что может являться одним из механизмов развития НБ.

В работе Yaroustovsky M. et al. [19] также обсуждается, что при инфекции в результате длительного поступления в кровоток больших доз ЛПС нейтрофилы не могут вступать в реакции с иммунными комплексами, поскольку рецепторы заняты или клетки истощены длительной активностью с последующим снижением экспрессии рецепторов.

При проведении сравнительного анализа влияния лигандов TLR2 и TLR4 на продукцию АФК наблюдается следующее различие (табл. 3): максимальное значение интенсивности ЛХЛ ПЯЛ у здоровых беременных женщин при стимуляции их свечения ЛПС в концентрации 100 мкг/мл ниже по сравнению со стимуляцией клеток зимозаном (p=0,17).

У женщин с НБ инфекционного генеза это различие существенно: интенсивность ЛХЛ ПЯЛ, стимулированных ЛПС в концентрации 100 мкг/мл значительно ниже по сравнению со стимуляцией клеток зимозаном такой же концентрации (p=0,26). Нельзя исключить, что заметный вклад в общую продукцию АФК фагоцитами крови у женщин с НБ инфекционного генеза может вносить TLR2-опосредованная продукция АФК.

Заключение

Полученные результаты показывают, что у женщин с НБ инфекционного генеза и у здоровых беременных женщин на фоне развития оксидативного стресса в первом триместре гестации продукция АФК ПЯЛ периферической крови, стимулированными зимозаном или ЛПС, распознающимися TLRs, может зависеть от экспрессии этих рецепторов на мембране клеток. Это можно рассматривать как один из механизмов развития невынашивания беременности.

Литература/References

1. *Schoots M.H., Gordijn S.J., Scherjon S.A., van Goor H., Hillebrandt J.-L.* Oxidative stress in placental pathology. Placenta. 2018; 69: 153-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003.
2. *Sultana Z., Maiti K., Aitken J., Morris J., Dedman L., Smith R.* Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 77(5). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12653.
3. *Жамбалова Б.А., Носикова И.Н., Малушенко С.В., Максина А.Г., Ганковская Л.В., Доброхотова Ю.Э., Осипов А.Н., Тесёлкин Ю.О.* Показатели оксидативного стресса у здоровых беременных женщин и беременных женщин с урогенитальной инфекцией на ранних сроках гестации. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 40-6. [Zhambalova B.A., Nosikova I.N., Malushenko S.V., Maksina A.G., Gankovskaya L.V., Dobrokhotova Yu.E., Osipov A.N., Tesyolkin Yu.O. Oxidative stress indicators in pregnant women, those who are healthy and those who have urogenital infection, in the early stages of gestation. Obstetrics and Gynecology. 2017; 9: 40-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.9.40-6.

4. *Yiyenoglu O.B., Ugur M.G., Ozcan H.C., Can G., Ozturk E., Balat O.* et al. Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study. Arch. Gynecol. Obstet. 2014; 289(6): 1337-40. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-3113-4.
5. *Di Gioia M., Spreafico R., Springstead J.R., Mendelson M.M., Joehanes R., Levy D.* et al. Endogenous oxidized phospholipids reprogram cellular metabolism and boost hyperinflammation. Nat. Immunol. 2020; 21(1): 42-53. https://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0539-2.
6. *Bosl K., Giambelluca M., Haug M., Bugge M., Espevik T., Kandasamy R.K.* et al. Coactivation of TLR2 and TLR8 in primary human monocytes triggers a distinct inflammatory signaling response. Front. Physiol. 2018; 9: 618. https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00618.
7. *Afkham A., Eghbal-Fard S., Heydarlou H., Azizi R., Aghebati-Maleki L., Yousefi M.* Toll-like receptors signaling network in pre-eclampsia: an updated review. J. Cell. Physiol. 2019; 234(3): 2229-40. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.27189.
8. *Bryant A.H., Spencer-Harty S., Owens S.-E., Jones R.H., Thornton C.A.* Interleukin 4 and interleukin 13 downregulate the lipopolysaccharide-mediated inflammatory response by human gestation-associated tissues. Biol. Reprod. 2017; 96(3): 576-86. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.145680.
9. *Akhter N., Madhoun A., Arefanian H., Wilson A., Kochumon S., Thomas R.* et al. Oxidative stress induces expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: implications for metabolic inflammation. Cell. Physiol. Biochem. 2019; 53(1): 1-18. https://dx.doi.org/10.33594/000000117.
10. *Nohmi K., Tokuhara D., Tachibana D., Saito M., Sakashita Y., Nakano A.* et al. Zymosan induces immune responses comparable with those of adults in monocytes, dendritic cells, and monocyte-derived dendritic cells from cord blood. J. Pediatr. 2015; 167(1): 155-62.e1-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.035.
11. *Mazgaeen L., Gurung P.* Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(2): 379. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21020379.
12. *Makni-Maalej K., Chiandotto M., Hurtado-Nedelec M., Bedouhene S., Gougerot-Pocidalo M.A., Dang P.M.* et al. Zymosan induces NADPH oxidase activation in human neutrophils by inducing the phosphorylation of p47phox and the activation of Rac2: involvement of protein tyrosine kinases, PI3Kinase, PKC, ERK1/2 and p38MAPkinase. Biochem. Pharmacol. 2013; 85(1): 92-100. https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.010.
13. *Braga P., Sasso M., Bovio C., Sgaragli G.P.* Effect of butylated hydroxyanisole and some of its derivatives on human neutrophil oxidative burst: chemiluminescence evaluation. Pharmacology. 2003; 68(1): 9-16. https://dx.doi.org/10.1159/000068726.
14. *Wagner D.R., Heinrich D.* Influence of polyclonal immunoglobulins on the polymorphonuclear leukocyte response to lipopolysaccharide of Salmonella enteritidis as measured with luminol-enhanced chemiluminescence. Infect. Immun. 1994; 62(10): 4320-4. https://dx.doi.org/10.1128/iai.62.10.4320-4324.1994.
15. *Remer K., Brcic M., Jungi T.W.* Toll-like receptor-4 is involved in eliciting an LPS-induced oxidative burst in neutrophils. Immunol. Lett. 2003; 85(1): 75-80. https://dx.doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00210-9.
16. *Ghneim H.K., Alshebly M.M.* Biochemical markers of oxidative stress in Saudi women with recurrent miscarriage. J. Korean Med. Sci. 2016; 31(1): 98-105. https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.1.98.
17. *Al-Sheikh Y.A., Ghneim H.K., Alharbi A.F., Alshebly M.M., Aljaser F.S., Aboul-Soud M.A.M.* Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage. Exp. Ther. Med. 2019; 18(6): 4450-60. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.8082.
18. *Safronova V.G., Matveeva N.K., Avkhacheva N.V., Sidel'nikova V.M., Van'ko I.V., Sukhikh G.T.* Changes in regulation of oxidase activity of peripheral blood granulocytes in women with habitual abortions. Bull. Exp. Biol. Med. 2003; 136(3): 257-60. https://dx.doi.org/10.1023/b:bebm.0000008977.57795.69.
19. *Yaroustovsky M., Rogalskaya E., Plyushch M., Klimovich I., Samsonova N., Abramyan M.* The level of oxidative neutrophil response when determining endotoxin activity assay: a new biomarker for defining the indications and effectiveness of intensive care in patients with sepsis. Int. J. Inflam. 2017; 2017: 3495293. https://dx.doi.org/10.1155/2017/3495293.

Поступила 23.04.2021
Принята в печать 05.06.2021
Received 23.04.2021
Accepted 05.06.2021

Сведения об авторах:
Жамбалова Баярма Арсалановна, к.б.н., с.н.с. отдела медицинской биофизики, НИИ трансляционной медицины; доцент кафедры физики и математики педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(985)413-34-27, ZhambalovaBA@inbox.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Осипов Анатолий Николаевич, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, заведующий отделом медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)434-22-66 доб. 1410, anosipov@yahoo.com, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Владимиров Юрий Андреевич, д.б.н., академик РАН, профессор кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Доброхотова Юлия Эдуардовна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Ганковская Людмила Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии медико-биологического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Теселкин Юрий Олегович, д.б.н., главный научный сотрудник отдела медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Автор, ответственный за переписку: Баярма Арсалановна Жамбалова, ZhambalovaBA@inbox.ru

Authors' information:
Bayarma A. Zhambalova, Ph.D., Department of Medical Biophysics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(985)413-34-27, ZhambalovaBA@inbox.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Anatoly N. Osipov, Dr. Bio. Sci., Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of General and Medical Biophysics of the Faculty of Medicine and Biology; Head of the Department of Medical Biophysics, Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)434-22-66, ex. 1410, anosipov@yahoo.com, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Yuriy A. Vladimirov, Dr. Bio. Sci., Academician of the RAS, Professor, Department of General and Medical Biophysics of the Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Yuliya E. Dobrokhotova, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Lyudmila V. Gankovskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Immunology of the Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Yuriy O. Teselkin, Dr. Bio. Sci., Chief Researcher of the Department of Medical Biophysics, Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Corresponding author: Bayarma A. Zhambalova, ZhambalovaBA@inbox.ru

К.С. СЕМАЩЕНКО[1], Е.В. ВАСИЛЬЕВА[1,2], Н.Н. МОЛОКОВА[2], О.Ю. ЖИТКОВА[2], Т.Н. СУББОТИНА[1,3]

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ЛАКТАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

[1]ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия
[2]КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 5», Красноярск, Россия
[3]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства России», Красноярск, Россия

Цель: *Изучить уровни прокальцитонина (PCT) и лактата в сыворотке крови, а также проанализировать распространенность полиморфных вариантов генов тромбофилии и фолатного цикла у беременных с преэклампсией (ПЭ).*

Материалы и методы: *В исследование были включены 40 беременных женщин с диагнозом ПЭ и 40 женщин с физиологическим течением беременности в качестве контрольной группы. Всем беременным женщинам, кроме стандартных клинико-биохимических исследований, были выполнены измерения показателей уровня PCT и лактата, а также проведен генетический анализ на наличие полиморфизмов в генах, ассоциированных с тромбофилиями: F2 (rs1799963, G20210A), F5 (rs6025, G1691A) и MTHFR (rs1801133, C677T).*

Результаты: *Обнаружено повышение уровня как стандартных клинико-биохимических показателей, так и показателей PCT и лактата у беременных женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой. Также было показано, что развитие тяжелой степени заболевания не ассоциировано с повышением уровней PCT и лактата в сыворотке крови. При сравнении распространенности изучаемых полиморфизмов в генах F2, F5 и MTHFR между исследованными группами статистически значимых отличий выявлено не было. Обнаружено, что уровень PCT в группе женщин с ПЭ, имеющих в генотипе 1 или 2 аллеля T полиморфизма C677T в гене MTHFR (генотипы CT и TT), был ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе женщин с ПЭ с генотипом CC.*

Заключение: *Результаты проведенного исследования показали, что исследование PCT и лактата в совокупности со стандартными клинико-лабораторными показателями имеет клиническое значение в ранней диагностике ПЭ. Однако использование PCT и лактата в качестве маркера для уточнения степени тяжести заболевания ограничено. Влияние полиморфизмов в генах F2, F5, MTHFR на развитие ПЭ в исследуемой группе не выявлено.*

Ключевые слова: *преэклампсия, прокальцитонин, лактат, генетическая тромбофилия*

Вклад авторов: Семащенко К.С. – получение данных, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание части текста рукописи; Васильева Е.В. – предоставление материалов для исследования, получение данных, редактирование; Молокова Н.Н. – концепция и дизайн исследования, предоставление материалов для исследования, редактирование; Житкова О.Ю. – научное редактирование, утверждение статьи; Субботина Т.Н. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, утверждение статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
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: Семащенко К.С., Васильева Е.В., Молокова Н.Н., Житкова О.Ю., Субботина Т.Н. Исследование уровней прокальцитонина и лактата в сыворотке крови у женщин с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2021;10: 61-67
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.61-67

K.S. SEMASHCHENKO[1], E.V. VASILYEVA[1,2], N.N. MOLOKOVA[2], O.YU. ZHITKOVA[2], T.N. SUBBOTINA[1,3]

STUDY OF SERUM PROCALCITONIN AND LACTATE LEVELS IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA

[1]Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia
[2]City Maternity Hospital No. 5, Krasnoyarsk, Russia
[3]Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Objective: *Assessment of serum procalcitonin (PCT) and lactate levels and analysis of the prevalence of polymorphic variants of thrombophilia and folate cycle genes in pregnant women with preeclampsia (PE).*

Materials and methods: *The study included 40 pregnant women with PE and 40 women with normal pregnancy in the control group. Along with standard clinical and biochemical tests, in all pregnant women serum PCT and lactate levels were measured, as well as genetic analysis of genes polymorphisms associated with thrombophilia: F2 (rs1799963, G20210A), F5 (rs6025, G1691A) and MTHFR (rs1801133, C677T) was performed.*

Results: *A significant increase in both standard clinical and biochemical parameters, and PCT and lactate levels was found in pregnant women with PE compared to the control group. The study also showed, that the development of severe PE was not associated with elevated serum PCT and lactate levels. There were no statistically significant differences between the studied groups in the prevalence of the studied polymorphisms in F2, F5 and MTHFR genes. It was found that the level of PCT in the group of women with PE with genotype 1 or 2 of T-allele of MTHFR gene C677T polymorphism (CT and TT genotypes) was lower than in the group of women with PE with CC genotype.*

Conclusion: *The results of the study showed that PCT and lactate tests in combination with standard clinical and laboratory parameters have clinical value in the early diagnosis of PE. However, the use of PCT and lactate combination as a marker for clarifying the disease severity is limited. The influence of polymorphisms in F2, F5, MTHFR genes on the development of PE in the studied groups was not confirmed.*

Keywords: *preeclampsia, procalcitonin, lactate, genetic thrombophilia.*

Authors' contribution: Semashchenko K.S. – data collection, analysis and statistical processing, writing a part of the article; Vasilyeva E.V. – providing the materials for study, data processing, editing the text of the article; Molokova N.N. – the concept and design of the study, providing the materials for the study, editing the text of the article; Zhitkova O.Yu. – scientific editing and approval of the text of the article; Subbotina T.N. – the concept and design of the study, scientific editing and approval of the text of the article.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts 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: Semashchenko K.S., Vasilyeva E.V., Molokova N.N., Zhitkova O.Yu., Subbotina T.N. Study of serum procalcitonin and lactate levels in women with preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 61-67 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.61-67

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности, характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, отеками и системным воспалением [1]. На сегодняшний день ПЭ – одна из главных причин материнской, перинатальной заболеваемости и смертности, поскольку данное заболевание не имеет значимых диагностических и прогностических признаков на ранней стадии. Известные в настоящий момент механизмы развития ПЭ сложны и не до конца изучены и предполагают вовлечение большого ряда молекул в патогенез заболевания, что не позволяет точно определить главные причины развития ПЭ и назначить эффективное лечение [2].

На сегодняшний день существуют доказательства того, что важным фактором развития ПЭ является активация воспаления [3, 4]. Одним из потенциальных воспалительных маркеров ПЭ считается прокальцитонин (PCT). PCT является предшественником кальцитонина, который принимает участие в процессе гомеостаза кальция. В норме его количество в сыворотке крови минимально (<0,05 нг мл), однако во время тяжелого воспаления уровень PCT быстро повышается (до 2–10 нг/мл). По этой причине PCT выступает в качестве общепринятого прогностического и диагностического маркера воспалительного процесса [5]. Недавно выяснилось, что PCT связан с нарушениями беременности, такими как ПЭ, поскольку данное состояние характеризуется выработкой большого количества провоспалительных цитокинов, а они, в свою очередь, могут непосредственно вызывать увеличение уровня PCT [4]. По данным зарубежных и российских авторов, было показано, что у беременных женщин с ПЭ уровень PCT в сыворотке крови выше, чем в сыворотке крови здоровых беременных женщин, что подчеркивает наличие воспалительного статуса у этих пациенток [3, 6]. В связи с этим рассматривается необходимость оценки в клинической практике уровня данного показателя совместно с другими маркерами заболевания [7].

Помимо активации воспаления, ПЭ может развиваться в результате стойкой гипоксии плаценты, которая приводит к эндотелиальной дисфункции, воспалительному ответу и тканевой гипоксии матери [8]. В условиях гипоксии тканей увеличивается синтез лактата, а повышение его концентрации может являться предиктором развития ПЭ.

Несмотря на подтвержденную в разных исследованиях диагностическую значимость измерения уровня PCT и лактата в исследовании патогенеза ПЭ, данные показатели все еще не включены в российские стандарты диагностики и лечения ПЭ, что ограничивает раннее выявление заболевания и своевременное лечение.

На развитие ПЭ могут влиять и нарушения гемостаза у беременных женщин [9–11]. Среди факторов риска развития данного осложнения беременности выделяют полиморфные варианты генов, ответственных за развитие тромбозов – ген *F2*, кодирующий фактор свертываемости крови II (протромбин), ген *F5*, кодирующий фактор свертываемости крови V (фактор Лейден), а также ген

MTHFR, кодирующий белок метилентетрагидрофолатредуктазу, ответственный за превращение фолиевой кислоты в метаболически активные формы. Изучение данных генов является важным для практики, поскольку наличие описанных выше полиморфизмов приводят к гиперкоагуляции, которая способствует снижению перфузии плаценты за счет микротромбов в кровеносных сосудах плаценты, что в конечном итоге приводит к ишемии плаценты и развитию ПЭ [12].

Цель исследования: изучить уровень РСТ и лактата в сыворотке крови, а также проанализировать распространенность полиморфных вариантов генов тромбофилии и фолатного цикла у беременных с ПЭ.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 беременных женщин, с диагнозом ПЭ, поступивших в отделение реанимации, анестезиологии и интенсивной терапии КГБУЗ «КМРД №5». Диагноз ПЭ устанавливали на основании клинических проявлений и по результатам клинико-лабораторного обследования в соответствии с протоколами Минздрава Российской Федерации относительно гипертензивных состояний во время беременности [1]. Средний возраст группы пациентов – 30,45 (3,23) года. В контрольную группу были включены 40 женщин с физиологическим течением беременности. Средний возраст контрольной группы – 30,4 (2,83) года.

Среди обследованных пациенток с ПЭ легкая степень тяжести была установлена у 13/40 женщин (32,5 %), средняя – у 25/40 (62,5 %) и тяжелая – у 2/40 (5 %). ПЭ при прошлых беременностях отмечена у 14 из 40 пациенток, среди которых с легкой степенью тяжести – 4/14 женщины (28,6 %), со средней – 10/14 (71,4 %).

Всем беременным женщинам были выполнены стандартные клинико-биохимические исследования: подсчет количества тромбоцитов в цельной крови, определение количества фибриногена в плазме крови, билирубина в сыворотке крови, активности ферментов АЛТ, АСТ и ЛДГ в сыворотке крови, а также количества белка в моче. Биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе BS-380 (Mindray, КНР), гематологические исследования – на анализаторе BC-5800 (Mindray, КНР), количественное определение белка в моче – с использованием набора «Белок-ПГК-Ново» («Вектор-Бест», Россия) на фотометре Photometer 5010 V5+ (Германия).

Кроме стандартных клинико-лабораторных исследований, всем обследованным беременным женщинам было проведено измерение показателей уровня РСТ и лактата, а также проведен генетический анализ на наличие полиморфизмов в генах, ассоциированных с тромбофилиями: *F2* (rs1799963, G20210A), *F5* (rs6025, G1691A) и *MTHFR* (rs1801133, C677T).

Определение количества РСТ в сыворотке крови проводилось с помощью иммунохроматографического метода набором реагентов «ИХА-прокальцитонин-тест» (ООО «ИнВитроТест», Россия). Уровень лактата в сыворотке крови оценивали с помощью анализатора GEM Premier 3500 (IL Werfen, США).

Для анализа полиморфизмов в генах *F2, F5* и *MTHFR* использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех»). Далее с образцами выделенной ДНК была проведена ПЦР с использованием комплектов реагентов для амплификации «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех») с детекцией результатов в режиме реального времени.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica (Версия 13.0) и программы MS Excel for Windows (2016). Статистические расчеты количественных показателей включали в себя описательные статистики: медиана (Me) и интерквартильный интервал в формате Me (Q1; Q3) при несоответствии выборки нормальному закону распределения. Проверка нормальности распределения значений проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения средних значений двух независимых выборок при несоответствии нормальному закону распределения применялся критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для вычисления силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену с последующим расчетом доверительного интервала. Для качественных показателей вычислялись следующие показатели: число наблюдений и доля (в %) от общего количества пациентов или от количества пациентов в соответствующей подгруппе. Для категориальных переменных применяли точный критерий Фишера. Значения считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследованные в ходе работы клинико-лабораторные показатели всех обследованных беременных женщин представлены в таблице 1. Женщины с беременностью, осложненной ПЭ, характеризовались повышенным артериальным давлением (>140/90 мм рт.ст.) по сравнению с группой женщин с физиологическим течением беременности (<120/80 мм рт.ст.), а также имели наиболее высокие показатели уровня белка в моче, фибриногена, билирубина, активности ферментов АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что подтверждает адекватность использования данных маркеров в качестве диагностических критериев заболевания.

Согласно литературным данным [13], одной из причин развития ПЭ является эндотелиальная дисфункция, в результате чего эндотелий легко повреждается. Для репарации повреждений активируется система сосудистого гемостаза, приводящая к появлению на стенках сосудов микротромбов и фибриновых отложений, которые затрудняют кровоток, особенно во внутрипеченочных сосудах. Все это приводит к дегенерации клеток печени с последу-

ющим высвобождением в кровоток ферментов – АСТ, АЛТ, ЛДГ, а также билирубина. В ответ на развивающееся при ПЭ системное воспаление увеличивается содержание в крови фибриногена, который является белком острой фазы воспаления, что также может приводить к повышенному тромбообразованию [14].

Протеинурия же при ПЭ обуславливается изменениями в почечных клубочках, называемыми «гломерулярный эндотелиоз», при котором происходит набухание и вакуолизация эндотелиальных клеток нефронов, а также отложение фибрина в эндотелии. В результате поражения клубочков развивается их проницаемость, которая позволяет большому количеству белка из плазмы проникать в первичную мочу [15].

Помимо повышения уровня стандартных клинико-лабораторных показателей, у женщин с ПЭ наблюдалось повышение уровня показателей РСТ и лактата по сравнению с контрольной группой. Как отмечалось ранее, РСТ может синтезироваться в организме под действием провоспалительных цитокинов, которые характерны для состояния ПЭ. Таким образом, исходя из полученных данных, можно отметить, что РСТ – биомаркер, необходимый для понимания воспалительного профиля матери и может быть полезным для диагностики серьезных осложнений таких, как HELLP-синдром и эклампсия. Увеличение уровня лактата в сыворотке крови обусловлено повышением активности ЛДГ, в частности изофермента ЛДГ-5, в результате деградации гепатоцитов и может свидетельствовать о клеточной гипоксии из-за описанных ранее макроциркуляторной или микроциркуляторной дисфункций [7].

Хотя при ПЭ, в частности при тяжелой степени ПЭ, наблюдается развитие тромбоцитопении, обусловленной истощением тромбоцитов в результате образования микротромбов при повреждении эндотелия [13], в нашем исследовании статистически значимых отличий по показателю количества тромбоцитов между группами женщин с ПЭ и женщин с физиологическим течением беременности не обнаружено. Это может объясняться малой выборкой пациенток с тяжелой степенью ПЭ, которые могли бы внести наибольший вклад в суммарное количество тромбоцитов.

Сравнение клинико-лабораторных показателей между группами женщин с разной степенью тяжести ПЭ и контрольной группы представлены в таблице 2. Нужно обратить внимание на то, что группа женщин с тяжелой степенью ПЭ представлена лишь 2 пациентками, что ограничивает поиск ассоциаций между исследуемыми показателями и степенью тяжести заболевания. По результатам исследования обнаружено статистически значимое повышение лишь уровня белка в моче в группе со средней степенью тяжести по сравнению с соответствующим показателем в группе с легкой степенью ПЭ. Стоит отметить, что в зарубежных странах протеинурию исключили из диагностических критериев ПЭ, поскольку количество белка не коррелировало со степенью тяжести заболевания [16, 17].

Также было показано, что развитие тяжелой степени заболевания не ассоциировано с повышением уровня РСТ и лактата в сыворотке крови, что ограничивает использование этих маркеров в целях уточнения степени тяжести ПЭ.

Проведение корреляционного анализа показало, что у женщин с ПЭ значения РСТ и лактата положительно коррелируют с уровнем фибриногена в сыворотке крови (r=0,38, p<0,05, ДИ [-0,07; 0,53] и r=0,35, p<0,05, ДИ [-0,1; 0,51], соответственно), а также с содержанием белка в моче (r=0,44, p<0,05 ДИ [-0,007; 0,58] и r=0,5, p<0,05, ДИ [0,07; 0,63], соответственно). Это, по-видимому, также

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели обследованных беременных женщин

Показатель	Значения		Значение p
	Контрольная группа (n=40)	Женщины с ПЭ (n=40)	
Возраст	30 (28,2;32)	30 (28;32)	0,91
САД, мм рт.ст.	160 (150;165)	110 (110;120)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	100 (90;100)	85 (80;90)	<0,001
Протеинурия, г/л	0 (0;0)	1 (0;1,8)	<0,001
Фибриноген, г/л	4 (4;4,4)	4,9 (4,4;5,2)	<0,001
Билирубин, мкмоль/л	11,5 (10;13)	14 (12;16,5)	<0,001
АСТ, Е/л	15,3 (11,7;18)	27,7 (20,7;36,2)	<0,001
АЛТ, Е/л	12,1 (10,7;16,6)	24,1 (18,3;32,8)	<0,001
ЛДГ, Е/л	201 (194;217)	214,5 (197;259)	0,045
РСТ, нг/мл	<0,5	0,5 (0;0,5)	<0,001
Лактат, мкмоль/л	1,6 (1,5;1,8)	2 (1,8;2,4)	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	213,5 (198,5;227)	230 (199;287,5)	0,1

объясняется развитием эндотелиальной дисфункции, воспаления и набуханием эндотелиальных клеток нефронов при данном состоянии. Кроме того, наблюдалась слабая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем фибриногена и количеством тромбоцитов в крови (r=0,49, p<0,05, ДИ [0,06; 0,62]), а также содержанием белка в моче (r=0,43, p<0,05, ДИ [-0,02; 0,57]). Однако таких взаимосвязей не наблюдалось в контрольной группе. Нужно отметить, что в группе женщин с ПЭ, как и в группе женщин без патологии, наблюдалась сильная положительная корреляция между уровнем АСТ и АЛТ (r=0,87, p<0,05, ДИ [0,97; 0,99] и r=0,86, p<0,05, ДИ [0,95; 0,99] соответственно).

Таблица 2. Сравнение клинико-лабораторных показателей между группами женщин с разной степенью тяжести ПЭ и контрольной группы

Показатель	Значения				Значение p*
	Контрольная группа (n=40)	Преэклампсия, степень тяжести			
		легкая (n=13)	средняя (n=25)	тяжелая (n=2)	
Протеинурия, г/л	0 (0;0)	0 (0;0)	1,5 (0,8;2)	2,6 (2,2;3)	$p_{(1-2)}$=0,42 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$<0,001 $p_{(2-4)}$=0,02 $p_{(3-4)}$=0,02
Фибриноген, г/л	4 (4;4,4)	4,4 (4,4;4,9)	4,9(4,4;5,2)	5,8 (5,3;6,2)	$p_{(1-2)}$=0,008 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$=0,38 $p_{(2-4)}$=0,02 $p_{(3-4)}$=0,05
Билирубин, мкмоль/л	11,5 (10;13)	14 (12;16)	15 (12;17)	19 (13;25)	$p_{(1-2)}$=0,005 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,08 $p_{(2-3)}$=0,48 $p_{(2-4)}$=0,48 $p_{(3-4)}$=0,51
АСТ, Е/л	15,3 (11,7;18)	22 (18,2;25)	32,6 (24,4;36,4)	68,2 (64,3;72)	$p_{(1-2)}$=0,003 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$=0,007 $p_{(2-4)}$=0,02 $p_{(3-4)}$=0,02
АЛТ, Е/л	12,1 (10,7;16,6)	18,8 (12,6;22,5)	28 (22;32,6)	63,7 (58,7;68,6)	$p_{(1-2)}$=0,008 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$=0,05 $p_{(2-4)}$=0,08 $p_{(3-4)}$=0,01
ЛДГ, Е/л	201 (194;217)	198(182;220)	215 (201;276)	366 (322;410)	$p_{(1-2)}$=0,6 $p_{(1-3)}$=0,008 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$=0,02 $p_{(2-4)}$=0,02 $p_{(3-4)}$=0,006
PCT, нг/мл	<0,5	0,5 (0;0,5)	0,5 (0;0,5)	2 (2;2)	$p_{(1-2)}$=0,003 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$=0,45 $p_{(2-4)}$=0,04 $p_{(3-4)}$=0,03
Лактат, мкмоль/л	1,6(1,5;1,8)	1,9 (1,6;2,2)	2,1 (1,9;2,6)	2,6 (2,2;3)	$p_{(1-2)}$=0,005 $p_{(1-3)}$<0,001 $p_{(1-4)}$=0,002 $p_{(2-3)}$=0,06 $p_{(2-4)}$=0,11 $p_{(3-4)}$=0,41
Тромбоциты, ×10⁹ кл/л	213,5 (198,5;227)	213 (193;256)	224 (200;298)	405 (242;568)	$p_{(1-2)}$=0,75 $p_{(1-3)}$=0,11 $p_{(1-4)}$=0,06 $p_{(2-3)}$=0,45 $p_{(2-4)}$=0,23 $p_{(3-4)}$=0,21

* Значения считали статистически значимыми при p<0,008.

Таблица 3. Распространенность полиморфизмов в генах *F2, F5, MTHFR* среди беременных женщин с ПЭ и контрольной группы

Ген, полиморфизм	Вариант генотипа	Контрольная группа (*n*=40)	Женщины с ПЭ (*n*=40)	Значение *p*
		частота встречаемости, *N* (%)	частота встречаемости, *N* (%)	
F2 G20210A (rs1799963)	GG	40 (100%)	38 (95%)	0,49
	GA	0	2 (5%)	
	AA	0	0	
F5 G1691A (rs6025)	GG	39 (97,5%)	38 (95%)	0,62
	GA	1 (2,5%)	2 (5%)	
	AA	0	0	
MTHFR C677T (rs1801133)	CC	26 (65%)	24 (60%)	0,82
	CT	14 (35%)	13 (32,5%)	
	TT	0	3 (7,5%)	

Кроме этого, у женщин с ПЭ выявлены корреляционные взаимосвязи активности АЛТ с уровнем ЛДГ (r=0,37, p<0,05, ДИ [-0,08; 0,53]) и билирубина (r=0,38, p<0,05, ДИ [-0,07; 0,53]). Также значения активности АЛТ у женщин с ПЭ положительно коррелировали с показателями количества тромбоцитов в крови (r=0,46, p<0,05, ДИ [0,02; 0,59]), в то время, как в контрольной группе между данными показателями наблюдалась обратная отрицательная связь (r=-0,4, p<0,05, ДИ [-0,47; 0,15]).

В ходе генетического анализа нуклеотидных полиморфизмов генов тромбофилии *(F2, F5)* и фолатного цикла (*MTHFR*) была изучена распространенность разных вариантов генотипов среди группы беременных женщин с ПЭ и группы женщин с физиологическим течением беременности (табл. 3). Статистически значимых отличий по распространенности полиморфизмов G20210A (rs1799963) в гене *F2,* G1691A (rs6025) в гене *F5* и C677T (rs1801133) в гене *MTHFR* между исследованными группами выявлено не было.

Согласно литературным источникам, распространенность генотипов *GG, GA, AA* полиморфизма G20210A гена *F2* среди русских женщин с ПЭ составила 67%, 22%, 11%, соответственно; генотипов *GG, GA, AA* полиморфизма G1691A в гене *F5* – 57%, 41% и 4%, соответственно; генотипов CC, CT, TT полиморфизма C677T гена *MTHFR* – 46%, 37%, 17%, соответственно [18].

Хотя минорные аллели изучаемых нами полиморфизмов и связывают с рисками тромбозов и развития ПЭ, информация об ассоциации с заболеванием изучаемых полиморфизмов разноречива. Так, в некоторых исследованиях сообщалось, что полиморфизмы G20210A в гене *F2,* G1691A в гене *F5* и C677T в гене *MTHFR* не ассоциированы с ПЭ и потерей беременности, предполагая, что развитие данного состояния может объясняться возможной мультифакторной этиологией, этническими особенностями группы, а также вовлеченностью других генов [19, 20].

Интересно отметить, что уровень РСТ в группе женщин с ПЭ, имеющих в генотипе мутантный аллель T полиморфизма C677T в гене *MTHFR* в гетеро- или гомозиготном варианте (CT и TT) был ниже, чем у женщин с ПЭ, имеющих только нормальный вариант аллеля C в гомозиготном состоянии (CC). Для объяснения данного результата требуется увеличение выборки обследуемых женщин с ПЭ и проведение дополнительных исследований.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что при ПЭ наблюдается повышение уровней РСТ и лактата, что подчеркивает наличие воспалительной реакции и клеточной гипоксии. Это доказывает, что исследование РСТ и лактата в совокупности со стандартными клинико-лабораторными показателями имеет клиническое значение в ранней диагностике ПЭ. Однако использование РСТ и лактата в качестве маркера для уточнения степени тяжести заболевания ограничено, поскольку увеличение степени тяжести ПЭ не влечет за собой повышение уровней данных показателей в сыворотке крови беременных. Интересно отметить, что уровень РСТ в группе женщин с ПЭ, имеющих генотипы CT и TT полиморфизма C677T в гене *MTHFR* ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе женщин с ПЭ с генотипом CC.

Литература/References

1. *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 послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 40с. [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V., Belokrinitskaya T.E., Belomestnov S.R., Bratishchev I.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (treatment protocol). M.; 2016; 40p. (in Russian)].
2. *Головченко О.В.* Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;

5(4): 139-49. [Golovchenko O.V. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. Research Results in Biomedicine. 2019; 5(4): 139-49. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11.

3. *Jannesari R., Kazemi E.* Level of high sensitive C-reactive protein and procalcitonin in pregnant women with mild and severe preeclampsia. Adv. Biomed. Res. 2017; 6: 140. https://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.218032.

4. *Mangogna A., Agostinis C., Ricci G., Romano F., Bulla R.* Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. Clin. Exp. Immunol. 2019; 198(1): 37-46. https://dx.doi.org/10.1111/cei.13311.

5. *Vijayan A.L., Vanimaya, Ravindran S., Saikant R., Lakshmi S., Kartik R.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J. Intensive Care. 2017; 5: 51. https://dx.doi.org/10.1186/s40560-017-0246-8.

6. *Садыкова Г.К.* Оптимизация прогностического алгоритма в диагностике тяжелого гестоза. Пермский медицинский журнал. 2008; 25(3): 44-7. [Sadykova G.K. Optimization of prognostic algorithm in diagnosis of severe gestosis. Perm Medical Journal. 2008; 25(3): 44-7. (in Russian)].

7. *Agostinis C., Rami D., Zacchi P., Bossi F., Stampalija T., Mangogna A.* et al. Pre-eclampsia affects procalcitonin production in placental tissue. Am. J. Reprod. Immunol. 2018; 79(4): e12823. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12823.

8. *Peguero A., Parra R.A., Carrillo S.P., Rjas-Suarez J., Figuras F.* Association of plasma lactate concentration at admission of severe preeclampsia to maternal complications. Pregnancy Hypertens. 2019; 17: 89-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.003.

9. *Бен Амор Мариам, Гнатко Е.П., Турос Е.И., Брезицкая Н.В.* Анализ показателей системы гемостаза при преэклампсии различной степени тяжести. ScienceRise: Medical Science. 2016; 8(4): 10-5. [Ben A.M., Gnatko E.P., Turos E.I., Brezitskaya N.V. Analysis of indicators of the hemostatic system in preeclampsia of varying severity. ScienceRise. Medical science. 2016; 8(4): 10-5. (in Russian)].

10. *Гнатко Е.П., Турос Е.И., Брезицкая Н.В., Бен Амор Мариам, Сидоренко Е.А.* Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов фолатного обмена и гемостаза при преэклампсии. Охрана материнства и детства. 2014; 2: 52-5. [Gnatko E.P., Turos E.I., Brezitskaya N.V., Ben A.M., Sidorenko E.A. Molecular genetic investigation of polymorphism in folate metabolism-related genes and hemostasis in preeclampsia. Maternal and child health. 2014; 2: 52-5. (in Russian)].

11. *Fong F.M., Sahemey M.K., Hamedi G., Eyitayo R., Yates D., Kuan V.* et al. Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. Am. J. Epidemiol. 2014; 180(4): 335-45. https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu151.

12. *Wang X., Bai T., Liu S., Pan H., Wang B.* Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. PloS One. 2014; 9(6): e100789. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100789.

13. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х.* HELLP-синдром. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8(2): 61-8. [Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. HELLP-syndrome. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2014; 8(2): 61-8. (in Russian)].

14. *Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л.* Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2013; 5: 30-5. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. Clinical and biochemical predictors for the development of preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2013; 5: 30-5. (in Russian)].

15. *Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А. Гагарина Е.М., Петрова М.М.* Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(5): 7-12. [Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B., Chistyakova G.N., Pestryaeva L.A., Gagarina E.M. Angiogenic growth factors and the pathogenesis of preeclampsia. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 17(5): 7-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20171757-12.

16. *Guida J.P., Parpinelli M.A., Surita F.G., Costa M.L.* The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 143(1): 101-7. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12487.

17. *Tanacan A., Fadiloglu E., Beksac M.S.* The importance of proteinuria in preeclampsia and its predictive role in maternal and neonatal outcomes. Hypertens. Pregnancy. 2019; 38(2): 111-8. https://dx.doi.org/10.1080/10641955.2019.1590718.

18. *Лоскутова Т.А.* Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 23-7. [Loskutova T.A. Analysis of the forms of thrombophilia in pregnant women with obstetric and perinatal complications in preeclamsia. Obstetrics and Gynecology. 2013; 10: 23-7. (in Russian)].

19. *Ahmed S.F., Ali M.M., Kheiri S., Elzaki S.E.G., Adam I.* Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and reduced-f carrier-1 G80A gene polymorphism with preeclampsia in Sudanese women. Hypertens. Pregnancy. 2020; 39(2): 77-81. https://dx.doi.org/10.1080/10641955.2020.1725037.

20. *Jääskeläinen E., Keski-Nisula L., Toivonen S., Romppanen E-L., Helisalmi S., Punnonen K.* et al. MTHFR C677T polymorphism is not associated with placental abruption or preeclampsia in Finnish women. Hypertens. Pregnancy. 2006; 25(2): 73-80. https://dx.doi.org/10.1080/10641950600745137.

Поступила 18.06.2021
Принята в печать 02.07.2021
Received 18.06.2021
Accepted 02.07.2021

Сведения об авторах:

Семащенко Ксения Сергеевна, магистрант 1 курса, Сибирский федеральный университет, +7(933)329-13-32, kseniya.semashchenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8735-271, 660041, Россия, Красноярск, Свободный просп., д. 79/10.

Васильева Екатерина Викторовна, магистрант 2 курса, Сибирский федеральный университет; медицинский лабораторный техник, Красноярский межрайонный родильный дом № 5, +7(913)513-45-48, katerinavas79@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0009-8194, 660041, Россия, Красноярск, Свободный просп., д. 79/10.

Молокова Наталья Николаевна, к.б.н., биолог КЛД, Красноярский межрайонный родильный дом № 5, +7(923)296-18-79, nataacadem@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1425-9692, 660100, Россия, Красноярск, Свободный просп., д. 73.

Житкова Ольга Юрьевна, врач КЛД, заведующая КЛД, Красноярский межрайонный родильный дом № 5, +7(913)043-46-30, Zhitkova1973@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-3856-680, 660100, Россия, Красноярск, Свободный просп., д. 73.

Субботина Татьяна Николаевна, к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии, заведующая Научно-практической лабораторией молекулярно-генетических методов исследований, Сибирский федеральный университет; с.н.с., Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России, +7(923)320-00-11, stn.25@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7790-5033, 660041, Россия, Красноярск, Свободный просп., д. 79/10.

Authors' information:

Ksenia S. Semashchenko, Postgraduate Student, the 1st course, Siberian Federal University, +7(933)329-13-32, kseniya.semashchenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8735-271, 660041, Russia, Krasnoyarsk, Svobodny Prospekt, 79/10.

Ekaterina V. Vasilyeva, Postgraduate Student, the 2nd course, Siberian Federal University; medical laboratory technician, City Maternity Hospital No. 5, +7(913)513-45-48, katerinavas79@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0009-8194, 660041, Russia, Krasnoyarsk, Svobodny Prospekt, 79/10.

Natalia N. Molokova, PhD (Bio), Biologist of Clinical Laboratory Diagnostics, City Maternity Hospital No. 5, +7(923)296-18-79, nataacadem@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1425-9692, 660100, Russia, Krasnoyarsk, Svobodny Prospekt, 73.

Olga Yu. Zhitkova, Head of Clinical Laboratory Diagnostics, City Maternity Hospital No. 5, +7(913)043-46-30, Zhitkova1973@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-3856-680, 660100, Russia, Krasnoyarsk, Svobodny Prospekt, 73.

Tatyana N. Subbotina, PhD (Bio), Associate Professor at the Department of Medical Biology, Head of the Scientific and Practical Laboratory for Molecular Genetic Research Methods, Siberian Federal University; Senior Researcher, Federal Siberian Research Clinical Centre of the Federal Medical Biological Agency of Russia, +7(923)320-00-11, stn.25@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7790-5033, 660041, Russia, Krasnoyarsk, Svobodny Prospekt, 79/10.

Н.С. ДАЦЕНКО, А.В. ВОЛЧЕК, А.В. ЯКИМОВА, И.М. ПОЗДНЯКОВ,
Т.А. АГЕЕВА, И.О. МАРИНКИН, С.В. АЙДАГУЛОВА

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА БЕЗ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Цель: *У женщин с высоким индексом массы тела (ИМТ) без гестационного диабета изучить содержание двух адипокинов в крови в I триместре беременности и особенности экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плаценте в III триместре.*

Материалы и методы: *В проспективное наблюдательное исследование включены 70 пациенток с ожирением I–III степени (24, 24 и 22 женщины соответственно), родоразрешившихся в срок новорожденными с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Контрольная группа – 22 родильницы с нормальным ИМТ. Адипонектин и оментин в крови определяли до 9 недель беременности с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В 24 образцах плацент исследовали экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).*

Результаты: *В сроке беременности 8–9 недель содержание адипонектина в крови при ожирении I–III степени статистически значимо уменьшено по сравнению с контролем. По содержанию оментина женщины контрольной группы и с I степенью ожирения не отличались и превосходили показатели женщин со II и III степенью. Выявлена умеренная отрицательная корреляция между ИМТ женщин всех групп и содержанием оментина в крови: r_s=-0,565, p<0,0001. При иммуногистохимическом исследовании суммарная экспрессия VEGF в терминальных ворсинах и экспрессия в капиллярах плода плацент при ожирении редуцирована по сравнению с контрольной группой. При попарном сравнении групп с высоким ИМТ наибольшая экспрессия VEGF установлена при ожирении I степени относительно II и III, не различающихся между собой.*

Заключение: *Прегравидарное ожирение сопровождается снижением содержания адипонектина и оментина в I триместре беременности и редукцией экспрессии VEGF в плаценте. Высокий ИМТ начиная со II степени ожирения может рассматриваться как фактор риска развития плацентарной недостаточности.*

Ключевые слова: *ожирение, адипонектин, оментин, плацента, фактор роста эндотелия сосудов, иммуногистохимия, иммуноферментный анализ.*

Вклад авторов: Даценко Н.С. – ведение пациенток, иммуноферментный анализ; Волчек А.В. – ведение пациенток, статистическая обработка результатов; Якимова А.В. – автор идеи исследования, редактирование текста; Поздняков И.М. – консультирование пациенток; Агеева Т.А. – анализ структурных изменений плацент, постановка иммуногистохимической реакции; Маринкин И.О. – редактирование текста; Айдагулова С.В. – написание статьи, интерпретация результатов.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Работа проведена без дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
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: Даценко Н.С., Волчек А.В., Якимова А.В., Поздняков И.М., Агеева Т.А., Маринкин И.О., Айдагулова С.В. Особенности формирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с высоким индексом массы тела без гестационного диабета. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 68-75
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.68-75

N.S. DATSENKO, A.V. VOLCHEK, A.V. YAKIMOVA, I.M. POZDNYAKOV,
T.A. AGEEVA, I.O. MARINKIN, S.V. AIDAGULOVA

PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH HIGH BODY MASS INDEX AND WITHOUT GESTATIONAL DIABETES

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Objective: *To investigate blood levels of two adipokines in the first trimester and expression of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) in the third trimester in women with a high body mass index (BMI) and without gestational diabetes.*

Materials and methods: *The prospective observational study included 70 patients with grade I–III obesity (24, 24, and 22 women, respectively) who gave birth at full term to newborns with an Apgar score of 7–8. The control group consisted of 22 postpartum women with a normal BMI. Blood adiponectin and omentin were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before nine weeks of gestation. The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was examined in 24 placenta samples.*

Results: *At the gestational age of 8–9 weeks, blood adiponectin level in women with grade I-III obesity was statistically significantly lower than in the controls. Omentin levels in the control group and those with grade I obesity did not differ and exceeded those with grade II and III obesity. There was a moderate negative correlation between the BMI of women of all groups and the blood omentin levels (r_s=-0.565, p<0.0001). The IHCA showed that the total VEGF expression in terminal villi and capillaries of the fetal placentae in obesity is reduced compared to the control group. In a pairwise comparison of groups with high BMI, the highest VEGF expression was found in obesity grade I relative to grades II and III, which did not differ from each other.*

Conclusion: *In the first trimester of pregnancy, maternal pregravid obesity is associated with decreased adiponectin and omentin concentrations and placental VEGF expression. A high BMI, starting with II grade obesity, can be considered a risk factor for placental insufficiency.*

Keywords: *obesity, adiponectin, omentin, placenta, vascular endothelial growth factor, immunohistochemistry, enzyme immunoassay.*

Authors' contributions: Datsenko N.S. – patient management, enzyme immunoassay; Volchek A.V. – patient management, statistical analysis; Yakimova A.V. – conception of the study, manuscript editing; Pozdnyakov I.M. – patient counseling; Ageeva T.A. – analysis of the placenta structural changes, immunohistochemical analysis; Marinkin I.O. – manuscript editing; Aydagulova S.V. – manuscript preparation, interpreting the results.
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: Datsenko N.S., Volchek A.V., Yakimova A.V., Pozdnyakov I.M., Ageeva T.A., Marinkin I.O., Aidagulova S.V. Placental insufficiency in pregnant women with high body mass index and without gestational diabetes. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 68-75 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.68-75

Увеличение количества женщин репродуктивного возраста с резко возросшим уровнем доли жировой ткани в массе тела стало представлять собой глобальную медицинскую и социальную проблему [1]. Ожирение во время беременности связано с рядом серьезных неблагоприятных акушерских исходов, включая гестационный диабет, преэклампсию и задержку роста плода [2, 3].

Плаценты женщин с ожирением характеризуются изменением ряда функций из-за проявлений воспаления и окислительного стресса [4, 5]. В плаценте и других органах нормальный ангиогенез регулируют многие факторы, среди которых фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]. По данным сравнительного иммуногистохимического (ИГХ) изучения плаценты беременных с гестационным и сахарным диабетом 1-го типа, установлено повышение уровня экспрессии VEGF и его рецепторов (VEGFR-1, -2, -3) в терминальных и стволовых ворсинах плаценты, выраженное в большей степени при сахарном диабете 1-го типа [7]. Согласно [8], при развитии и нарастании тяжести преэклампсии методом ИФА были выявлены гестационный эндотелиоз и статистически значимое снижение VEGF в сыворотке крови пациенток.

Адипокины – группа сигнальных молекул, продуцируемых клетками жировой ткани, а также плацентой (например, оментин), которые с позитивным эффектом принимают участие в метаболических процессах и в организации плацентарного барьера. У родильниц с ожирением в терминальных ворсинах плаценты была изучена экспрессия лептина и адипонектина наряду с анализом метилирования ДНК [9]; авторами показано, что ожирение у беременных сопровождалось снижением содержания лептина и адипонектина в терминальных ворсинах плаценты и утратой необходимого полезного влияния данных адипокинов на развитие внезародышевого органа; кроме того, выявлены неблагоприятные эпигенетические изменения в системах лептина и адипонектина.

При сравнении 96 беременных женщин с гестационным диабетом и 96 – без патологии не было выявлено статистически значимых различий по содержанию в крови оментина-1; однако были установлены значительно более низкие уровни оментина-1 у потомков матерей с гестационным диабетом, что увеличивало риск развития инсулинорезистентности в более позднем возрасте [10].

Материнский адипонектин может быть важным предиктором роста и массы тела плода при рождении независимо от ИМТ и резистентности к инсулину [11]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффектов метформина с 12–18 недель беременности до родов у не страдающих диабетом беременных женщин с ИМТ более 35 кг/м^2 сообщалось, что метформин не оказывал значительного влияния на центиль массы тела при рождении, что было основным исходом и не снижало риск гестационного диабета [12].

В целом относительно роли адипокинов в нарушении репродуктивной функции у женщин с ожирением имеются «противоречивые и неоднознач-

ные результаты, что приводит к необходимости проведения дальнейших исследований» [13].

Цель работы: у женщин с высоким ИМТ без сахарного диабета изучить содержание адипокинов в сыворотке крови в I триместре беременности и экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плаценте в III триместре.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное описательное одномоментное исследование 70 беременных женщин с ожирением (ИМТ до беременности более 30 кг/м²), родоразрешенных в сроке 37–41 недель живым плодом без асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Первую (1-ю) группу составили 24 женщины в возрасте 30,3 (0,5) года с ожирением I степени: ИМТ 31,88 (1,40), 2-ю – 24 женщины 30,0 (0,9) года с ожирением II степени: ИМТ 36,60 (1,07) и 3-ю – 22 женщины 33,5 (0,8) года с ожирением III степени: ИМТ 42,20 (1,90). Контрольная группа – 22 женщины 28,5 (0,7) года с нормальным ИМТ – 21,0 (1,88). Во всех четырех группах преобладали повторнородящие женщины. Критерии исключения: женщины с хронической артериальной гипертензией, гестационным диабетом, преэклампсией и иной сосудистой экстрагенитальной патологией. Пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, 2008). Исследование одобрено этическим комитетом НГМУ (протокол № 1 от 24.06.2019).

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Для исследования содержания адипокинов (адипонектина и оментина) в сроке беременности 8–9 недель из локтевой вены натощак забирали 10 мл крови в сухую пробирку и центрифугировали при 1500 rpm в течение 10 мин. Супернатант замораживали при -70°С в пластиковых пробирках. Исследования выполняли с помощью коммерческих тест-систем Human Adiponectin ELISA и The Ray Bio Omentin Enzyme Immunoassay EIA (Германия) по инструкциям производителей. Результаты ИФА регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм. Для определения концентрации каждого из адипокинов в анализируемых образцах строили калибровочные графики по «средним» показателям оптической плотности каждого стандартного раствора.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование

Изучали экспрессию VEGF на парафиновых срезах в плаценте у 6 случайно выбранных женщин каждой из 4 групп с помощью готовых к использованию кроличьих моноклональных антител (кат. № RM-9128-R7). Использовали набор UltraVision Quanto Detection System HRP (ThermoScientific) с диаминобензидином (DAB); ядра клеток докрашивали гематоксилином. Продукты ИГХ-реакции изучали в 15 полях зрения (т.е. 90 на группу) с максимально плотной локализацией ворсин с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 и программой анализа изображения Zen blue (C. Zeiss) при увеличении 400, отдельно акцентируя внимание на суммарной экспрессии ($VEGF_{СУММ}$), в синцитиотрофобласте ($VEGF_{СТБ}$) и капиллярах плода ($VEGF_{КАП\ ПЛОДА}$), которые выражали в мкм².

Статистический анализ

Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента (критический уровень значимости $p< 0,05$), используя программное обеспечение Microsoft Excel 2019 и MedCalc Statistical Software, version 18.9.1 (http://www.medcalc.org; 2018), с учетом нормального распределения данных (проверка осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка). Для оценки корреляции между экспрессией VEGF в структурных компартментах плаценты и адипокинов в крови с ИМТ использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (критерий Шапиро–Уилка для ИМТ: W=0,94; $p<0,001$). Количественные данные приведены в виде M (SD). Категориальные данные сравнивали с использованием критерия χ^2. В случае множественных межгрупповых сравнений применяли поправку Бонферрони (критический уровень значимости для данного исследования – 0,008).

Результаты и обсуждение

У женщин с ожирением M (SD) индекса массы тела (ИМТ) составила в 1-й группе 31,51 (1,13) кг/м², во 2-й – 36,70 (1,27) и в 3-й – 41,86 (1,89), что статистически значимо превышало показатель контрольной группы 20,90 (1,93) и отличалось при попарном сравнении групп с ожирением между собой ($p<0,0001$).

Содержание адипонектина в крови (в сроке беременности 8–9 недель) женщин контрольной группы составило 41,17 (20,86) мкг/мл, что статистически значимо превышало показатели каждой из групп с ожирением: 1-й группы (26,66 (13,90) мкг/мл, p=0,003), 2-й (26,93 (16,55) мкг/мл, p=0,003) и 3-й (17,41 (9,82) мкг/мл, $p<0,0001$). При попарном сравнении показатели 1-й группы превышали показатели 3-й (p=0,02) и 2-й группы – 3-й (p=0,03), однако 1-я и 2-я группы практически не различались между собой (p=0,95) (рис. 1).

С целью выявления закономерности между содержанием адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и ИМТ был проведен корреляционный анализ. Статистически значимые результаты получены только у женщин 2-й и 3-й групп – с ожирением II и III степени (рис. 2): с нарастанием ИМТ содержание адипонектина снижалось. Коэффициент корреляции Спирмена r_s=-0,46, p=0,003, 95% ДИ (-0,678;-0,171).

Содержание еще одного адипокина – оментина – в крови (на сроке 8–9 недель) женщин контрольной

группы составило 346,49 (78,26) мкг/мл и статистически значимо не отличалось от 1-й группы (308,72 (110,88) мкг/мл, p=0,08), при этом средние значения и контрольной, и 1-й групп превышали показатели групп с ожирением: 2-й группы (179,63 (88,25), p<0,0001 при обоих сравнениях) и 3-й группы (191,16 (90,26) мкг/мл, p<0,0001 и p=0,0006, соответственно). При этом содержание оментина в крови женщин с ожирением II и III степени практически не отличалось, p=0,67 (рис. 3).

Выявлена умеренная отрицательная корреляция между ИМТ женщин всех 4 групп и содержанием оментина: r_s=-0,565, p<0,0001 (рис. 4).

Анализ акушерских клинических показателей (таблица) выявил статистически значимые различия по массе плацент с постепенным уменьшением от контрольной группы до 3-й группы (беременные с самым высоким ИМТ).

В контрольной группе (табл.) отсутствовали клинические проявления хронической плацентарной недостаточности – задержка внутриутробного роста (ЗВУР) и хроническая гипоксия плода (ХГ). При этом по числу случаев ЗВУР во 2-й группе выявлены статистически значимые отличия с контрольной группой (p<0,05); кроме того, по показателю ХГ 2-я и 3-я группы отличались от контрольной (p<0,01).

У родильниц с ожирением при гистологическом исследовании образцов плаценты выявлены

Рис. 1. Содержание адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель). 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3 группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

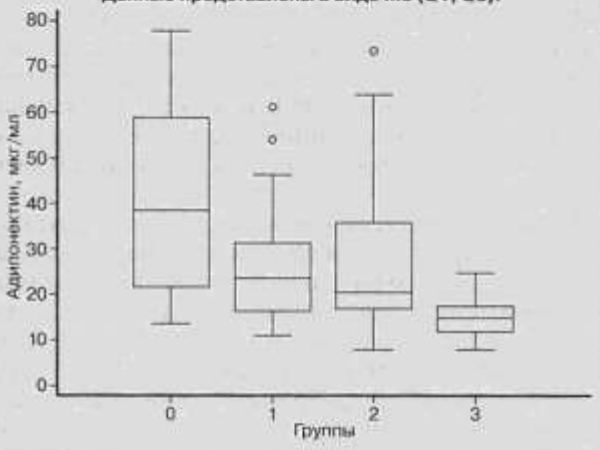


Рис. 2. Корреляционный анализ между содержанием адипонектина в крови (на сроке 8–9 недель) и индексом массы тела (ИМТ) у женщин 2-й и 3-й групп – с ожирением II и III степени соответственно. Коэффициент корреляции Спирмена r_s = -0,46; p=0,003; ДИ [-0,678; -0,171]

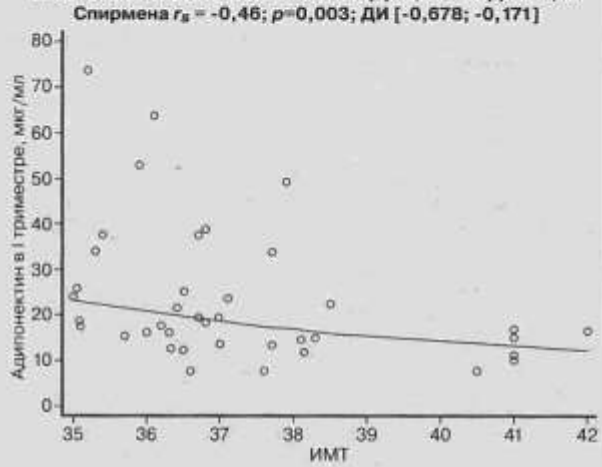


Рис. 3. Содержание оментина в крови (на сроке беременности 8–9 недель). 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3 группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

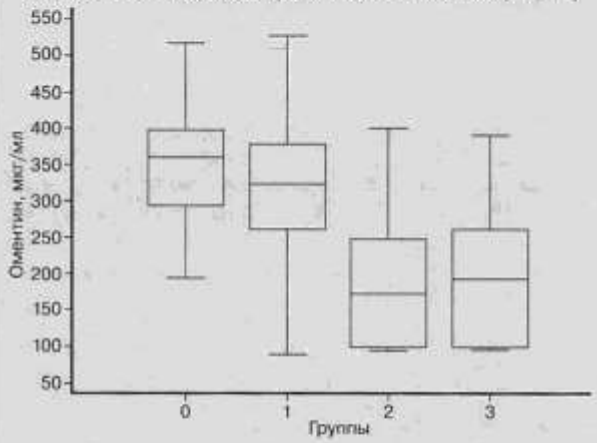


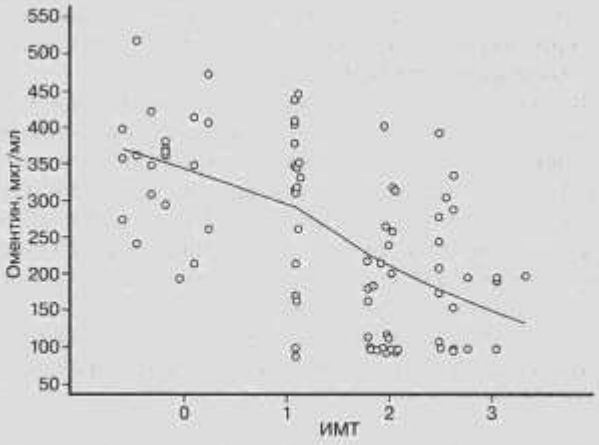
Таблица. Акушерские клинические показатели, M(SD)

Показатели	Контрольная группа, n=22	Родильницы с ожирением I–III степени		
		1-я группа, n=24	2-я группа, n=24	3-я группа, n=22
Масса плаценты, г	620 (12)	495 (11)*	457 (13)*	410 (11)*
Толщина плаценты, см	2,8 (0,2)	2,5 (0,2)	2,5 (0,3)	2,3 (0,2)
Плацентарно-плодовый коэффициент	0,19 (0,03)	0,17 (0,03)	0,16 (0,03)	0,16 (0,03)
Масса новорожденных, г	3365,5 (65,9)	3369,3 (88,9)	3245,7 (123,9)	3267,8 (98,3)
Задержка внутриутробного роста, N (%)	0	1 (4%)	6 (25%)*	3 (14%)
Хроническая гипоксия плода, N (%)	0	4 (17%)	7 (29%)**	6 (27%)**

Примечание. * – p < 0,001; ** – p < 0,001 по сравнению с контрольной группой. Критический уровень значимости с учетом поправки Бонферрони – p=0,008.

инволютивно-дистрофические изменения ворсин различной степени выраженности в сочетании с компенсаторно-приспособительными реакциями: развитыми синцитио-капиллярными мембранами, полнокровием сосудов, большим количеством хориальных симпластов, что можно расценивать как проявления клеточного типа адаптации [14].

Рис. 4. Умеренная отрицательная корреляция между содержанием оментина в крови на сроке 8–9 недель беременности и ИМТ женщин всех 4 групп (ранговый коэффициент корреляции Спирмена r_s=- 0,565; p<0,0001)



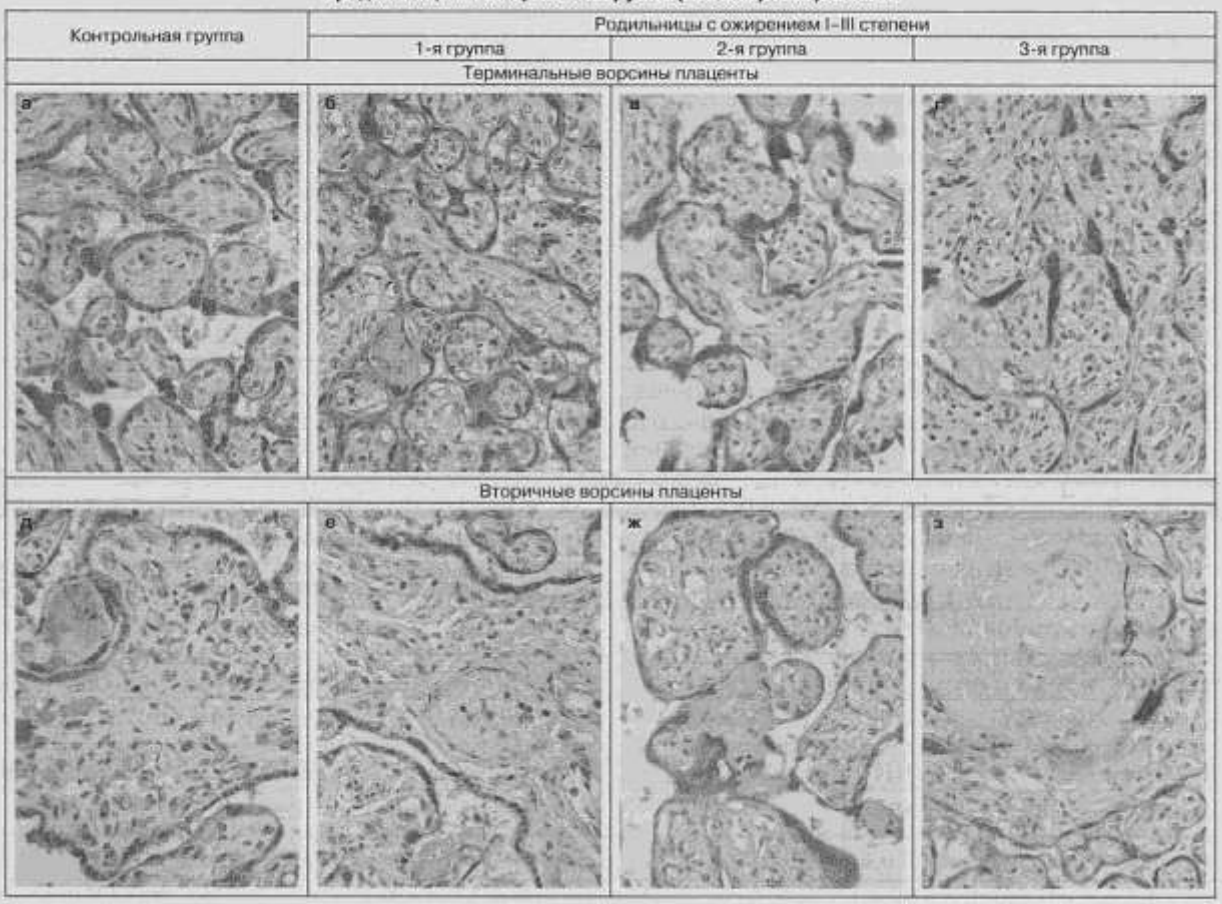
Наряду с этим при морфометрическом исследовании увеличение ИМТ сопровождалось прогрессирующим снижением численной плотности капилляров в терминальных ворсинах плацент: в 1-й группе – в 2 раза, во 2-й группе – в 2,2 раза, в 3-й группе – в 2,5 раза по сравнению с показателем контрольной группы [15], что свидетельствует о редукции васкулогенеза.

При ИГХ-исследовании образцов плацент на сроке 37–41 недель отмечено варьирование экспрессии VEGF в терминальных и вторичных ворсинах с уменьшением DAB-позитивного окрашивания при прогрессировании ожирения, в т.ч. за счет большей выраженности атрофии и фиброза (рис. 5).

Изучение экспрессии VEGF в плаценте родильниц при помощи автоматического анализа изображения (рис. 6) выявило статистически значимое (p<0,0001) уменьшение площади DAB-позитивных зон у женщин с ожирением (508809 (228264) мкм^2 в 1-й группе, 368556 (225529) мкм^2 во 2-й и 349441 (148609) мкм^2 в 3-й группе) по сравнению с контрольной группой (864662 (230605) мкм^2), при этом 2-я и 3-я группы не различались между собой (p=0,46), имея меньшие показатели по сравнению с 1-й группой (p<0,0001).

При выделении зон плодовых капилляров и автоматической оценке в них площади экспрессии

Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGF в плаценте родильниц с ожирением I, II и III степени по сравнению с родильницами контрольной группы (без ожирения). Ув. 400



VEGF получены результаты, аналогичные особенностям суммарной экспрессии в 4 группах (рис. 7). Так, по сравнению с контрольной группой (311 810 (107 857) мкм²) выявлено статистически значимое (p<0,0001) уменьшение площади DAB-позитивных зон у родильниц с ожирением (114 607 (58 286) мкм² в 1-й группе, 56906 (41221) мкм² во 2-й и 51 531 (45571) мкм² в 3-й группе), при этом 2-я и 3-я группы не имели различий между собой (p=0,50), но были меньше по сравнению с 1-й группой (p<0,0001).

Поскольку VEGF интенсивно экспрессировался в синцитиотрофобласте (рис. 5), были отдельно проанализированы закономерности его экспрессии, полученные при вычитании показателей каждого поля зрения:($VEGF_{СТБ}$=$VEGF_{СУММ}$ – $VEGF_{КАП\ ПЛОДА}$). $VEGF_{СТБ}$ в контрольной группе (552 853 (208 553 мкм²) статистически значимо (p<0,0001) превосходил показатели каждой из групп родильниц с ожирением: 1-й группы (394 203 (200 193), 2-й (311 649 (193 567) и 3-й группы (297 910 (134 180) мкм². При этом при этом 2-я и 3-я группы не имели различий между собой (p=0,54), но были меньше по сравнению с 1-й группой (p<0,001). Полностью аналогичные закономерности выявлены при изучении соотношения $VEGF_{КАП\ ПЛОДА}$ / $VEGF_{СУММ}$.

В результате проведенного исследования также удалось установить умеренную отрицательную корреляцию во 2-й и 3-й группах с ожирением между ИТМ и экспрессией VEGF в капиллярах плода терминальных ворсин плаценты: r_s=-0,67, p<0,0001, 95% ДИ (-0,786; -0,509) (рис. 8).

Ожирение II и III степени у беременных женщин способствует развитию плацентарной недостаточности, о чем свидетельствуют выявленные нами структурные изменения терминальных ворсин и фиброзные изменения вторичных ворсин по сравнению с контрольной группой и ожирением I степени (рис. 5). Ожирение беременной женщины без коморбидной патологии может быть причиной плацентарной недостаточности, поскольку в начале беременности прегравидарное ожирение способствует формированию системного воспаления на протяжении всей беременности со снижением общей «антиоксидантной емкости», не сопровождающейся при этом окислительным повреждением плаценты [16]. Высокие адаптационные возможности данного внезародышевого органа продемонстрированы при различных патологических процессах [17, 18].

По-видимому, в тех случаях, когда ожирение – единственное фоновое заболевание беременной, даже значительное снижение экспрессии VEGF в ворсинах плаценты не всегда приводит к плацентарной недостаточности, о чем свидетельствуют клинические данные (табл.).

Ранее показано, что экспрессия VEGF возрастала в плаценте женщин с гестационным диабетом и сахарным диабетом I типа, что расценивалось как компенсаторная реакция [7] в условиях гипоксии. VEGF в норме высоко экспрессирован в плаценте;

Рис. 6. Суммарная экспрессия VEGF в терминальных ворсинах плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения: 0 – контрольная группа, 1, 2 и 3 группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

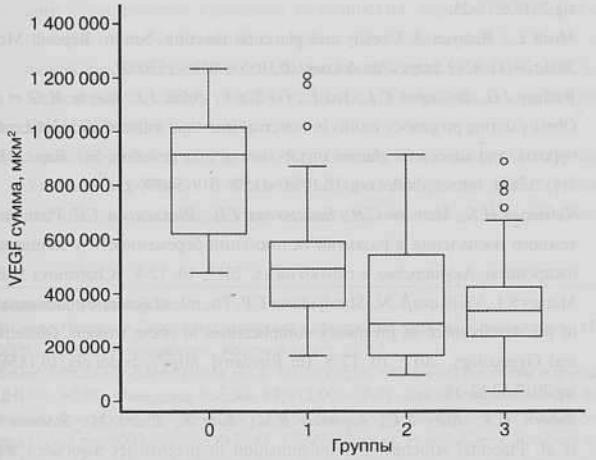


Рис. 7. Экспрессия VEGF в плодовых капиллярах терминальных ворсин плаценты родильниц по данным автоматического анализа изображения: 0 – контрольная группа; 1, 2 и 3 группы – женщины с ожирением I, II и III степени соответственно. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

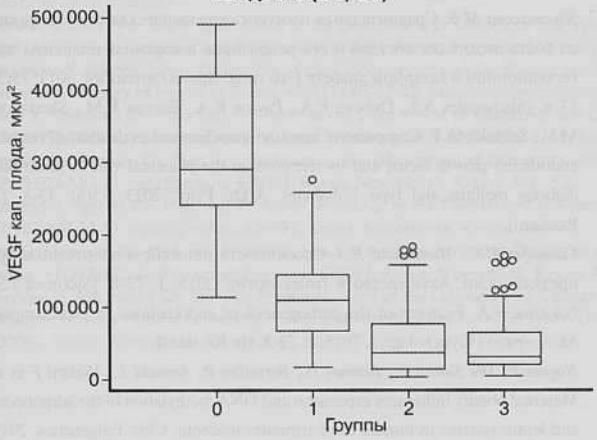
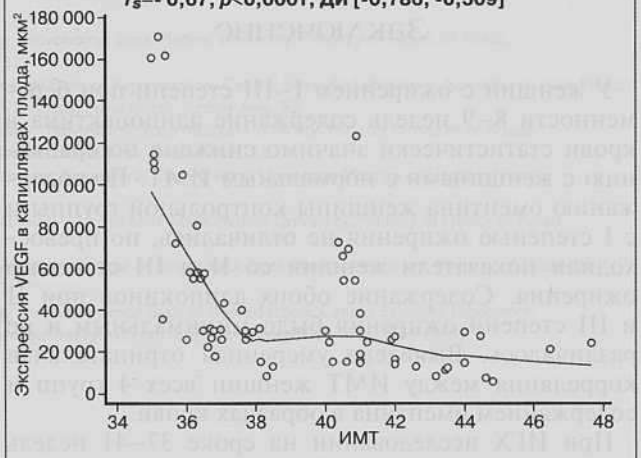


Рис. 8. Умеренная отрицательная корреляция ожирения II и III степени (по ИМТ) и экспрессии VEGF в капиллярах плода терминальных ворсин плаценты: ранговый коэффициент корреляции Спирмена r_s=- 0,67; p<0,0001; ДИ [-0,786; -0,509]



как и в других тканях, данный фактор роста стимулирует рост, выживание и пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Механизм действия VEGF достаточно хорошо известен: в условиях гипоксии/ишемии ткани повышается продукция транскрипционного фактора HIF, который стимулирует высвобождение VEGF-A. Циркулирующий VEGF-A затем связывается с рецепторами VEGF на эндотелиальных клетках, активируя тирозинкиназу и молекулярные механизмы ангиогенеза. Наряду с этим, VEGF-A является вазодилататором (опосредованно, через повышение синтеза оксида азота) [19].

У женщин с артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми родильницами при исследовании экспрессии VEGF в капиллярах плода и других компартментах плаценты статистически значимые различия не выявлены, при этом у женщин с артериальной гипертензией увеличена экспрессия VEGF в синцитиотрофобласте, так же как и количество синцитиальных узелков, что предложено рассматривать как маркер артериальной гипертензии у родильниц [14].

Полученные нами результаты – синхронное снижение экспрессии VEGF при нарастании степени ожирения беременных женщин, возможно, свидетельствует об изменении типа компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, подавлении сосудистого типа адаптации (который считается наиболее эффективным) [20] с заменой его клеточным типом.

Таким образом, у беременных женщин с прегравидарным ожирением I–III степени без гестационного диабета выявлено позитивное влияние двух адипокинов сыворотки крови, оцениваемое с помощью ИФА в I триместре беременности: чем выше содержание адипонектина и оментина в I триместре, тем меньше клинически выражена некомпенсированная плацентарная недостаточность и экспрессия VEGF в терминальных ворсинах плаценты при срочных родах.

Согласно результатам нашего исследования, снижение содержания некоторых адипокинов в сыворотке крови в I триместре беременности, характерное для беременных женщин со II и III степенями ожирения, может служить предиктором снижения экспрессии VEGF в III триместре беременности у женщин с прегравидарным ожирением.

Заключение

У женщин с ожирением I–III степени при беременности 8–9 недель содержание адипонектина в крови статистически значимо снижено по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ. По содержанию оментина женщины контрольной группы и с I степенью ожирения не отличались, но превосходили показатели женщин со II и III степенью ожирения. Содержание обоих адипокинов при II и III степени ожирения было минимальным и не различалось. Выявлена умеренная отрицательная корреляция между ИМТ женщин всех 4 групп и содержанием оментина в образцах крови.

При ИГХ исследовании на сроке 37–41 недель суммарная экспрессия VEGF в терминальных ворсинах плаценты и экспрессия в капиллярах плода у родильниц с ожирением была статистически значимо редуцирована по сравнению с показателями контрольной группы. При попарном сравнении в группах с высоким ИМТ наибольшая экспрессия VEGF установлена при ожирении I степени по сравнению со II и III, не различающимися между собой.

Таким образом, при сравнении женщин с прегравидарным ожирением различной степени выявлено, что снижение содержания адипонектина и оментина в I триместре беременности сопровождается редукцией экспрессии VEGF в плаценте в III триместре. Поэтому высокий ИМТ, начиная со II степени ожирения, даже без гестационного диабета, может рассматриваться как фактор риска развития плацентарной недостаточности.

Литература/References

1. *Аганезова Н.В., Аганезов С.С.* Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 18-25. [Aganezova N.V., Aganezov S.S. Obesity and reproductive health of woman. Obstetrics and Gynecology. 2016; 6: 18-25. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.18-25.
2. *Myatt L., Maloyan A.* Obesity and placental function. Semin. Reprod. Med. 2016; 34(1): 42-9. https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1570027.
3. *Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E., Fei Xia Y., Petrik J.J., Surette M.G.* et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. Sci. Rep. 2019; 9(1): 17621. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-54098-x.
4. *Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П.* Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 2017; 10: 12-8. [Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. The role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. Obstetrics and Gynecology. 2017; 10: 12-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.12-18.
5. *Roberts K.A., Riley S.C., Reynolds R.M., Barr S., Evans M., Statham A.* et al. Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. Placenta. 2011; 32(3): 247-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.12.023.
6. *Pietro L., Daher S., Rudge M.V.C., Calderon I.M.P., Damasceno D.C., Sinzato Y.K.* et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. Placenta. 2010; 31(9): 770-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.07.003.
7. *Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Есаян Р.М., Сухих Г.Т., Шестакова М.В.* Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа. Архив патологии. 2013; 75(5): 13-8. [Shchegolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Esayan R.M., Shestakova M.V., Sukhikh G.T. Comparative immunohistochemical evaluation of vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi in gestational diabetes mellitus and type 1 diabetes. Arkh. Patol. 2013; 75(5): 13-8. (in Russian)].
8. *Сидорова И.С., Никитина Н.А.* Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 1: 72-8. [Sidorova I.S., Nikitina N.A. Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. Akusherstvo i Gynekologiya. 2015; 1: 72-8. (in Russian)].
9. *Nogues P., Dos Santos E., Jammes H., Berveiller P., Arnould L., Vialard F.* et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. Clin. Epigenetics. 2019; 11(1): 20. https://dx.doi.org/10.1186/s13148-019-0612-6.

10. *Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V., Perrea D.N., Daskalakis G.* Serum levels of adipokines in gestational diabetes: a systematic review. J. Endocrinol. Invest. 2019; 42(6): 621-31. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0973-2.
11. *Lekva T., Roland M.C.P., Michelsen A.E., Friis C.M., Aukrust P., Bollerslev J.* et al. Large reduction in adiponectin during pregnancy is associated with large-for-gestational-age newborns. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102(7): 2552-9. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00289.
12. *Balani J., Hyer S., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H., Johnson A.* et al. Association between insulin resistance and preeclampsia in obese non-diabetic women receiving metformin. Obstet. Med. 2017; 10(4): 170-3. https://dx.doi.org/10.1177/1753495X17725465.
13. *Ведзижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Гитель Е.П., Васильева И.В.* К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 18-24. [Vedzizheva E.R., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B., Gitel' E.P., Vasil'eva I.V. On the pathogenesis of reproductive disorders in obese women. Obstetrics and Gynecology. 2017; 6: 18-24. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.18-24.
14. *Azliana A.F., Zainul-Rashid M.R., Chandramaya S.F., Farouk W.I., Nurwardah A., Wong Y.P.* et al. Vascular endothelial growth factor expression in placenta of hypertensive disorder in pregnancy. Indian J. Pathol. Microbiol. 2017; 60(4): 515-20. https://dx.doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_376_16.
15. *Даценко Н.С., Никитенко Е.В., Агеева Т.А., Якимова А.В.* Клинико-морфологические проявления плацентарной недостаточности у женщин с ожирением. Уральский медицинский журнал. 2020; 3: 48-51. [Datsenko N.S., Nikitenko E.V., Ageeva T.A., Yakimova A.V. Clinical and morphological manifestations of placental insufficiency in obese women. Ural Medical Journal. 2020; 3: 48-51. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25694/URMJ.2020.03.12.
16. *Santos-Rosendo C., Bugatto F., González-Domínguez A., Lechuga-Sancho A.M., Visiedo F.* Placental adaptive changes to protect function and decrease oxidative damage in metabolically healthy maternal obesity. Antioxidants (Basel). 2020; 9(9): 794. https://dx.doi.org/10.3390/antiox9090794.
17. *Айдагулова С.В., Жорник Т.М., Непомнящих Д.Л., Маринкин И.О., Виноградова Е.В., Нохрина Ж.В.* Ультраструктурные модификации эндотелия при плацентарной недостаточности и микроангиопатиях. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147(5): 583-8. [Aidagulova S.V., Zhornik T.M., Nepomnyashchikh D.L., Marinkin I.O., Vinogradova E.V., Nokhrina Zh.V. Ultrastructural modifications of the endothelium in placental insufficiency and microangiopathies. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009; 147(5): 650-4. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.1007/s10517-009-0590-3.
18. *Илизарова Н.А., Жорник Т.М., Маринкин И.О., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л.* Патоморфологическое исследование ворсин при плацентарной недостаточности инфекционного генеза. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009; 29(5): 92-6. [Ilizarova N.A., Zhornik T.M., Marinkin I.O., Aidagulova S.V., Nepomnyashchikh D.L. Pathomorphological investigation of placental villi in the placental insufficiency of infectious genesis. Bulletin of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2009; 29(5): 92-6. (in Russian)].
19. *Ribatti D.* The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. Br. J. Haematol. 2005; 128(3): 303-9. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05291.
20. *Якимова А.В., Шкурупий В.А., Маринкин И.О.* Морфологические изменения плаценты человека при туберкулезе легких. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014; 34(2): 34-8. [Yakimova A.V., Shkurupiy V.A., Marinkin I.O. Morphological changes in placenta of lung tuberculosis mothers. Bulletin of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 34(2): 34-8. (in Russian)].

Поступила 17.05.2021
Принята в печать 31.05.2021
Received 17.05.2021
Accepted 31.05.2021

Сведения об авторах:
Даценко Наталья Сергеевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, НГМУ Минздрава России, +7(913)918-94-40, datsenko.natasha@mail.ru, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.
Волчек Александр Викторович, м.н.с. лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), НГМУ Минздрава России, +7(913)003-17-22, alexander@volcheck.ru, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.
Якимова Анна Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГМУ Минздрава России, +7(952)927-52-26, yakimova@ngmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-6590-8149, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.
Поздняков Иван Михайлович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГМУ Минздрава России, +7(383)267-93-11, ngpc@nso.ru, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.
Агеева Татьяна Августовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, НГМУ Минздрава России, +7(903)937-50-51, ageta@mail.ru, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.
Маринкин Игорь Олегович, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор НГМУ Минздрава России, +7(383)222-32-04, rector@ngmu.ru, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.
Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ, НГМУ Минздрава России, +7(913)909-22-51, s.aydagulova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7124-1969, 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52.

Authors' information:
Natalya S. Datsenko, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)918-94-40, datsenko.natasha@mail.ru, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
Alexander V. Volchek, Junior Researcher at the Laboratory of Cellular Biology and Fundamental Basis of Reproduction, Central Scientific Laboratory, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)003-17-22, alexander@volcheck.ru, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
Anna V. Yakimova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(952)927-52-26, yakimova@ngmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-6590-8149, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
Ivan M. Pozdnyakov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(383)267-93-11, ngpc@nso.ru, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
Tatyana A. Ageeva, Dr. Med. Sci., Professor, Professor at the Department of Anatomic Pathology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(903)937-50-51, ageta@mail.ru, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
Igor O. Marinkin, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector of Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(383)222-32-04, rector@ngmu.ru, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
Svetlana V. Aidagulova, Dr. Bio. Sci., Professor, Head of the Laboratory of Cellular Biology and Fundamental Basis of Reproduction, Central Scientific Laboratory, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)909-22-51, s.aydagulova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7124-1969, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.

С.В. БАРИНОВ[1], О.В. ЛАЗАРЕВА[1], И.В. МЕДЯННИКОВА[1], Ю.И. ТИРСКАЯ[1], Т.В. КАДЦЫНА[1], Н.Н. ЛЕОНТЬЕВА[3], Л.Л. ШКАБАРНЯ[1,2], Ю.И. ЧУЛОВСКИЙ[1], М.Н. ГРИЦЮК[2]

К ВОПРОСУ О ВЫПОЛНЕНИИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ ЭНДОМЕТРИТЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия
[2]Перинатальный центр БУЗ «Областная клиническая больница», Омск, Россия
[3]Центр новых химических технологий ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (Омский филиал), Омск, Россия

Цель: *Представить опыт лечения родильниц с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва на матке после операции кесарева сечения на основе применения комплексного подхода.*

Материалы и методы: *Проведено ретроспективное исследование 23 историй болезни родильниц, к которым применялся комплексный подход, включающий релапаротомию, иссечение некротически-измененных тканей рубца, наложение вторичных швов с последующей антибактериальной терапией в сочетании с внутриматочным введением формованного углеродного сорбента «ВНИИТУ-1 ПВП».*

Результаты: *С 2016 г. нами внедрен комплексный подход для лечения послеродового эндометрита, при использовании которого уменьшилось число гистерэктомий в сравнении с 2009–2015 гг. (ОШ 2,568; 95% ДИ 1,19–5,5). Эндометрит диагностирован у родильниц на 9,79 (6,86) сутки. У всех женщин отмечалось повышение содержания лейкоцитов до $25,1\times10^9$/л, уровня С-реактивного белка до 122 мг/л, у 78,3% обследуемых – сдвиг лейкоцитарной формулы до 25% палочкоядерных нейтрофилов. Среди микрофлоры преобладали Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium. На фоне проведенной комплексной терапии к 5-м суткам лечения отмечалось статистически значимое снижение лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, С-реактивного белка ($p<0,0001$). При дальнейшем наблюдении 5/23 (21,7%) женщин имели полноценный рубец, повторно самостоятельно забеременели и выносили беременность.*

Заключение: *Применение комплексного подхода позволило в 2 раза снизить процент гистерэктомий и способствовало формированию полноценного рубца.*

Ключевые слова: *послеродовый эндометрит, кесарево сечение, органосохраняющая операция, несостоятельность шва, формованный углеродный сорбент.*

Вклад авторов: Баринов С.В., Лазарева О.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных; Лазарева О.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабарня Л.Л., Грицюк М.Н. – сбор и обработка материала; Лазарева О.В., Кадцына Т.В. – написание текста; Баринов С.В., Чуловский Ю.И., Тирская Ю.И. – 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.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Баринов С.В., Лазарева О.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабарня Л.Л., Чуловский Ю.И., Грицюк М.Н. К вопросу о выполнении органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите после операции кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 76-84
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.76-84

S.V. BARINOV[1], O.V. LAZAREVA[1], I.V. MEDYANNIKOVA[1], YU.I. TIRSKAYA[1], T.V. KADTSYNA[1], N.N. LEONT'EVA[3], L.L. SHKABARNYA[1,2], YU.I. CHULOVSKY[1], M.N. GRITSYUK[2]

ORGAN-SPARING SURGERY FOR POSTPARTUM ENDOMETRITIS AFTER CESAREAN SECTION

[1]Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia
[2]Perinatal Center, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
[3]Center of New Chemical Technologies, Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Omsk, Russia

Objective: *To present the experience of treating women who have given birth with postpartum endometritis and cesarean scar defect using a comprehensive approach.*
Materials and methods: *This was a retrospective study of 23 case histories of patients who have just given birth. A comprehensive approach was used in the treatment of the patients which included relaparotomy, a complete excision of necrotic scar tissue, secondary sutures followed by antibacterial therapy in combination with intrauterine injection of VNIITU-1 PVP molded carbon sorbent.*
Results: *The comprehensive approach to the treatment of patients with postpartum endometritis has been implemented since 2016. Its use has reduced the number of hysterectomies in comparison with the period 2009–2015 (OR 2.568; 95% CI: 1.19–5.5). Endometritis was diagnosed in the women on day 9.79 (6.86). All patients had an increase in the number of white blood cells to 25.1×109/L, the level of C-reactive protein to 122 mg/L; 78.3% of the patients had a change in the leukocyte formula to 25% of rod-shaped neutrophils. Such bacteria as Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis and Enterococcus faecium prevailed in the microflora. There was a statistically significant decrease in white blood cells, rod-shaped neutrophils, and C-reactive protein (p<0.0001) by the 5th day of administering the complex therapy.*
Conclusion: *The use of the comprehensive approach made it possible to reduce the percentage of hysterectomies twice and contributed to the formation of a complete scar.*

Keywords: *postpartum endometritis, cesarean section, organ-sparing surgery, scar defect, molded carbon sorbent.*
Authors' contributions: Barinov S.V., Lazareva O.V. – developing the concept and design of the study, statistical data processing; Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Tirskaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Leont'eva N.N., Shkabarnya L.L., Gritsyuk M.N. – collecting and analyzing the material; Lazareva O.V., Kadtsyna T.V. – writing the text; Barinov S.V., Chulovsky Yu.I., Tirskaya Yu.I. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article was prepared without sponsorship.
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: Barinov S.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Tirskaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Leont'eva N.N., Shkabarnya L.L., Chulovsky Yu.I., Gritsyuk M.N. Organ-sparing surgery for postpartum endometritis after cesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 10: 76-84 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.76-84

Гнойно-септические заболевания (ГСЗ) послеродового периода занимают 4-е место в структуре причин материнской смертности в течение последних 10 лет в мире вследствие высокой распространенности и отсутствия тенденции к снижению [1, 2]. Наряду с этим растет распространенность абдоминального родоразрешения, обусловленная перинатальной направленностью акушерства [3]. Как любое хирургическое вмешательство, кесарево сечение может сопровождаться различными осложнениями, среди которых превалируют воспалительные процессы. Несмотря на совершенствование техники операции, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, кесарево сечение остается сложной операцией и создает дополнительные риски для послеродовых послеоперационных осложнений [4, 5]. Частота эндометрита после самопроизвольных родов в среднем составляет 2–5%, после кесарева сечения – 10–30% [6, 7]. Формирование всех последующих гнойных осложнений в послеродовом периоде является следствием прогрессирующего эндометрита. Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается более тяжелым и длительным течением, сопровождается воспалительными изменениями шва на матке, приводящими к его несостоятельности, развитию перитонита и генерализации инфекции [4, 5, 8].

Цель исследования: представить опыт лечения родильниц с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва на матке после операции кесарева сечения на основе применения комплексного подхода.

Материалы и методы

Нами выполнен ретроспективный анализ историй болезни 23 родильниц после кесарева сечения в возрасте 25,8 (5,8) года, пролеченных в Омском

перинатальном центре Областной клинической больницы за период с 2016 по 2020 гг., к которым был применен комплексный подход для лечения послеродового эндометрита и несостоятельности шва, включающий релапаротомию, иссечение некротически-измененных тканей рубца в пределах здоровых тканей и наложение вторичных швов с последующей антибактериальной терапией в сочетании с внутриматочным введением формованного углеродного сорбента «ВНИИТУ-1 ПВП».

Проведен анализ акушерского-гинекологического анамнеза, особенностей родоразрешения, послеродового периода. Оценивались соматический статус, данные гинекологического осмотра, общеклинического, бактериологического исследований, трансвагинального и трансабдоминального ультразвукового исследований (УЗИ), гистероскопии.

Всем родильницам выполнено повторное оперативное вмешательство по поводу послеродового эндометрита и несостоятельности шва. Условия для проведения органосохраняющей операции: несостоятельность шва на фоне послеродового эндометрита с распространением воспалительного процесса не более чем на 2 см выше и ниже линии рубца, отсутствие генерализации процесса с развитием гнойно-некротического панметрита, разлитого перитонита. После релапаротомии, рассечения пузырно-маточной связки выполнялись низведение мочевого пузыря, удаление гнойного отделяемого. Далее иссекался измененный шов на матке в пределах здоровых тканей на 2 см выше и ниже линии рубца, накладывались вторичные отдельные викриловые швы (рис. 1). При гематомах послеоперационного шва проводилось их опорожнение, при параметрите и пельвиоперитоните – дренирование силиконовыми дренажами.

После релапаротомии родильницы получали антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия с учетом их фармакологических свойств и чувствительности микроорганизмов, согласованную с клиническим фармакологом. Местное лечение включало внутриматочное использование стерильного формованного углеродного сорбента «ВНИИТУ-1», модифицированного поливинилпирролидоном (ПВП) (регистрационное удостоверение № РЗН 2015/2967) (рис. 2), который вводился интраоперационно, далее проводилась его смена каждые 24 ч в течение 5 дней. Формованный углеродный сорбент представляет собой наноструктурированный мезопористый углеродный материал, модифицированный ПВП, выполняющий сорбцию патогенных микроорганизмов, токсинов и продуктов их распада [9, 10]. Лечение проводилось в соответствии с выпиской из протокола заседания

Рис. 1. Этапы оперативного вмешательства органосохраняющей операции при эндометрите после кесарева сечения и несостоятельности шва на матке: А – вид несостоятельности шва после кесарева сечения при эндометрите; Б – иссечение некротически измененного миометрия; В – наложение вторичных швов; Г – вид матки после проведенной органосохраняющей операции

Рис. 2. Формованный углеродный сорбент «ВНИИТУ-1 ПВП» (внешний вид) – углеродный аппликатор в виде цилиндра, длиной 40–45 мм, диаметром 4–5 мм

этического комитета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ №81 от 26.09.2016.

Статистический анализ

Математическая и статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для оценки эффективности комплексной терапии родильниц с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва была составлена таблица сопряженности, позволяющая установить отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Принадлежность выборок к нормальному распределению определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали расчет среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Значения численных данных, не являющиеся нормально распределенными, описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me [Q1;Q3]. Для оценки различий между зависимыми выборками использовали парный критерий Вилкоксона. С учетом поправки Бонферрони критическая величина уровня значимости (p) равна 0,017.

Результаты

За период с 2009 по 2020 гг. нами пролечены153 родильницы с послеродовым эндометритом после операции кесарева сечения (56 – с 2009 по 2015 гг., 97 – с 2016 по 2020 гг.). С 2009 по 2015 гг. у 19/56 (33,9%) пациенток с эндометритом, осложненным несостоятельностью послеоперационного шва, выполнена тотальная гистерэктомия. С 2016 г. нами внедрен комплексный подход к терапии послеродового эндометрита. С 2016 по 2020 гг. выполнено 16/97 (16,5%) органоуносящих операций. В 2016–2020 гг. при использовании комплексного подхода риск гистерэктомий был ниже в сравнении с 2009–2015 гг. (ОШ 2,568; 95% ДИ 1,19–5,5).

Все пациентки пролечены в гинекологическом отделении Омского перинатального центра Областной клинической больницы. Результаты акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 1. Время от начала половой жизни до первых родов составило 8,4 (2,6) года.

Все женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения: 8/23 (34,8%) – в плановом порядке, 15/23 (65,2%) родильниц оперированы по экстренным показаниям. Показания для плановой операции: у 4/8 (50%) женщин – рубец на матке после предыдущего кесарева сечения, у 2/8 (25%) – гипоксия плода во время беременности на фоне сопутствующей патологии, у 1/8 (12,5%) – дисфункция лонного сочленения, у 2/8 (25%) – преэклампсия средней степени тяжести. Показания для экстренной операции: у 6/15 (40%) пациенток – аномалии родовой деятельности в родах, у 5/15 (33,3%) – гипоксия плода в родах, у 4/15 (26,7%) – клинически узкий таз. У 3/23 (13,0%) женщин роды протекали на фоне хориоамнионита. Эндометрит диагностирован у родильниц на 9,79 (6,86) сутки. Все пациентки были переведены в гинекологическое отделение из акушерских стационаров.

Из клинических симптомов эндометрита у 19/23 (82,6%) родильниц имела место гипертермия, у 15/19 (78,9%) отмечалась фебрильная температура. Болевой симптом был у 17/23 (73,9%), гноевидные выделения из половых путей – у 15/23 (65,2%) пациенток. При бимануальном исследовании субинволюция матки диагностирована у 19/23 (82,6%) обследуемых.

В общеклиническом анализе крови повышение нейтрофильных лейкоцитов до $25,1 \times 10^9$/л выявлено у всех родильниц, у 18/23 (78,3%) отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы до 25% палочкоядерных нейтрофилов, у 19/23 (82,6%) – признаки анемии, у 11/23 (47,8%) – тромбоцитоз. В биохимическом анализе крови у всех женщин отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 122 мг/л, у 17/23 (73,9%) – гипопротеинемия, у 9/23 (39,1%) – повышение уровня фибриногена.

По данным УЗИ признаки субинволюции матки и гематометры выявлены у 15/23 (65,2%), гематома в области послеоперационного шва – у 4/23 (17,4%) женщин. Всем родильницам выполнена гистероскопия, по результатам которой определялось расширение полости матки, пристеночно – фибрин, участки некротической ткани, признаки гематометры.

Данные о микрофлоре, выявленной при бактериологическом исследовании отделяемого полости матки и раневого отделяемого у родильниц, представлены в таблице 2.

Пациенткам проводилась релапаротомия, во время которой обнаружены некроз и гнойное отделяемое области шва, инфильтрация с распространением в позадипузырную клетчатку, признаки эндомиометрита. Интраоперационно у 6/23 (26,1%) родильниц диагностированы гематомы послеопера-

ционного шва, у 2/23 (8,7%) – эндометрит осложнился параметритом, у 4/23 (17,4%) – пельвиоперитонитом.

По результатам гистологического исследования во всех случаях отмечались признаки метроэндометрита с наличием гнойно-некротического воспаления.

Нами проведено сравнение основных клинико-лабораторных показателей у родильниц с эндометритом и несостоятельностью шва на фоне комплексно проводимой терапии (табл. 3). Согласно таблице 3, на 2-е сутки лечения после проведения органосохраняющей операции отмечалось статистически значимое снижение палочкоядерных нейтрофилов ($p \leq 0{,}017$) в 1,5 раза. Однако статистически значимого снижения лейкоцитов, С-реактивного белка, показателей температуры тела не происходило, что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе. К 5-м суткам лечения отмечалось снижение лейкоцитов в 1,8 раза, палочкоядерных нейтрофилов – в 3,1 раза, С-реактивного белка – в 4,4 раза, что являлось статистически значимым в сравнении с показателями до операции ($p<0{,}0001$). На фоне проводимой терапии у всех родильниц к 5-м суткам лечения отмечалось улучшение клинической симптоматики, проявляющееся нормализацией температуры тела, исчезновением болевого симптома и гноевидных выделений из матки.

По данным УЗИ признаки гематометры ко 2-м суткам регистрировались у 6/23 (20,1%), к 5-м сут-

Таблица 1. Данные акушерско-гинекологического анамнеза обследуемых пациенток

Признак	Кол-во пациенток, *n* (%)
Первородящие	14/23 (60,9)
Частота встречаемости соматических заболеваний:	
- анемия	15/23 (65,2)
- хронический тонзиллит	5/23 (21,7)
- хронический гастрит	2/23 (8,7)
- хронический пиелонефрит	2/23 (8,7)
- сахарный диабет	1/23 (4,3)
- артериальная гипертензия	1/23 (4,3)
- ревматоидный полиартрит	1/23 (4,3)
- ожирение	1/23 (4,3)
- микроаденома гипофиза	1/23 (4,3)
- хронический вирусный гепатит С	1/23 (4,3)
- отсутствие соматической патологии	4/23 (17,4)
Гинекологическая патология:	14/23 (60,9)
- миома матки	3/23 (13,0)
- бесплодие в анамнезе	3/23 (13,0)
- хронический аднексит	3/23 (13,0)
- LSIL шейки матки в анамнезе	2/23 (8,7)
- полип эндометрия в анамнезе	1/23 (4,3)
- злокачественные новообразования шейки матки в анамнезе	1/23 (4,3)
- синдром поликистозных яичников	1/23 (4,3)
Гинекологические операции в анамнезе:	4/23 (17,4)
- ЛСК по бесплодию	2/23 (8,7)
- ЛСК, цистэктомия и миомэктомия	1/23 (4,3)
- лапаротомия, миомэктомия	1/23 (4,3)
Медицинские аборты в анамнезе	4/23 (17,4)
Неразвивающаяся беременность	3/23 (13,0)
Беременность в результате экстракорпорального оплодотворения	1/23 (4,3)

Таблица 2. Состав микрофлоры отделяемого полости матки и раневого отделяемого у родильниц

Выявляемый микроорганизм	Кол-во пациенток, *n* (%)
Enterococcus faecalis	7/23 (30,4)
Staphylococcus epidermidis	6 /23 (26,1)
Enterococcus faecium	4/23 (17,4)
Escherichia coli	3/23 (13,0)
Staphylococcus aureus	3/23 (13,0)
Streptococcus angionosum	1/23 (4,3)
Enterobacter cloacae	1/23 (4,3)
Роста нет	1/23 (4,3)

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных клинико-лабораторных показателей у родильниц с эндометритом и несостоятельностью шва на фоне комплексной проводимой терапии

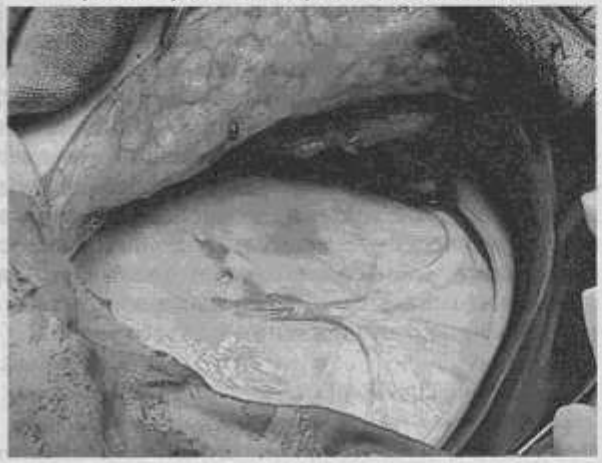
Показатель	До операции (n_1=23)	После операции		p-уровень
		2-е сутки (n_2=23)	5-е сутки (n_3=23)	
Нейтрофильные лейкоциты, 10^9/л	15,0 [10,8;17,9]	11,7 [10,1;13,1]	8,0 [7,0;8,4]	p_{1-2} = 0,51 p_{1-3} <0,0001 p_{2-3} <0,0001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	12,5 [10,25;17,25]	9,0 [6,25;10,0]	5,0 [4,0;6,0]	p_{1-2} = 0,002 p_{1-3} <0,0001 p_{2-3} <0,0001
С-реактивный белок, мг/л	70,0 [64,7;80,25]	69,0 [55,0;74,49]	11,5 [6,25;19,72]	p_{1-2} = 0,57 p_{1-3} <0,0008 p_{2-3} <0,0001
Температура тела	38,1 [37,7;38,3]	37,5 [37,2;37,8]	36,6 [36,4;36,8]	p_{1-2} = 0,06 p_{1-3} <0,0001 p_{2-3} <0,0001

Примечание. Данные представлены как Me [Q1; Q3]; расчет статистической значимости для непараметрических критериев при сравнении зависимых выборок по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони (критический уровень p<0,017).

кам терапии изменений по УЗИ у родильниц выявлено не было. Средний срок пребывания родильниц в стационаре после релапаротомии составил 11,4 (3,9) дня.

При дальнейшем наблюдении 5/23 (21,7%) женщин имели полноценный рубец (рис. 3), повторно самостоятельно забеременели и выносили беременность до доношенного срока.

Рис. 3. Полноценный рубец у беременной с доношенным сроком беременности при кесаревом сечении



Обсуждение

С усовершенствованием хирургических технологий, созданием новых шовных материалов, использованием эффективных антибиотиков широкого спектра действия стало возможным проведение органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите и несостоятельности шва. Особенно актуален этот вопрос в настоящее время в связи с ухудшением репродуктивного здоровья женщин и снижением рождаемости [1]. Органосберегающие операции на матке в условиях гнойно-септического процесса являются технически сложными и имеют риск, связанный с прогрессированием воспаления. Эти операции должны выполняться в многопрофильных учреждениях третьего уровня высококвалифицированными хирургами.

Имеется немногочисленное число работ, посвященных проведению органосберегающих операций при послеродовом эндометрите и несостоятельности шва на матке, и, как правило, описывается небольшое число пациенток [4, 6, 11, 12]. Отсутствуют результаты отдаленных последствий и оценки состоятельности рубца. Нет четких критериев для проведения подобных операций, и постоянно обсуждаются условия для их выполнения [13]. Мы считаем, что в этих случаях необходимы: 1) своевременный и адекватный объем хирургического вмешательства; 2) интенсивное и рациональное ведение послеоперационного периода.

После проведения органосберегающей операции использование эффективной антибактериальной терапии является обязательным. Однако в настоящее время мир вступил в постантибиотиковую эру, проявляющуюся антибиотикорезистентностью патогенной микрофлоры [1], что создает необходимость поиска дополнительных путей борьбы с инфекцией, особенно при наличии очага, которым является инфицированная матка. В связи с этим с 2016 г. для послеоперационного ведения родильниц с эндометритом и несостоятельностью шва наряду с антибактериальными препаратами мы используем формованный углеродный сорбент «ВНИИТУ-1 ПВП», обладающей эффективной сорбцией микроорганизмов и их токсинов из полости матки, аналогов которому в мировой практике нет [9, 10].

Органосберегающие операции могут выполняться не всем родильницам с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва на матке. При распространении воспалительного процесса более чем на 2 см выше и ниже линии рубца, генерализации процесса с развитием гнойно-некротического панметрита, разлитого перитонита мы не выполняли подобное оперативное вмешательство. При использовании комплексного подхода в лечении родильниц с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва после кесарева сечения в нашем учреждении отмечалось снижение количества гистерэктомий с 33,9% в 2009–2015 гг. до 16,5% в 2016–2020 гг.

Большинство обследуемых родильниц были первородящими (60,9%). Средний интервал от начала половой жизни до первых родов составил 8,4 (2,6) года. Имеется определенная взаимосвязь между социальными и медицинскими проблемами. Увеличение времени от начала половой жизни до первой беременности повышает риск инфекционных осложнений, обусловленных длительной персистенцией условно-патогенной микрофлоры в половых путях женщины. Этим же фактом можно объяснить высокую частоту встречаемости гинекологических заболеваний у обследуемых женщин (60,9%), несмотря на их молодой возраст [1].

При анализе анамнестических данных выявлено, что только у 17,4% женщин отсутствовала соматическая патология, несмотря на молодой возраст. У 65,2% обследуемых имела место анемия, которая в сочетании с оперативным вмешательством увеличивает риск инфекционных осложнений после операции кесарева сечения [14, 15].

У половины пациенток рубец на матке после предыдущего кесарева сечения являлся определяющим показанием для плановой операции. Каждое кесарево сечение в большинстве случаев предполагает повторное оперативное родоразрешение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует снижение этого показателя до 10–15%, учитывая особенности лечебного учреждения, клинические рекомендации разных стран [1, 15–17]. У 65,2% родильниц операция кесарева сечения выполнялась по экстренным показаниям, что значительно увеличивает риск развития эндометрита [11, 18].

Клинические симптомы эндометрита развивались у пациенток на 9,79 (6,86) сутки, что подтверждают данные литературы [18]. Время появления первых клинических симптомов определяется многими факторами: сопутствующей гинекологической и соматической патологией, физическим и нервно-психическим состоянием женщины, особенностями беременности и родов [12, 19].

Основным клиническим симптомом эндометрита у родильниц являлась гипертермия. В большинстве случаев (82,6%) при бимануальном исследовании женщин отмечались признаки субинволюции матки. В общеклиническом анализе крови повышение количества нейтрофильных лейкоцитов регистрировалось у всех обследуемых, у 78,3% женщин – сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных нейтрофилов, что является важным показателем диагностики и прогноза развития послеродового эндометрита [18, 20].

УЗИ послеродовой матки позволяет оценить ее состояние, определить наличие гематом. В нашем исследовании признаки субинволюции матки и гематометры по данным УЗИ выявлены у 65,2% родильниц. Наличие гематометры по УЗИ не является достоверным критерием эндометрита и может наблюдаться у повторнородящих, при родах крупным плодом и т.д. Однако этот признак, определяемый в более поздние сроки послеродового периода, имеет ценность для диагностики эндометрита [18, 21].

Гистероскопия послеродовой матки является диагностической и лечебной процедурой, позволяющей выявить форму послеродового эндометрита, определить состояние шва на матке после кесарева сечения, санировать полость матки. Однако интерпретация гистероскопической картины может быть затруднена в послеродовом периоде [18].

В большинстве случаев при бактериологическом исследовании у обследуемых родильниц выявлялись *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, которые занимают в последние 5–7 лет лидирующие позиции [22–25].

Кесарево сечение является ведущим фактором риска развития гнойно-септических заболеваний в акушерстве в связи с возможными осложнениями оперативного вмешательства [4]. Наличие гематом позадипузырной клетчатки – неблагоприятный клинически признак, свидетельствующий о развитии вторичной несостоятельности швов на матке. Гематома послеоперационного шва выявлялась интраоперационно у 26,1% родильниц.

При проведении комплексного подхода в ведении родильниц с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва мы отмечали клиническое улучшение и нормализацию лабораторных и инструментальных показателей к 5-м суткам лечения.

Заключение

Применение комплексного подхода для лечения родильниц с послеродовым эндометритом и несостоятельностью шва после кесарева сечения позволило в 2 раза снизить процент гистерэктомий (с 33,9% в 2009–2015 гг. до 16,5% – в 2016–2020 гг.) и способствовало формированию полноценного рубца, позволяющего в последующем выносить беременность. Сложность оперативного лечения при послеродовой инфекции обусловлена повторным хирургическим вмешательством на фоне воспалительного процесса, операция должна выполняться высококвалифицированными хирургами в многопрофильном учреждении третьего уровня.

Литература/References

1. *Радзинский В.Е.* Акушерская агрессия, v.2.0. М.: Медиабюро «Статус Презенс»; 2017. 872с. [Radzinsky V.E. Obstetric aggression, v.2.0. M.: StatusPraesens; 2017. 872 p. (in Russian)].
2. *Лебеденко Е.Ю.* Near miss. На грани материнских потерь. М.: Медиабюро «Статус Презенс»; 2015. 184с. [Lebedenko E.Yu. Near miss. On the verge of maternal loss. M.: StatusPraesens; 2015. 184 p. (in Russian)].
3. *Радзинский В.Е., Князев С.А.* Сократить долю кесаревых сечений. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2015; 3: 11-20. [Radzinsky V.E., Knyazev S.A. Urgent recommendations of the WHO on reducing the proportion of cesarean sections. M.: Status Praesens. Gynecology. Obstetrics. A barren marriage. 2015; 3(26): 11-20 (in Russian)].
4. *Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Харитонов А.Н.* Динамика и структура инфекционно-воспалительных заболеваний позднего послеродового периода. Уральский медицинский журнал. 2016; 5: 5-9. [Oboskalova T.A., Glukhov E.Yu., Kharitonov A.N. Dinamics and structure of inflammatory infections in late postanatal period. Ural Medical Journal. 2016; 5: 5-9. (in Russian)].

5. *Давыдов А.И., Подтетенев А.Л.* Современный взгляд на акушерский перитонит с позиций хирургической тактики. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1(1): 44-7. [Davydov A.I., Podtetenev A.D. Obstetrical peritonitis and surgical strategy: modern aspect. Archive of obstetrics and gynecology named after V.F. Snegirev. 2014; 1(1): 44-7. (in Russian)].

6. *Манухин И.Б., Гогсадзе И.Г., Гогсадзе Л.Г., Пономарева Ю.Н.* Дифференцированная лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения. Хирург. 2014; 2: 35-40. [Manuchin I.B., Gogsadze I.G., Gogsadze L.G., Ponomaryova Yu.N. Differential treatment tactics in patients with endometrial after cesarean section. The surgeon. 2014; 2: 35-40. (in Russian)].

7. *Tuuli M.G., Liu L., Longman R.E., Odibo A.O., Macones G.A., Cahill A.G.* Infectious morbidity is higher after second-stage compared with first-stage cesareans. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 211(4): 410.e1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.040.

8. *Братчикова О.А., Чехонацкая М.Л., Янгаева Н.Е.* Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10(1): 65-9. [Bratchikova O.A., Chekhonatskaya M.L., Yannaeva N.E. Ultrasound diagnostics of postpartum endometritis (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014; 10(1): 65-9. (in Russian)].

9. *Баринов С.В., Блауман Е.С., Лазарева О.В., Долгих В.Т., Попова Л.Д., Новиков Д.С., Пьянова Л.Г.* Новый метод лечения больных с послеродовым эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(4): 65-71. [Barinov S.V., Blauman E.S., Lazareva O.V., Dolgikh V.T., Popova L.D., Novikov D.S. et al. A new method of treatment of patients with postpartum endometritis. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2019; 19(4): 65-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191904165.

10. *Баринов С.В., Герунова Л.К., Тирская Ю.Н., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Лихолобов В.А.* Разработка углеродных сорбентов и перспективы их применения в акушерской практике. Омск: Индивидуальный предприниматель Макшеева Е.А.; 2015. 132с. [Barinov S.V., Gerunova L.K., Tirskaya Y.I., P'yanova L.G., Baklanova O.N., Likholobov V.A. The development of carbon sorbents and the perspective of their use in obstetrics. Omsk; 2015. 130 p. (in Russian)].

11. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Ахкледиани К.Н.* Результаты оперативной активности в современном акушерстве. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64(2): 53-8. [Krasnopolskiy V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Akhvlediani K.N. Results of operative obstetrical activity in modern obstetrics. Journal of obstetrics and women's diseases. 2015; 64(2): 53-8. (in Russian)].

12. *Шукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Будыкина Т.С., Благина Е.А., Сибряева В.А.* Органосберегающая операция у пациентки с некротическим эндометритом и несостоятельным швом на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(4): 80-4. [Shukina N.A., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Budykina T.S., Blagina E.I., Sibryaeva V.A. Organ-sparing surgery in a patient with necrotic endometritis and an incompetent uterine scar after cesarean section. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2016; 16(4): 80-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616480-84.

13. *Апресян С.В., Дмитрова В.И., Слюсарева О.А.* Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний. Доктор.Ру. 2018; 6: 17-24. [Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A. Diagnosis and Treatment of Postpartum Purulent Septic Diseases. Doctor.Ru. 2018; 6: 17-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-17-24.

14. *Баринов С.В., Лазарева О.В., Шкабария Л.Л., Савкулич В.Е., Сычева А.С., Тирская Ю.И., Хорошкин Е.А., Кадцына Т.В., Медянникова И.В., Чуловский Ю.И., Безпощенко Г.Б.* Клинические и диагностические критерии развития послеродового эндометрита в зависимости от метода родоразрешения. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 108-16. [Barinov S.V., Lazareva O.V., Shkabarnya L.L., Savculich V.Y., Sycheva A.S., Tirskaya Y.I. et al. Clinical and diagnostic criteria for the development of postpartum endometritis depending on the method of delivery. Obstetrics and gynecology. 2020; 12: 108-16 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.108-116.

15. *Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M.* Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. J. Perinat. Med. 2018; 46(3): 271-8. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2016-0389.

16. *Betran A.P., Torloni M.R., Zhang J.J., Gulmezoglu A.M.* WHO Working Group on Caesarean Section. WHO Statement on Caesarean Section Rates. BJOG. 2016; 123(5): 667-70. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13526.

17. *Smaill F.M., Grivell R.M.* Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (10): CD007482. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007482.pub3.

18. *Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D.* Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines. Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. 2019; 47(5): 442-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013.

19. *Callaghan W.M., Creanga A.A., Kuklina E.V.* Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. Obstet. Gynecol. 2012; 120(5): 1029-36. https://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e31826d60c5.

20. *Шатунова Е.П., Линева О.И., Федорина Т.А., Тарасова А.В., Лимарева Л.В., Костина Е.А.* Диагностика послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 135-40. [Shatunova E.P., Lineva O.I., Fedorina T.A., Tarasova A.V., Limareva L.V., Kostina E.A. Diagnosis of postpartum endometritis. Obstetrics and gynecology. 2021; 2: 135-40 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.1358-140.

21. *Laifer-Narin S.L., Kwak E., Kim H., Hecht E.M., Newhouse J.H.* Multimodality imaging of the postpartum or postfermination uterus: evaluation using ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Curr. Probl. Diagn. Radiol. 2014; 43(6): 374-85. https://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2014.06.001.

22. *Zejnullahu V.A., Isjanovska R., Sejfija Z., Zejnullahu V.A.* Surgical site infections after cesarean sections at the University Clinical Center of Kosovo: rates, microbiological profile and risk factors. BMC Infect. Dis. 2019; 19(1): 752. https://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4383-7.

23. *Самойлова Т.Е., Кохно Н.И., Докуцаева Ш.А.* Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2(10): 6-13. [Samoylova T.E., Kohno N.I., Dokuchaeva S.A. Microbial association with postpartum endometritis. Russian Medical Inquiry. 2018; 2(10): 6-13. (in Russian)].

24. *Ahmed S., Kawaguchiya M., Ghosh S., Paul S.K., Urushibara N., Mahmud C.* et al. Drug resistance and molecular epidemiology of aerobic bacteria isolated from puerperal infections in Bangladesh. Microb. Drug Resist. 2015; 21(3): 297-306. https://dx.doi.org/10.1089/mdr.2014.0219.

25. *Sáez-López E., Guiral E., Fernández-Orth D., Villanueva S., Gonce A., Lopez M.* et al. Vaginal versus obstetric infection escherichia coli isolates among pregnant women: antimicrobial resistance and genetic virulence profile. PLoS One. 2016; 11(1): e0146531. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146531.

Поступила 09.06.2021
Принята в печать 08.07.2021
Received 09.06.2021
Accepted 08.07.2021

Сведения об авторах:
Баринов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, barinov_omsk@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-0357-7097, 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.

Лазарева Оксана Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, lazow@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0895-4066, 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Медянникова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, mediren@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6892-2800, 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тирская Юлия Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, yulia.tirskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5365-7119, 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Кадцына Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, tatianavlad@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-0348-5985, 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Леонтьева Наталья Николаевна, к.х.н., заместитель директора по научной работе, Центр новых химических технологий ИК СО РАН, science@ihcp.ru, https://orcid.org/0000-0001-5887-5860, 644040, Россия, Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54.
Шкабарня Людмила Леонидовна, заведующая отделением гинекологии, перинатальный центр Областной клинической больницы, l_shka@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0895-4066, 644011, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3.
Чуловский Юрий Игоревич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, akusheromsk@rambler.ru, 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Грицюк Максим Николаевич, врач отделения гинекологии, перинатальный центр Областной клинической больницы, BALEZ150284@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9166-9361, 644011, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3.

Authors' information:
Sergej V. Barinov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, barinov_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0357-7097, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Oksana V. Lazareva, PhD., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, lazow@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0895-4066, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Irina V. Medyannikova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, mediren@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0348-5985, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Yuliya I. Tirskaya, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, yulia.tirskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5365-7119, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Tatyana V. Kadsyna, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, tatianavlad@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-0348-5985, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Natalia N. Leont'eva, PhD (Chem.), Deputy Director for Science, Center of New Chemical Technologies BIC. E-mail: science@ihcp.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-5887-5860, 644040, Russia, Omsk, Neftezavodskaya str., 54.
Lyudmila L. Sckabarnya, Head of the Department of Gynecology, Perinatal Centre of Regional Clinical Hospital, Russia, l_shka@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-6080-1828, 644011, Russia, Omsk, Beresovaya str., 3.
Yurij I. Chulovskiy, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, akusheromsk@rambler.ru, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Maxim N. Gritsyuk, Gynecologist of the Department of Gynecology, Perinatal Centre of Regional Clinical Hospital, BALEZ150284@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9166-936, 644011, Russia, Omsk, Beresovaya str., 3.

О.В. БУРМЕНСКАЯ, Н.М. НАЗАРОВА, Е.Г. СЫЧЕВА,
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Д.Ю. ТРОФИМОВ, Г.Т. СУХИХ

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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

Цель: *Разработка способа определения «тяжелых» ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) поражений шейки матки и риска прогрессии «малых» форм поражений с использованием молекулярно-генетических методов.*

Материалы и методы: *В исследование включено 466 пациенток в возрасте от 20 до 49 лет, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Проведены цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия, биопсия шейки матки (по показаниям), гистологическое исследование, определение экспрессионного профиля мРНК 11 генов методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Под динамическим наблюдением (без терапии) находились 90 пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки с обследованием каждые 6 месяцев в течение 24 месяцев.*

Результаты: *Разработан способ выявления дисплазии тяжелой степени, рака шейки матки (РШМ) и определения риска прогрессии «малых» форм ВПЧ-ассоциированных заболеваний. С помощью регрессионной модели, учитывающей уровень экспрессии мРНК генов MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2, EXO, ANLN, UBE2T, PGR, ESR1, BAG1, BCL2 и наличие ВПЧ высокого онкогенного риска предложен алгоритм расчета индекса риска (ИР) поражений шейки матки. С использованием ИР выявлено 88,3% HSIL и 100% случаев РШМ. Для «малых» поражений шейки матки неблагоприятный и благоприятный прогнозы подтверждены в 81,5 и в 84,1% случаев.*

Заключение: *В перспективе разработанная модель подлежит дальнейшей апробации и, вероятно, может быть использована в клинической практике при скрининге и профилактике РШМ в качестве дополнительного метода для сортировки образцов с «тяжелыми» поражениями и риском прогрессии патологического процесса, а также отбора пациенток для проведения кольпоскопии и биопсии по показаниям.*

Ключевые слова: *рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, транскрипционный профиль генов, ПЦР в режиме реального времени.*

Вклад авторов: Сухих Г.Т. – концепция и дизайн исследования; Назарова Н.М., Сычева Е.Г. – сбор и обработка материала; Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В. – организация и проведение ПЦР-исследования; Бурменская О.В., Сычева Е.Г. – статистическая обработка данных; Бурменская О.В., Назарова Н.М. – написание текста; Прилепская В.Н. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках Государственного задания 19.18-2021 «Разработка и внедрение протоколов с учетом новых технологий в ранней и дифференциальной диагностике, прогнозирования риска развития ВПЧ-ассоциированных предраковых и онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста».
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: Бурменская О.В., Назарова Н.М., Сычева Е.Г., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Применение молекулярно-генетических методов для диагностики и прогноза развития дисплазии тяжелой степени и рака шейки матки. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 85-92
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.85-92

O.V. BURMENSKAYA, N.M. NAZAROVA, E.G. SYCHEVA, V.N. PRILEPSKAYA,
D.YU. TROFIMOV, G.T. SUKHIKH

APPLICATION OF MOLECULAR GENETIC TESTS FOR DIAGNOSIS AND PREDICTION OF SEVERE DYSPLASIA AND CERVICAL CANCER

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

Objective: *Development of a test for detection of "severe" HPV-associated cervical lesions and the risk progression of "minor" forms of lesions using molecular genetic methods.*

Materials and methods: *The study included 466 patients of Outpatient Department of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia. Cytological examination, HPV testing, colposcopy, cervical biopsy (when indicated), histological examination, and gene- expression analysis in real-time RT-PCR for mRNA expression profile of 11 genes were performed. 90 patients with "minor" forms of cervical intraepithelial neoplasia underwent dynamic observation every 6 months within 24 months.*

Results: *A method for detection of severe dysplasia, cervical cancer and the risk of progression of "minor" forms of HPV-associated diseases was developed. Using regression analysis of MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2, EXO, ANLN, UBE2T, PGR, ESR1, BAG1, BCL2 mRNA expression and considering high oncogenic risk of HPV, an algorithm for calculation of the risk index (RI) of cervical lesions was proposed. 88.3% of HSIL and 100% of CC cases were detected using the RI. For "minor" cervical lesions, unfavorable and favorable prognosis were confirmed in 81.5% and in 84.1% of cases, respectively.*

Conclusion: *The developed model can be prospectively applied in clinical practice for screening and prevention of cervical cancer as an additional test for sorting the samples with "severe" lesions and assessment of the risk of the disease progression, as well as selecting the patients for colposcopy and biopsy according to indications.*

Keywords: *cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, gene transcription profile, real-time RT-PCR.*

Authors' contributions: Suklhikh G.T. – the concept and design of th study; Nazarova N.M., Sycheva E.G. – material collection and processing; Trofimov D.Yu., Burmenskaya O.V. – PCR analysis performance; Burmenskaya O.V., Sycheva E.G. – statistical data processing; Burmenskaya O.V., Nazarova N.M. – writing the text of the article; Prilepskaya V.N. – editing the text of the article.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest.

Funding: The study was carried out with a partial financial support for scientific research in the framework of the State Assignment No. 19.18-2021 "Elaboration and introduction of the protocols taking into account new technologies in early and differential diagnostics, prediction of the risk of prediction of HPV-associated precancerous lesions and oncological diseases in women of reproductive age".

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: Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Cysheva E.G., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Application of molecular genetic methods for the diagnosis and prediction of severe dysplasia and cervical cancer. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 85-92 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.85-92

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространенных опухолей и занимает четвертое место в структуре онкологических заболеваний. В 2020 г. зарегистрировано 604 127 новых случаев заболевания, смертность составила 341 831 случай [1]. С целью предотвращения и профилактики заболевания во всех странах мира предусмотрено проведение скрининга РШМ.

В России скрининг РШМ осуществляется цитологическим методом и предусмотрен в возрасте 21–29 лет 1 раз в 3 года, в возрасте от 30 до 65 лет проводится ко-тестирование (цитология и определение вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска) 1 раз в 5 лет [2]. Длительное время скрининг включал только цитологическое исследование (Пап-тест или жидкостную цитологию). При высокой специфичности недостатками данного метода являются недостаточная чувствительность, которая составляет 53,0% (30–87%), а также большое число дискордантных результатов при проведении исследования разными патологоанатомами и при сопоставлении результатов с гистологическим исследованием [3–5]. Корреляция цитологии и гистологии (cytology histology correlation (CHC)) является одним из важных критериев оценки качества скрининга РШМ [6]. Так, при сопоставлении результатов цитологического и гистологического исследований у 415 пациенток с заболеваниями шейки матки соответствие диагноза было достигнуто у 194 (46,7%) пациенток. Общее число незначительного несоответствия составило 192 (46,4%) случая, а общее число значительного несоответствия цитологического и гистологического заключений составило 29 (6,9%) случаев [7]. Bergeron C., von Knebel Doeberitz M. было обнаружено, что тестирование на ВПЧ показало более раннее обнаружение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL) по сравнению с цитологическим исследованием [8].

В связи с более высокой чувствительностью (96,1%) ВПЧ-тестирование было включено в скрининговые программы РШМ, в том числе в некоторых странах в качестве первичного теста. Однако данный метод имеет низкую специфичность из-за широкого распространения ВПЧ-инфекции, которая, по различным оценкам, составляет от 16 до 24% [9–10]. В большинстве случаев наблюдается транзиторное течение папилломавирусной инфекции (ПВИ), элиминация вируса происходит в течение последующих 12–18 месяцев. Персистенция вируса высокого канцерогенного риска более 24 месяцев может приводить к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). При дальнейшей персистенции ВПЧ-инфекции риск прогрессии заболевания до CIN3 в течение 5 лет составляет: при нормальных результатах цитологического заключения (NILM) – 5–7,4%, при ASCUS – 8–10%, при LSIL – 15–17% [11]. Вместе с тем большинство женщин с дисплазией легкой степени подвержены инвазивным манипуляциям

на шейке матки, которых можно было избежать при низком риске прогрессии заболевания.

В связи с этим чрезвычайно актуальной является задача выявления в когорте ВПЧ-инфицированных женщин пациенток с «тяжелыми» поражениями шейки матки (HSIL, РШМ) и быстрой прогрессией заболевания при «малых» поражениях. Молекулярно-генетические методы являются хорошим подспорьем в решении данной задачи. В публикации Мельниковой Н.В. и соавт. продемонстрирована возможность проведения дифференцировки пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией CIN2 и ⩽CIN1 на основе экспрессии 21-генной панели мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции [12].

Цель настоящего исследования состояла в разработке способа определения «тяжелых» ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки и риска прогрессии «малых» форм поражений с использованием молекулярно-генетических методов.

Материалы и методы

В исследование включены 466 пациенток в возрасте от 20 до 49 лет, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с декабря 2015 г. по март 2019 г. Критерии включения: репродуктивный возраст от 20 до 49 лет; регулярный менструальный цикл; для групп исследования: цитологическое и/или гистологическое заключение NILM, ASCUS, LSIL, HSIL или РШМ и наличие ВПЧ канцерогенного риска, для контрольной группы: отсутствие ВПЧ-инфекции и цитологическое заключение NILM; способность выполнять требования протокола; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность; послеродовый период и лактация; прием гормональных препаратов; наличие острых воспалительных заболеваний (специфической и неспецифической этиологии); отсутствие возможного следования протоколу.

Помимо этого, 90 женщин с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки были включены в проспективное обсервационное исследование и находились под динамическим наблюдением с обследованием каждые 6 месяцев в течение 24 месяцев.

Проведены цитологическое, молекулярно-генетическое исследование, кольпоскопия, выполнена биопсия (по показаниям, с последующим гистологическим исследованием биоптата). Цитологическое исследование осуществлялось с использованием закрытой автоматической технологии BD Sure Path с приготовлением клеточных препаратов на жидкой основе и трактовкой клеточного состава автоматическим и ручным способом в соответствии с классификацией по системе Бетесда (пересмотр в 2014 г).

Материалом для лабораторных исследований были соскобы клеток цервикального канала, взятые в специальные транспортные среды для жидкостной цитологии (BD Sure Path), ВПЧ-типирования («Стор-Ф»), экспрессии генов («Стор-экс»). Выделение ДНК ВПЧ проводили с использованием набора «Проба-ГС», РНК – «Проба-НК». Далее проводили реакцию обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) для определения уровня экспрессии 11 целевых генов: *ESR1, PGR* (рецепторы эстрогена и прогестерона), *MKI67, MYBL2, CCNB1, CDKN2A* (гены, регулирующие пролиферацию и клеточный цикл), *ANLN* (ген, регулирующий инвазию), *BCL2, BAG1* (гены апоптоза), *EXO1* (ген, регулирующий репликацию и репарацию ДНК) и *UBE2T* (утилизация белков), а также двух референсных генов *B2M* и *GUSB*. Транскрипционный профиль генов определялся методом мультиплексной ОТ-ПЦР «в реальном времени» (по два гена в одной пробирке) в соответствии с рекомендациями производителя с праймерами и флуоресцентно меченными зондами (Fam, Cy5) к кодирующим фрагментам генов. Использованы реактивы и детектирующие амплификаторы «ДТПрайм» в соответствии с инструкциями и рекомендациями производителя (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). По завершении амплификации уровень представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (ΔCp) с нормировкой относительно референсных генов *B2M* и *GUSB*.

ВПЧ-типирование (типы высокого онкогенного риска: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, типы низкого онкогенного риска: 6, 11 и 44 (55)) осуществлялось методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием наборов «HPV квант-21» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия).

Исследование было одобрено Комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (протокол №4 от 12.10.2015 г.). Пациентки, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

В исследуемых группах в качестве меры центральной тенденции уровня экспрессии рассчитывали медиану (Me). Значимость межгрупповых различий определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различие между группами полагали статистически значимым при $p<0,05$. Разработка алгоритмов способа определения «тяжелых» ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки и риска прогрессии «малых» форм поражений (индекса риска (ИР)) осуществлялась с использованием множественного логистического регрессионного анализа. В качестве независимых (предикторных) переменных включались ln значений уровней экспрессии генов и наличие ВПЧ-ВР. Переменными отклика были наличие/отсутствие прогрессирующей неопластической трансформации эпителия шейки матки. При оценке качества работы бинарного классификатора использовали ROC-анализ. Обработку полученных результатов проводили в программе SPSS Statistics версия 17.0.

Результаты

По результатам цитологического/гистологического исследования сформированы следующие группы: ВПЧ-инфицированные женщины с нормальными результатами цитологии (NILM; группа 1;

n=97), ASCUS (группа 2; *n*=28), LSIL (группа 3; *n*=61), HSIL (группа 4; *n*=60) и РШМ (группа 5, *n*=21), в контрольную группу сравнения включены 199 женщин без ВПЧ с цитологическим заключением NILM.

В результате исследования установлено, что по мере нарастания степени тяжести поражения эпителия шейки матки, ассоциированного с ВПЧ-ВР, увеличивался уровень экспрессии мРНК генов *MKI67, MYBL2, CCNB1, CDKN2A, ANLN, EXO1, UBE2T* и снижался уровень экспрессии мРНК генов *ESR1, PGR, BCL2, BAG1* (рис. 1).

Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 1, результаты разделения образцов в исследованных группах в зависимости от значения ИР приведены в таблице 2.

Высокий риск определен в 53 из 60 образцов с цитологическим заключением HSIL и во всех образцах РШМ. Диагностическая чувствительность составила 88,3% (80,2–96,5%) при HSIL и 100% (86,5–100%) при РШМ (табл. 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,968±0,010 (p=2,9×10^{-45}). Дискриминационный порог для разделения классов (cut-off) оставлен на уровне 50 баллов.

ИР менее 50 баллов определен во всех 199 образцах без ВПЧ с цитологическим заключением NILM. Диагностическая специфичность составила 100% (98,5–100%).

В качестве примера представляем клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 27 лет. Цитологическое заключение соответствовало NILM, определялся ВПЧ 16 типа. Значение ИР рассчитано по формуле:

ИР= $1/(1+e^{-z})\times100\%$,

Таблица 1. Логистический регрессионный анализ заболеваний шейки матки и молекулярно-генетических маркеров (уровня экспрессии генов и ВПЧ-ВР)

Предикторы*	Коэффициент регрессии	Станд. ошибка	Критерий Вальда	*p*-уровень значимости различий	ОШ (95% ДИ)
$\ln\frac{PGR}{MKI67}$	0,459	0,170	7,311	0,007	1,582 (1,135–2,207)
$\ln\frac{CDKN2A}{BCL2}$	0,663	0,191	12,048	0,001	1,940 (1,334–2,821)
$\ln\frac{MYBL2}{BAG1}$	2,978	0,654	20,752	<0,001	19,651 (5,456–70,773)
$\ln\frac{CCNB1}{BAG1}$	-2,466	0,584	17,831	<0,001	0,085 (0,027–0,267)
$\ln\frac{UBE2T}{BAG1}$ **	1,378	–	–	0,240	–
$\ln\frac{ANLN}{ESR1}$ **	0,019	–	–	0,890	–
$\ln\frac{EXO1}{ESR1}$	0,743	0,177	17,662	<0,001	2,103 (1,487–2,974)
k-ВПЧ ВР***	4,500	0,636	50,131	<0,001	90,004 (25,899–312,779)

*соотношение уровней экспрессии мРНК генов, рассчитанное методом сравнения индикаторных циклов (ΔCq) по формуле: $GENE1/GENE2 = 2^{CpGene2-CpGene1}$;

**переменные, не включенные в уравнение;

** k – коэффициент присутствия ВПЧ: k=1 при положительном и k=0 при отрицательном результате ВПЧ-теста.

Таблица 2. Оценка ИР в образцах пациенток исследованных групп

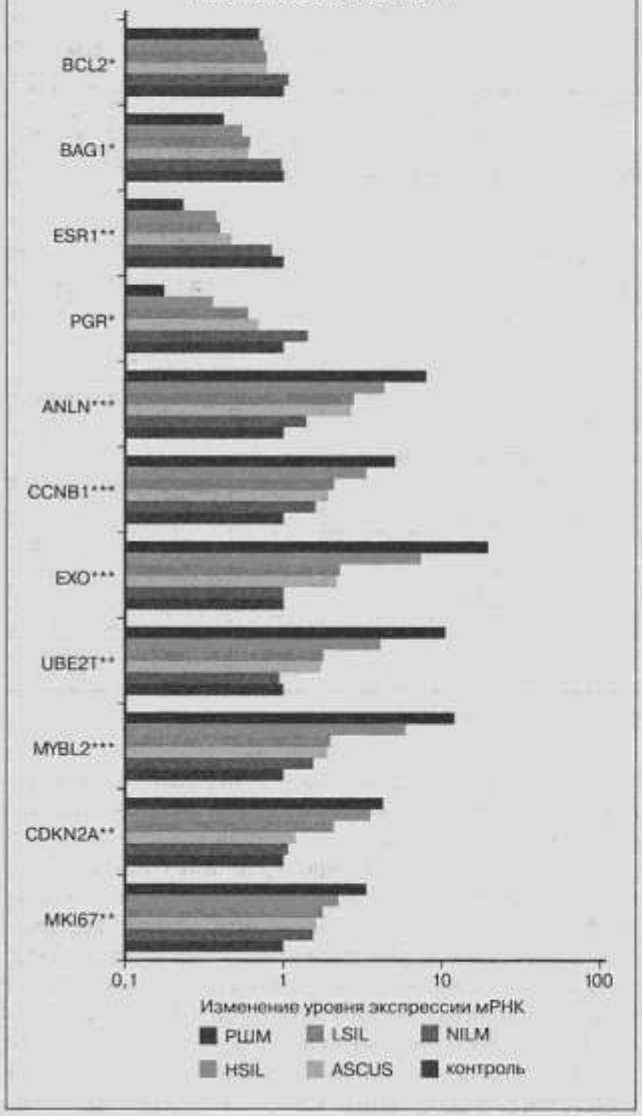
Группа	Число наблюдений, % (95% ДИ)	
	ИР>50 баллов (высокий риск)	ИР≤50 баллов (низкий риск)
NILM без ВПЧ (*n*=199)	0/199	199/199 100% (98,5–100%)
NILM с ВПЧ (*n*=97)	22/97 22,7% (14,3–31)	75/97
ASCUS (*n*=28)	10/28 35,7% (18–53,5)	18/28
LSIL (*n*=61)	18/61 29,5% (18,1–41)	43/61
HSIL (*n*=60)	53/60 88,3 % (80,2–96,5)	7/60
РШМ (*n*=21)	21/21 100% (86,5–100)	0/21

где e=2,71828 – значение натурального логарифма; z – значение граничной функции, рассчитанное по экспериментальным данным: $z=0{,}459\times\ln 2^{26,1-30,8} + 0{,}663\times\ln 2^{31,8-29,5} + 2{,}978\times\ln 2^{28,4-29,4} - 2{,}466\times\ln 2^{28,4-28,6} + 0{,}743\times\ln 2^{24,7-32,7} + 4{,}500\times 1$. Значение ИР составило 79 баллов, в связи с чем пациентке была проведена кольпоскопия. При кольпоскопии были выявлены слабовыраженные изменения эпителия шейки матки (рис. 2). После проведения прицельной биопсии гистологическое заключение соответствовало CIN2.

В группу высокого риска попало от 22,7 до 35,7% образцов с «малыми» поражениями шейки матки (⩽CIN1). Под динамическим наблюдением в течение 24 месяцев с мониторингом каждые 6 месяцев находились 90 женщин. Исходы динамики в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Рис. 1. Изменение уровня экспрессии мРНК относительно контрольной группы

Результаты представлены в lg-шкале. * – статистически значимые изменения экспрессии в группах РШМ, HSIL; ** – статистически значимые изменения экспрессии в группах РШМ (рак шейки матки), HSIL (высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения), LSIL (низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения); *** – статистически значимые изменения экспрессии в группах РШМ, HSIL, LSIL, ASCUS (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) по сравнению с контролем. NILM – нормальные результаты цитологического заключения



В группе NILM при наличии риска в 13 из 15 случаев сохранилась персистенция вируса более 24 месяцев с прогрессией типа мазка до LSIL или HSIL в 7 и в 2 случаях соответственно. В группе ASCUS при наличии риска в 6 из 8 случаев сохранилась персистенция вируса более 24 месяцев с прогрессией типа мазка до LSIL или HSIL в 5 и в 1 случае соответственно. В группе LSIL при наличии риска в 3 из 4 случаев сохранилась персистенция вируса более 24 месяцев без изменения типа мазка. При наличии риска элиминация вируса произошла в группе NILM в 2 из 15 случаев, в группе ASCUS – в 2 из 8 случаев, в группе LSIL – в 1 из 4 случаев.

При отсутствии риска элиминация вируса произошла в группе NILM в 31 из 39 случаев, в группе ASCUS – в 16 из 18 случаев, а также во всех 6 случаях в группе LSIL. При отсутствии риска в группе NILM персистенция вируса более 24 месяцев сохранилась в 8 из 39 случаев с прогрессией типа мазка до LSIL в 5 случаях; в группе ASCUS сохранилась персистенция вируса более 24 месяцев с прогрессией типа мазка до LSIL и HSIL по одному случаю.

Всего у пациенток с «малыми» поражениями шейки матки (⩽CIN1) при наличии риска в 22 из 27 случаев (81,5%) сохранилась персистенция вируса более 24 месяцев с прогрессией типа мазка до LSIL или HSIL в 12 и в 3 случаях соответственно (истинно положительные прогнозы). При наличии риска элиминация вируса произошла в 5 из 26 случаев (18,5% – ложноположительные прогнозы).

При отсутствии риска элиминация вируса произошла в 53 из 63 случаев (84,1% – истинно отрицательные прогнозы). При отсутствии риска персистенция вируса более 24 месяцев сохранялась в 10 из 63 случаев (15,9% – ложноотрицательные прогнозы) с прогрессией типа мазка до LSIL и HSIL в 6 и 1 случае соответственно.

Таким образом, при наблюдении на протяжении 24 месяцев за пациентками с «малыми» поражениями шейки матки неблагоприятный прогноз подтвержден в 81,5% случаев, благоприятный – в 84,1% случаев.

Обсуждение

ВПЧ-тестирование широко используется в диагностике поражений шейки матки. ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97) широко распространены в популяции – от 75 до 80% сексуально активных женщин заражаются ВПЧ в течение своей жизни [13]. Большинство случаев заканчивается элиминацией вируса, которая происходит в среднем через 375–542 дня после инфицирования [14]. В нашем исследовании в результате динамического наблюдения в течение 24 месяцев установлено, что ВПЧ-ВР не был выявлен у 38 (42,2%) из 90 пациенток уже через 6 месяцев, у 15 (16,7%) – через 12 месяцев и у 5 (5,6%) – через 18–24 месяца, т.е. более чем в половине случаев произошла элиминация вируса (64,4%). Аналогичные результаты

Рис. 2. Результаты расширенной кольпоскопии (клинический случай): a. проба с 3% раствором уксусной кислоты; b. проба с 1% раствором Люголя

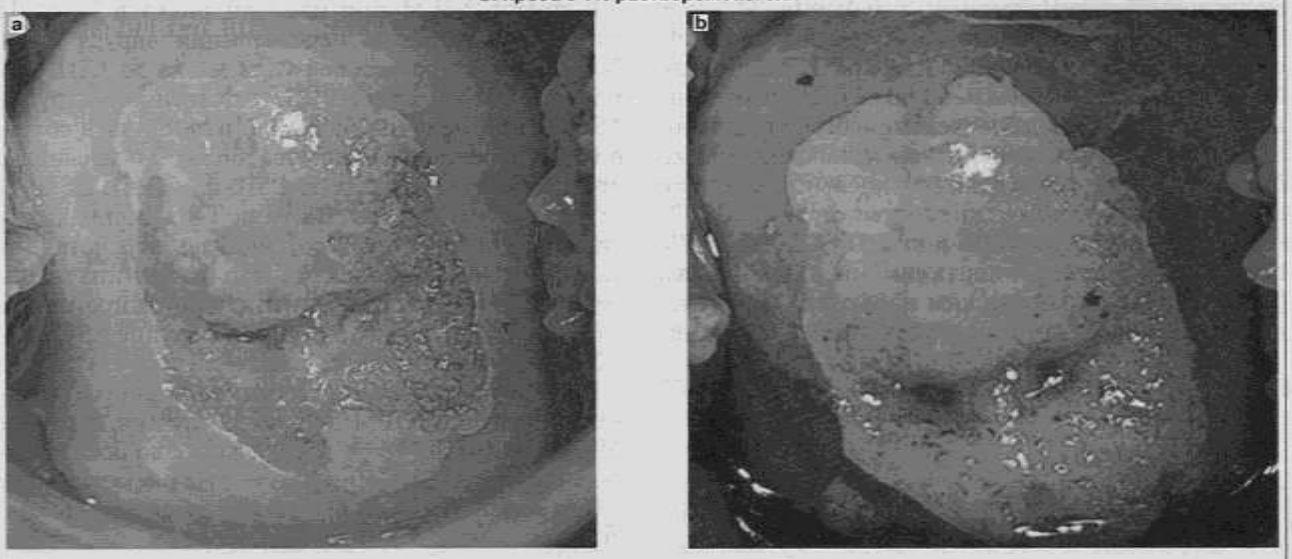


Таблица 3. Результаты динамического наблюдения пациенток с «малыми» поражениями шейки матки

Результат	Число наблюдений							
	NILM		ASCUS		LSIL		ВСЕГО ≤CIN 1	
	Высокий риск *n*=15	Низкий риск *n*=39	Высокий риск *n*=8	Низкий риск *n*=18	Высокий риск *n*=4	Низкий риск *n*=6	Высокий риск *n*=27	Низкий риск *n*=63
Персистенция ВПЧ более 24 месяцев (неблагоприятные исходы), из них:								
Без изменения цитологического заключения	4/15 26,7%	3/39 7,7%	0	0	3/4 75,0%	0	7/27 25,9%	3/63 4,8%
С прогрессией до LSIL	7/15 46,7%	5/39 12,8%	5/8 62,5%	1/18 5,6%	0	0	12/27 44,4%	6/63 9,5%
С прогрессией до HSIL	2/15 13,3%	0	1/8 12,5%	1/18 5,6%	0	0	3/27 11,1%	1/63 1,6%
ИТОГО	13/15 86,7%	8/39 20,5%	6/8 75,0%	2/18 11,1%	3/4 75,0%	0	22/27 81,5%	10/63 15,9%
Элиминация ВПЧ в течение 24 месяцев (благоприятные исходы), из них:								
Через 6 месяцев	1/15 6,7%	21/39 53,8%	1/8 12,5%	8/18 44,4%	1/4 25,0%	6/6 100%	3/27 11,1%	35/63 55,6%
Через 12 месяцев	1/15 6,7%	7/39 17,9%	1/8 12,5%	6/18 33,3%	0	0	2/27 7,4%	13/63 20,6%
Через 18–24 месяца	0	3/39 7,7%	0	2/18 11,1%	0	0	0	5/63 7,9%
ИТОГО	2/15 13,3%	31/39 79,5%	2/8 25,0%	16/18 88,9%	1/4 25,0%	6/6 100%	5/27 18,5%	53/63 84,1%

Примечание: сохранение вируса более 24 месяцев рассматривали как фактор риска прогрессии патологического процесса.

получены нами ранее [15]. Полученные результаты сопоставимы с исследованиями Rodriguez A.C. et al., Weaver B. et al., в соответствии с которыми у 85% ВПЧ-инфицированных женщин элиминация вируса происходит в течение 8–24 месяцев с момента инфицирования [16, 17]. В исследовании Турановой О.В. и соавт. элиминация ВПЧ спустя 6 месяцев произошла у 57,1% пациенток [18].

По результатам метаанализа A.F. Rositch et al., элиминация вируса зависит от типовой принадлежности и осуществляется через 10,9–11,5 месяцев после инфицирования. При этом у 58,7% пациенток элиминация ВПЧ происходит в первый год наблюдения и лишь у 9,5 и 3,2% – через 18 и 24 месяца, соответственно [19].

В связи с широким распространением папилломавирусной инфекции, высокой частотой элиминации вируса, с одной стороны, стоит задача выявления «тяжелых» форм поражения эпителия шейки матки, а с другой – выявления в когорте ВПЧ-инфицированных женщин пациенток с «малыми» формами эпителия шейки матки, подверженных риску прогрессии патологического процесса до CIN3. На решение данных задач и была направлена

данная работа. Были использованы маркеры (мРНК генов человек и ДНК ВПЧ-ВР), уровень экспрессии которых разнонаправленно изменялся (повышался или снижался) по мере нарастания степени тяжести поражения эпителия шейки матки.

Удалось разработать модель интегральной оценки уровня экспрессии генов, которая позволила выявлять «тяжелые поражения» шейки матки, включая пропущенные по цитологии 3 дополнительных случая дисплазии тяжелой степени (HSIL), далее подтвержденных по гистологии. Один из таких примеров представлен в результатах исследования (клиническое наблюдение). Учитывая значительное несоответствие цитологического (NILM) и гистологического (HSIL) заключений, определение ИР у данной пациентки продемонстрировало раннюю диагностику предракового поражения шейки матки. В перспективе разработанная модель может быть использована в клинической практике в качестве дополнительного метода отбора пациенток для проведения кольпоскопии и биопсии.

Однако, по нашему мнению, наибольший интерес разработанный способ интегральной оценки экспрессии генов и ВПЧ может представлять для прогноза ПВИ. У пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки при сортировке образца в группу риска (ИР>50 баллов) чаще сохранялся ВПЧ (81,5% против 15,9%) в течение 24 месяцев, а также наблюдалась прогрессия типа мазка до LSIL (44,4% против 10,5%) и HSIL (12,5% против 1,6%).

Аналогичный подход реализован в тесте QIAsure Methylation Test (Qiagen, Германия), при использовании которого можно выявить гиперметилирование ДНК гена *FAM19A4* и микро РНК hsa-mir124-2. Гиперметилирование ДНК приводит к снижению экспрессии данных маркеров и ассоциировано с РШМ и распространенными поражениями CIN2/3, связанными с продолжительностью ВПЧ-ВР-инфекции более 5 лет, которые имеют повышенный уровень метилирования и хромосомные аберрации («раковый» (эпи)генетический профиль). Тест QIAsure имеет следующие клинические характеристики для выявления CIN3 и РШМ: чувствительность составляет 66–67% для CIN3 и 100% для РШМ при тестировании образцов, взятых врачом или при самозаборе биоматериала. Полагают, что положительный результат обеспечивает эффективное выявление РШМ и распространенных поражений CIN2/3, имеющих ожидаемый высокий краткосрочный риск прогрессирования до РШМ [20]. Отрицательный Тест QIAsure, с другой стороны, указывает на низкий риск РШМ в течение последующих 14 лет [21].

Тест QIAsure одобрен FDA, предназначен для определения «тяжелых» поражений шейки матки и сортировки ВПЧ-позитивных образцов или образцов с атипичными плоскоклеточными клетками неопределенного значения (ASC-US) при цитологии для проведения кольпоскопии и последующей биопсии по показаниям.

Примерно с такой же частотой (24,9%), как и в нашем исследовании, тест дает положительные результаты при ⩽CIN1 [22]. Однако предположения по поводу данного наблюдаемого явления разработчики теста QIAsure не представляют. По-нашему мнению, это могут быть быстро прогрессирующие формы ВПЧ-ассоциированных поражений.

Данное исследование является пилотным и заслуживает дальнейшей валидации на большей выборке в соответствии с требованиями Руководства TRIPOD, которые будут учтены при планировании, проведении, анализе дальнейших исследований и отчетности по ним с использованием данной модели [23].

Заключение

В перспективе разработанная модель подлежит дальнейшей апробации и, вероятно, может быть использована в клинической практике при скрининге и профилактике РШМ в качестве дополнительного метода для сортировки образцов с «тяжелыми» поражениями и риском прогрессии патологического процесса, а также отбора пациенток для проведения кольпоскопии и биопсии по показаниям.

Литература/References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A.* et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2021; 71(3): 209-49. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660.
2. Официальный интернет-портал правовой информации. Доступно по: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037 [Official Internet portal of legal information] (in Russian). Available at: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037
3. *Bhatla N., Singhal S.* Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 65: 98-108. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008.
4. *Cuzick J., Clavel C., Petry K-U., Meijer C.J.L.M., Hoyer H., Ratnam S.* et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int. J. Cancer. 2006; 119(5): 1095-101. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.21955.
5. *Segura S.E., Ramos-Rivera G., Hakima L., Suhrland M., Khader S.* Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot rule out high-grade lesion: diagnosis, histological outcomes and human papillomavirus results. Cytopathology. 2019; 30(1): 99-104. https://dx.doi.org/10.1111/cyt.12629.
6. *Crothers B.A., Jones B.A., Cahill L.A., Moriarty A.T., Mody D.R., Tench W.D.* et al. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic-histologic correlations: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 4. Arch. Pathol. Lab. Med. 2013; 137(2): 199-213. https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0250-OA.
7. *Аттоева Д.И., Асатурова А.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Стародубцева Н.Л., Шешко П.Л., Уруймагова А.Т.* Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование). Гинекология. 2021; 23(1): 78-82. [Attoeva D.I., Asaturova A.V., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Starodubtseva N.L., Sheshko P.L., Uruimagova A.T. Comparison of the results of clinical and morphological research methods in HPV-associated diseases of the cervix (retrospective study). Gynecology. 2021; 23(1): 78-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200647.
8. *Bergeron C., von Knebel Doeberitz M.* The role of cytology in the 21st century: the integration of cells and molecules. Acta Cytol. 2016; 60(6): 540-2. https://dx.doi.org/10.1159/000449402.
9. *Guan P., Howell-Jones R., Li N., Bruni L., de Sanjosé S., Franceschi S.* et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. Int. J. Cancer. 2012; 131(10): 2349-59. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.27485.

10. *Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjosé S.* Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J. Infect. Dis. 2010; 202(12): 1789-99. https://dx.doi.org/10.1086/657321.
11. *Gage J.C., Hunt W.C., Schiffman M., Katki H.A., Cheung L.S., Cuzick J.* et al. Risk stratification using human papillomavirus testing among women with equivocally abnormal cytology: results from a State-Wide Surveillance Program. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2016; 25(1): 36-42. https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0669.
12. *Мельникова Н.В., Боженко В.К., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Яровая Н.Ю., Болотина Н.А., Захаренко М.В., Сенчукова А.П., Акопова Н.Б., Александрова Н.В., Бурменская О.В., Ашрафян Л.А.* Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: анализ профиля мРНК в практике жидкостной цитологии. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 95-100. [Melnikova N.V., Bozhenko V.K., Antonova I.B., Babaeva N.A., Yarovaya N.Yu., Bolotina N.A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia: analysis of the mRNA profile in the practice of liquid cytology. Obstetrics and gynecology. 2017; 4: 95-100. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.95-100.
13. *Burd E.M.* Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. Clin. Microbiol. Rev. 2016; 29(2): 291-319. https://dx.doi.org/10.1128/CMR.00013-15.
14. *Li W., Meng Y., Wang Y., Cheng X., Wang C., Xiao S.* et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: a retrospective follow-up study. Gynecol. Oncol. 2019; 154(2): 345-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.026.
15. *Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т.* Персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 104-10. [Sycheva E.G., Nazarova N.M., Burmenskaya O.V., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Persistence HPV high oncogenic risk and other molecular genetic predictors of cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics and gynecology. 2018; 12: 104-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.104-110.
16. *Rodriguez A.C., Schiffman M., Herrero R., Wacholder S., Hildesheim A., Castle P.E.* et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. J. Natl. Cancer Inst. 2008; 100(7): 513-7. https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn044.
17. *Weaver B., Shew M., Qadadri B., Tu W., Tong Y., Denski C.* et al. Low-level persistence of human papillomavirus 16 DNA in a cohort of closely followed adolescent women. J. Med. Virol. 2011; 83(8): 1362-9. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.22116.
18. *Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Авраченкова А.В.* ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции. Доктор.Ру. 2019; 4: 31-5. [Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Avrachenkova A.V. HPV infection: prospective observation of elimination and assessment of risk factors for persistence. Doctor.Ru. 2019; 4: 31-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35.
19. Rositch A.F., Koshiol J., Hudgens M.G., Razzaghi H., Backes D.M., Pimenta J.M. et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. Int. J. Cancer. 2013; 133(6): 1271-85. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.27828.
20. *Floore A., Hesselink A., Oštrbenk A., Alcaniz E., Rothe B., Pedersen H.* et al. Intra- and inter-laboratory agreement of the FAM19A4/mir124-2 methylation test: results from an international study. J. Clin. Lab. Anal. 2019; 33(4): e22854. https://dx.doi.org/10.1002/jcla.22854.
21. *De Strooper L.M., Berkhof J., Steenbergen R.D., Lissenberg-Witte B.I., Snijders P.J., Meijer C.J.* et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative FAM19A4/mir124-2 methylation test: a post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up. Int. J. Cancer. 2018; 143(6): 1541-8. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.31539.
22. *Luttmer R., De Strooper L.M., Dijkstra M.G., Berkhof J., Snijders P.J., Steenbergen R.D.* et al. FAM19A4 methylation analysis in self-samples compared with cervical scrapes for detecting cervical (pre)cancer in HPV-positive women. Br. J. Cancer. 2016; 115(5): 579-87. https://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.200.
23. *Moons K.G., Altman D.G., Reitsma J.B., Ioannidis J.P.A., Macaskill P., Steyerberg E.W.* et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann. Intern. Med. 2015; 162(1): W1-73. https://dx.doi.org/10.7326/M14-0698.

Поступила 08.06.2021
Принята в печать 01.07.2021
Received 08.06.2021
Accepted 01.07.2021

Сведения об авторах:
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.
Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., в.н.с., Национальный медицинский исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сычева Елена Геннадьевна, к.м.н., врач, Национальный медицинский исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(910)492-54-55, el.bona@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, заведующий научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya@oparina4, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Трофимов Дмитрий Юрьевич, профессор, д.б.н., директор Института репродуктивной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-18-00, g_sukhikh@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
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.
Niso M. Nazarova, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elena G. Sycheva, PhD, doctor, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russian Federation, +7(910)492-54-55, el.bona@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Academiciam V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-69-34, vprilepskaya@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Dmitry Yu. Trofimov, Dr. Sci. (Bio), Professor, Director of the Institute of Reproductive Genetics, Academiciam V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-49-51, d_trofimov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Gennady T. Sukhikh, Academician RAS, Professor, Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-18-00, g_sukhikh@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Т.Д. КОРОТКОВА, Л.В. КРЕЧЕТОВА, Е.В. ИНВИЯЕВА, В.В. ВТОРУШИНА, Л.В. ВАНЬКО, Л.В. АДАМЯН

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

Цель: *Изучение особенностей фенотипа субпопуляций клеток врожденного иммунитета у женщин с эндометриозом до и после комплексной терапии, включившей хирургическое лечение.*

Материалы и методы: *Проведено клиническое и иммунологическое исследование женщин с эндометриозом I–II (n=12) и III–IV (n=28) степени распространения до и после комплексной терапии, включающей хирургическое лечение. Методом проточной цитометрии фенотипировали мононуклеарные клетки перитонеальной жидкости, полученные интраоперационно, и клетки периферической крови, взятые до и через 6 месяцев после хирургической операции (n=15).*

Результаты: *В перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом по сравнению с контролем снижены доли TCRγδ-клеток (p<0,001) и Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ (Treg-клеток) (p=0,028), а по сравнению с содержанием в периферической крови выявлено уменьшение доли цитотоксических $CD3^-CD56^+CD16^+$-NK-клеток (p<0,001), увеличение доли регуляторных $CD56^{bright}CD16^{dim}$-NK-клеток (p=0,005). В периферической крови по сравнению с контролем также уменьшена доля Treg-клеток (p=0,028), кроме того, увеличен нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (p=0,022), уменьшена доля $CD14^{high}CD16^{low}$-классических моноцитов (p=0,017) и увеличена доля неклассических (p=0,009). Через 6 месяцев после операции в периферической крови общее содержание лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и доля Treg-клеток значимо отличаются от исходных значений (p=0,008, p=0,017 и p=0,001 соответственно), не отличаясь от контрольных значений.*

Заключение: *Нарушение в соотношении регуляторных и цитотоксических субпопуляций в большей степени проявляется на локальном уровне, по сравнению с системным. Тем не менее, после комплексного лечения, включающего оперативное вмешательство, выявлена очевидная тенденция к нормализации измененных показателей в периферической крови на фоне улучшения клинической картины, в частности, выражающейся в исчезновении болевого синдрома.*

Ключевые слова: *эндометриоз, хирургическое лечение, субпопуляции NK-клеток и моноцитов, Т-регуляторные клетки.*

Вклад авторов: Адамян Л.В., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. – концепция и дизайн исследования; Короткова Т.Д., Инвияева Е.В., Вторушина В.В. – сбор и обработка материала; Короткова Т.Д., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. – статистическая обработка данных; Короткова Т.Д., Инвияева В.В. – написание текста; Адамян Л.В., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа была выполнена в рамках государственного задания 2021 8-А21.
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: Короткова Т.Д., Кречетова Л.В., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Ванько Л.В., Адамян Л.В. Фенотипическая характеристика субпопуляций клеток врожденного иммунитета в периферической крови женщин с эндометриозом до и после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 93-102
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.93-102

T.D. KOROTKOVA, L.V. KRECHETOVA, E.V. INVIYAEVA, V.V. VTORUSHINA, L.V. VANKO, L.V. ADAMYAN

PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF PERIPHERAL BLOOD INNATE IMMUNE CELL SUBPOPULATIONS IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS BEFORE AND AFTER SURGERY

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

Objective: *To investigate phenotypic characteristics of innate immune cell subpopulations in women with endometriosis before and after combination therapy, including surgery.*

Materials and methods: *The study included women with stage I–II (n=12) and III–IV (n=28) endometriosis, who underwent clinical and immunological investigations before and after combination therapy, including surgery. Peritoneal fluid samples obtained intraoperatively and blood samples drawn from the study subjects before and six months after surgery were phenotyped for mononuclear cells using flow cytometry (n=15).*

Results: *In the peritoneal fluid of women with endometriosis, the proportions of TCRγδ cells (p<0.001) and T regulatory cells with the $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ phenotype (Treg cells) (p=0.028) were lower than in controls. Compared with peripheral blood, there was a decrease in the proportion of cytotoxic $CD3^-CD56^+CD16^+$-NK cells (p<0.001), an increase in the proportion of regulatory $CD56^{bright}CD16^{dim}$-NK cells (p=0.005). Compared to the control, the proportion of Treg cells in peripheral blood was also reduced (p=0.028). Besides, the neutrophil-lymphocyte index (p=0.022) was increased. There was a reduction in the proportion of $CD14^{high}CD16^{low}$ -classical monocytes (p=0.017), while the proportion of non-classical was increased (p= 0.009). Six months after surgery, the total leukocyte count, neutrophil-lymphocyte index, and the proportion of Treg cells in the peripheral blood significantly differ from the baseline values (p=0.008, p=0.017, and p=0.001, respectively), not differing from the control values.*

Conclusion: *The imbalance between regulatory and cytotoxic subpopulations is more pronounced at the local than at the systemic level. Nevertheless, after combination therapy, including surgery, there was a noticeable tendency towards normalization of the altered peripheral blood parameters against the background of an improvement in clinical symptoms, particularly in relieving the pain.*

Keywords: *endometriosis, surgical treatment, subpopulations of NK cells and monocytes, T-regulatory cells.*

Authors' contributions: Adamyan L.V., Krechetova L.V., Vanko L.V. – conception and design of the study; Korotkova T.D., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V. – data collection and analysis; Korotkova T.D., Krechetova L.V., Vanko L.V. – statistical analysis; Korotkova T.D., Inviyaeva V.V. – manuscript preparation; Adamyan L.V., Krechetova L.V., Vanko L.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of the state assignment 2021 8-A21.
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: Korotkova T.D., Krechetova L.V., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Vanko L.V., Adamyan L.V. Phenotypic characterization of peripheral blood innate immune cell subpopulations in women with endometriosis before and after surgery. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 93-102 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.93-102

Эндометриоз, являясь одной из актуальных проблем гинекологии, представляет собой патологию, характеризующуюся эстроген-зависимым ростом вне матки ткани, подобной эндометрию, которая встречается у 7–10% женщин. Сложное заболевание, обычно сопровождающееся хронической болью в тазу, болезненными менструациями, усталостью и часто бесплодием, оказывает существенное влияние на качество жизни женщины. Основными критическими механизмами, приводящими к возникновению эндометриоза, считаются избыточная продукция эстрадиола, резистентность к прогестерону, увеличение продукции провоспалительных цитокинов и недостаточная способность иммунных клеток подавлять воспалительный ответ [1]. Диагноз генитального эндометриоза обычно устанавливается при лапароскопической оценке малого таза, а лечение бывает комплексным с применением гормональной терапии и хирургического вмешательства. Многие вопросы, касающиеся патогенеза и терапии эндометриоза, остаются недостаточно изучены, хотя выполнено большое количество научных и клинических исследований [2–4].

Развитие эндометриоза в настоящее время связывают с комплексом патологических изменений, ассоциирующихся с генетическими/эпигенетическими, гормональными, иммунологическими и другими факторами. У женщин с эндометриозом выявлены изменения в содержании разных популяций иммунных клеток и в их функциональной активности, свидетельствующие об активном участии иммунной системы в патогенезе эндометриоза [5–9]. Клетки и гуморальные факторы системы врожденного иммунитета, который направлен на поддержание и сохранение гомеостаза, выполняют эффекторную и регуляторную функции, а также участвуют в запуске адаптивного иммунитета.

Функциональная направленность клеток определяется их фенотипом. Так, субпопуляции NK-клеток, в зависимости от интенсивности экспрессии тех или других рецепторов, проявляют преимущественно регуляторную способность ($CD56^{bright}CD16^{dim\backslash-}$-NK-клетки) или цитотоксическую активность ($CD56^{dim\backslash-}CD16^{bright}$-NK-клетки) [10–12]. Регуляторной способностью обладают экспрессирующие Т-клеточный рецептор (TCR), в основном αβTCR, NKT-клетки ($CD3^+CD56^+16^+$-NK-клетки) и субпопуляция, экспрессирующая γδTCR (CD56γδTCR-NK-клетки).

Находящиеся в кровотоке и перитонеальной жидкости моноциты, являются предшественниками макрофагов, которые играют важную роль при воспалении, травмах и развитии неопластических процессов [13–16]. В зависимости от интенсивности экспрессии молекул CD14 и CD16 выделяют две основные субпопуляции: $CD14^{high}CD16^{low}$ (или $CD14^{++}CD16^-$, классическая) и $CD14^{+/low}CD16^{high}$ (или $CD14^+CD16^{++}$, неклассическая), а также промежуточную субпопуляцию ($CD14^{high}CD16^+$, или $CD14^{++}CD16^+$) [17, 18].

Основные исследования при эндометриозе клеток врожденного иммунитета, таких как NK-клетки и моноциты/макрофаги, посвящены изучению их функциональных свойств. Показано ослабление процесса фагоцитоза у перитонеальных макрофагов, понижение цитотоксической активности NK-клеток, положительно коррелирующих с тяжестью заболевания [7, 19]. Однако у женщин с эндометриозом недостаточно охарактеризованы фенотипические характеристики и соотношение субпопуляций этих клеток после хирургического лечения эндометриоза.

Цель данного исследования состояла в изучении особенностей фенотипа клеток врожденного иммунитета у женщин с эндометриозом до и через 6 месяцев после комплексной терапии, включившей хирургическое лечение.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены пациентки, наблюдавшиеся и оперированные в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Группу исследования составили 40 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), подтвержденным данными УЗИ и/или МРТ, а также впоследствии обзорным гистологическим исследованием удаленных очагов эндометриоза для верификации диагноза. Женщины с эндометриозом разделены на 2 группы в соответствии со степенью распространения поражения: 12 пациенток с I–II степенью распространения эндометриоза (ЭМ-1) и 28 пациенток с III–IV степенью (ЭМ-2). 15 пациенток (7 практически здоровых фертильных женщин и 8 женщин с неполной внутриматочной перегородкой, без воспалительных и пролиферативных гинекологических заболеваний, с отсутствием генитального эндометриоза, что подтверждено лапароскопически), составили контрольную группу (К).

Критерии включения в группы исследования: возраст пациенток 18–45 лет; подтвержденный диагноз НГЭ; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациентки со злокачественными новообразованиями, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, с тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Иммунологическое исследование клеток периферической крови (ПК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) проводилось у всех женщин перед оперативным удалением эндометриоидных очагов. Через 6 месяцев после оперативного вмешательства проведено повторное исследование фенотипа клеток периферической крови у 15 пациенток (4 женщины из группы ЭМ-1 и 11 женщин из группы ЭМ-2).

Кровь для анализа у женщин забирали натощак из локтевой вены перед оперативным вмешательством на 13–24-й день цикла и через 6 месяцев после него. Перитонеальную жидкость забирали во время операции сразу после лапароскопического вхождения в брюшную полость. Фенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител (мАт), (Becton Dickinson и eBioscience, США), меченных FITC, PE, APC. Лимфоцитарный гейт, позволяющий исключить из анализа другие клетки крови, выявляли с помощью мАт к CD45 (Dako, Дания). Оценивалось содержание субпопуляций NK-клеток ($CD56^+CD16^+$), моноцитов ($CD14^+CD16^+$). Т-регуляторные клетки (Treg) определяли, как клетки, экспрессирующие Т-клеточный рецептор типа γδ (TCRγδ), а также как Treg с фенотипом $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием программы Kaluza.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007 и программы MedCalc v16.8. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные представлены средней арифметической величиной и стандартным отклонением (M (SD)). Для оценки значимости различий в случае нормального распределения признаков использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p<0,05$. В случае отклонения распределения количественных признаков от нормального данные были представлены как медиана и интерквартильный размах (Me (Q1; Q3)). В случае отклонения распределения количественных признаков от нормального проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в нескольких группах осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, при попарных сравнениях использовали U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений или критерий Вилкоксона. Качественные признаки представлены как в абсолютных (n), так и в относительных (%) величинах, для их сравнения был использован точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

При изучении анамнеза, жалоб, перенесенных и имеющихся на момент осмотра экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств и наличия или отсутствия наследственной патологии получены результаты, представленные в таблицах 1 и 2.

Статистически значимых различий по возрасту, индексу массы тела, среднему возрасту менархе, времени менструации между группами пациенток с эндометриозом разной степени распространенности и с контрольной группой не было выявлено. Показатели общего анализа крови свидетельствуют о значимом увеличении содержания лейкоцитов, снижении доли лимфоцитов и увеличении соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в группах пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой.

Женщины с эндометриозом обеих групп часто жаловались на боли внизу живота, не связанные

с менструацией, при отсутствии подобных жалоб в контрольной группе. Болезненные менструации значимо чаще имели место в группе ЭМ-1, диспареуния отмечалась чаще среди пациенток группы ЭМ-2, по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

По количеству беременностей в анамнезе значимых различий между исследуемыми группами паци-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика и лабораторные показатели женщин с эндометриозом

Параметры	Группы пациенток			*p*-значение
	Эндометриоз I–II степени (*n*=12)	Эндометриоз III–IV степени (*n*=28)	Контроль (*n*=15)	
Возраст, годы M (SD)	31,7 (7,6)	32,9 (5,6)	30,3 (3,2)	*p*>0,017
Индекс массы тела, (кг/м²), M (SD)	23,4 (3,2)	23,2 (4,8)	21,8 (2,9)	*p*>0,017
Средний возраст менархе, годы, M (SD)	12,9 (0,5)	12,7 (0,9)	12,4 (0,7)	*p*>0,017
Менструальный цикл (дни), M (SD)	28,3 (6,2)	27,7 (1,9)	29,5 (1,9)	*p*>0,017
Длительность менструации (дни), M (SD)	5,25 (0,6)	5,4 (0,8)	5,8 (0,9)	*p*>0,017
Популяционный состав лейкоцитов периферической крови				
Лейкоциты (×10⁹/л) (Me (Q1;Q3))	11,9 (8,9;13,3)	9,3 (7,3;11,6)	6,3 (5,1;9,1)	$p_{1\text{-}K}$=0,01 $p_{2\text{-}K}$=0,01
Лимфоциты (ЛФ) (%), (Me (Q1;Q3))	20,1 (16,9;23,4)	24,0 (15,8;29,8)	30,1 (26,0;34,2)	$p_{1\text{-}K}$=0,01 $p_{2\text{-}K}$=0,01
Нейтрофилы (НФ) (%), (Me (Q1;Q3))	70,4 (66,7;75,4)	65,9 (57,1;75,9)	59,0 (52,8;65,2)	*p*>0,017
Моноциты (%), (Me (Q1;Q3))	8,2 (7,3;9,1)	9,6 (8,1;11,1)	8,3 (7,3;9,5)	*p*>0,017
НФ/ЛФ, отн.ед. (Me (Q1;Q3)).	3,5 (2,9;4,5)	2,8 (1,9;4,9)	1,8 (1,7;2,3)	$p_{1\text{-}K}$=0,01 $p_{2\text{-}K}$=0,01

Примечание. Различия между группами оценивались методом Краскела–Уоллиса. Различия значимы при *p*<0,017.

Таблица 2. Частота гинекологической и соматической патологии у женщин с эндометриозом по данным анамнеза

Параметры	Группы пациенток			*p*-значение
	Эндометриоз I–II степени (*n*=12)	Эндометриоз III–IV степени степени (*n*=28)	Контроль (*n*=15)	
Боли внизу живота, не связанные с менструацией (*n*, %)	8 (66,6)	27 (96,4)	0	$p_{1\text{-}K}$<0,001 $p_{2\text{-}K}$<0,001
Болезненные менструации (*n*, %)	8 (66,6)	14 (51,8)	2 (13,3%)	$p_{1\text{-}K}$=0,007
Диспареуния (*n*, %)	2 (16,6)	10 (37,1)	0	$p_{2\text{-}K}$=0,007
Беременности (*n*, %)	5 (41,6)	10 (37,1)	11 (73,3)	*p*>0,017
Роды (*n*, %)	4 (33,3)	8 (29,6)	12 (81,8)	$p_{2\text{-}K}$=0,012
Бесплодие (*n*, %)	4 (33,3)	14 (51,8)	0	$p_{2\text{-}K}$<0,001
Онкологические заболевания у близких родственников, (*n*,%)	4 (33,3)	4 (14,2)	0	*p*>0,017
Гинекологическая патология в анамнезе (*n*, %)	4 (33,3)	3 (10,7)	5 (31,3)	*p*>0,017
Аллергические заболевания (*n*, %)	0	9 (32,1)	1 (6,8)	*p*>0,017
Заболевания органов дыхательной системы (*n*, %)	3 (25)	3 (10,7)	1 (6,5)	*p*>0,017
Заболевания органов сердечно-сосудистой системы (*n*, %)	1 (8,3)	8 (29,6)	2 (12,5)	*p*>0,017
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта (*n*, %)	8 (66,6)	15 (55,5)	3 (18,75)	*p*>0,017
Заболевания органов мочевыделительной системы (*n*, %)	3 (25)	9 (33,3)	3 (18,75)	*p*>0,017
Ожирение (*n*, %)	2 (16,6)	3 (10,7)	0	*p*>0,017
Перенесенные операции по поводу эндометриоза (*n*, %)	2 (16,6)	7 (25,9)	0	*p*>0,017
Негинекологические операции (*n*, %)	1 (8,3)	4 (14,8)	2 (12,5)	*p*>0,017

Примечание. Различия между группами оценивались с использованием точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при *p*<0,017.

енток не выявлено. Количество родов было ниже в обеих группах по сравнению с контролем, но значимо отличалась только ЭМ-2 группа. В ЭМ-2 группе также чаще было диагностировано бесплодие.

Значимых различий по частоте случаев ожирения, наличия аллергических заболеваний между группами не наблюдалось. Онкологические заболевания у близких родственников пациенток отмечены у пациенток с эндометриозом обеих групп при отсутствии в контрольной группе, однако различие было незначимым. Существенных различий в частоте заболеваний органов дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы и заболеваний желудочно-кишечного тракта между группами не наблюдалось. Перенесенные в прошлом операции по поводу эндометриоза отмечены в обеих группах пациенток с эндометриозом без значимых различий.

Во время гинекологического осмотра до оперативного лечения болезненность при пальпации придатков матки у пациенток с ЭМ III–IV степени распространения отмечалась чаще, чем у пациенток с ЭМ I–II степени (у 28/28 (100%) и у 5/12 (41,6%), соответственно, p=0,001), также более часто у женщин из ЭМ-2 группы при пальпации крестцово-маточных связок (в 24/28 (81,5%) случаев против 3/12 (25%), p<0,001).

Всем женщинам с эндометриозом было проведено хирургическое лечение. Показаниями к оперативному лечению являлись боли внизу живота различной локализации и характера, болезненные менструации, боли при половом контакте, а также отсутствие наступления беременности в течение более 1 года регулярной половой жизни без контрацепции. В 100% случаев операция проводилась лапароскопическим доступом.

При оперативном вмешательстве было обнаружено, что наиболее часто поверхностные поражения локализовались на брюшине (у 8/12 (66,6%) и у 28/28 (100%) пациенток в ЭМ-1 и ЭМ-2 группах соответственно, p=0,005) и на крестцово-маточных связках (в первой группе в 4/12 (33%) случаях, во второй – в 17/28 (61,1%) случаях, p>0,05), на кишечнике и в ретроцервикальной области у женщин группы ЭМ-1 (у 5/12 (41,6) и у женщин группы ЭМ-2 в 11/28 (40,7%) случаях (p>0,05). В группе ЭМ-1 у 3/12 (25%) женщин при лапароскопии обнаружены эндометриоидные кисты только на одном яичнике, а в группе ЭМ-2 у 8/28 (29,6%) женщин на одном и у 12/28 (44%) на двух яичниках (p<0,05).

Кроме оперативного удаления очагов эндометриоза комплексная терапия включала медикаментозную, направленную на нормализацию баланса гормонов и подавление воспаления. Пребывание в стационаре в среднем составило 5,8 (1,2) дня в зависимости от объема и тяжести проведенного оперативного лечения. В качестве послеоперационного лечения проводилась антибактериальная, симптоматическая и, при необходимости, антианемическая терапия. В рамках восстановительных послеоперационных мер также применялась физиотерапия (импульсные токи низкой частоты, магнитные и электромагнитные поля низкой частоты в режиме магнитного поля частотой 50 Гц и индуктивности от 35 мТл, 1–3 раза в день, до 20 на курс). По показаниям на следующем этапе восстановительного лечения назначали бальнеотерапию – общие радоновые и йодобромные ванны (средняя концентрация радона от 40 до 200 нКи/л (1,5–7,5 кБк/л), концентрация йода не менее 10 мг/дм^3 и брома не менее 25мг/дм^3).

После оперативного лечения, в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов, 55,5% пациенткам проводилась гормональная терапия: в 33,3% случаев в группе ЭМ-1 и в 66,6% в группе ЭМ-2. Препаратами выбора явились агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) 3,6 мг каждые 28 дней; диеногест в дозе 2 мг. В зависимости от распространенности процесса и наличия сочетанной патологии аГнРГ назначались на 3–6 месяцев, а диеногест на 6–12 месяцев.

Степень влияния оперативного, гормонального и антивоспалительного лечения оценивалась через 6 месяцев после плановой хирургической операции. Проведено клиническое обследование 27 женщин: 9 женщин в группе ЭМ-1 и 18 женщин в группе ЭМ-2 (катамнез, бимануальное гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза). Наличие спаечного процесса в малом тазу выявлено у 2/9 (22,2%) пациенток в группе ЭМ-1 и у 6/18 (33,3%) в группе ЭМ-2 (p>0,05).

Рецидив заболевания был установлен при возобновлении клинической симптоматики у 3 (11,1%) из 27 обследованных женщин. Пациентки предъявляли жалобы на периодические боли внизу живота и болезненные менструации. При ультразвуковом исследовании выявлялись очаги НГЭ.

После проведенного лечения у 6 (22,2%) женщин наступила беременность: в группе ЭМ-1 у 1/9 (11,1%) и в группе ЭМ-2 – у 5/18 (27,7%). При этом в 16,6% случаев самостоятельно и у 83,3% женщин с помощью программы ВРТ.

Отдаленные результаты органосохраняющего хирургического лечения НГЭ отслежены в течение от 6 до 24 месяцев у 39 пациенток. После проведенного лечения беременность наступила у 10/39 (26%) женщин, в 2 (16,6%) случаях самостоятельно и у 8/39 (20%) женщин с помощью ЭКО.

Проведено исследование исходного содержания субпопуляций лимфоцитов (NK-клеток, TCRγδ и Treg) и моноцитов (классические, неклассические и промежуточные) в периферической крови и перитонеальной жидкости у женщин в контрольной группе (n=15) и у пациенток с эндометриозом (n=15), которым повторно проведено иммунологическое исследование клеток того же фенотипа в периферической крови через 6 месяцев после операции.

Средние показатели исходного содержания лейкоцитов и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (НФ/ЛФ) в периферической крови женщин исследуемой группы, также, как и в общей группе, были увеличены по сравнению с контролем (9,7 (6,9;12,4) против 6,3(5,1;9,1), p=0,029, и 3,4 (2,07;5,01) против 1,9(1,68;2,55), p=0,022, критерий Манна–Уитни). При этом имело место уменьшение доли лимфоцитов и отсутствие изменения в содержании моноцитов. Соотношение НФ/ЛФ в периферической

крови пациенток с эндометриозом увеличено почти в полтора раза при сравнении с контролем.

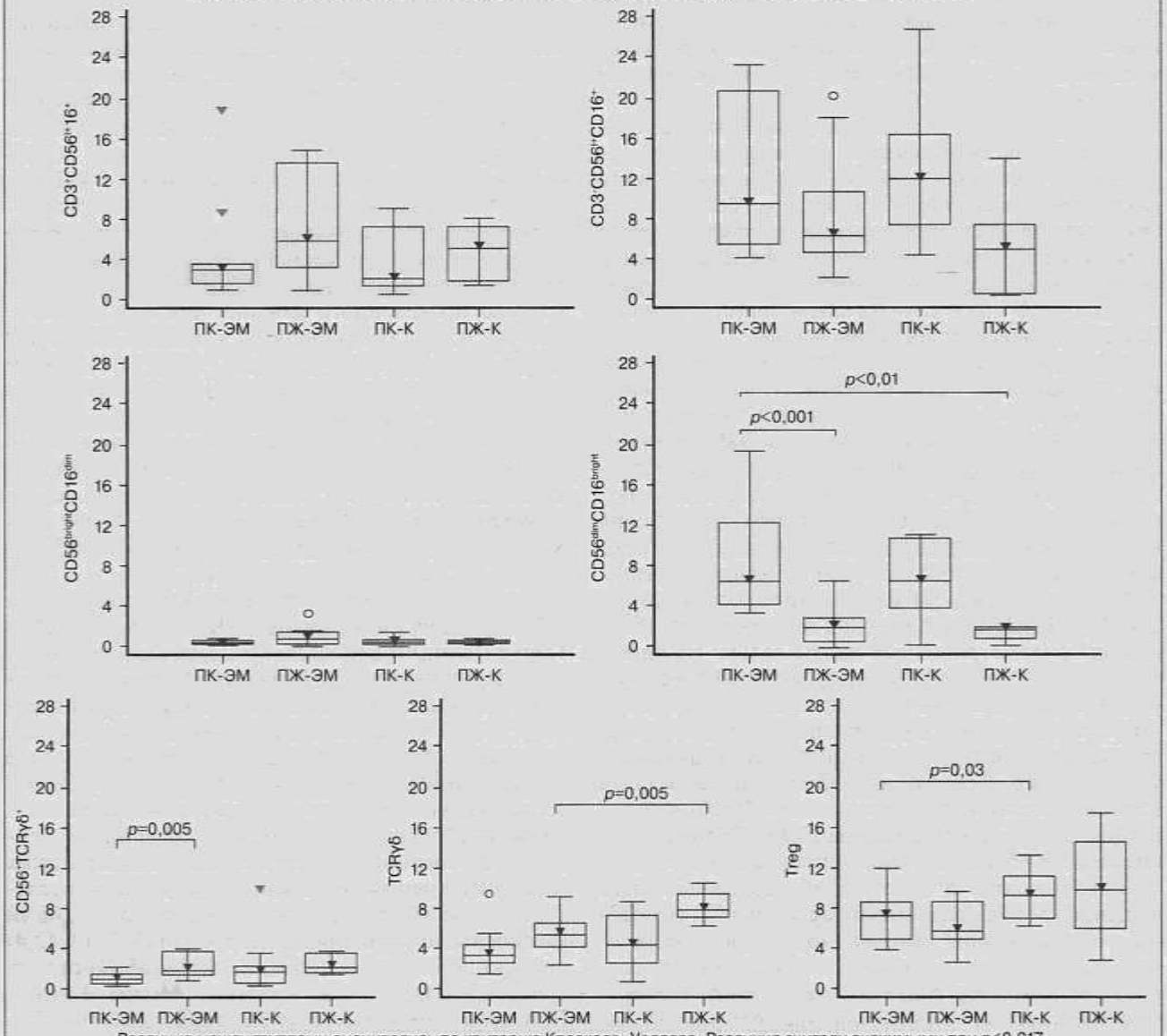
При сравнительном исследовании исходного содержания субпопуляций NK-клеток, TCRγδ и Treg в периферической крови и перитонеальной жидкости у исследуемых женщин с эндометриозом и в контрольной группе до оперативного вмешательства получены результаты, представленные на рисунке 1.

Различия между группами оценивались по критерию Краскелла–Уоллеса. Различия считали значимыми при $p<0,017$.

Выявлены значимые различия между периферической кровью и перитонеальной жидкостью по содержанию субпопуляций NK-клеток: цитотоксических $CD56^{dim}CD16^{bright}$- и регуляторных CD56TCRγδ-клеток. В перитонеальной жидкости доля $CD56^{dim}CD16^{bright}$-клеток была меньше, чем в периферической крови как у женщин с эндометриозом ($p<0,001$), так и в контрольной группе ($p<0,01$). Доля CD56TCRγδ-клеток в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом была больше, чем в периферической крови ($p=0,005$). Различий в содержании субпопуляций NK-клеток в периферической крови женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой не отмечено.

Значимых различий между содержанием субпопуляции TCRγδ-клеток в периферической крови и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом не обнаружено, но наблюдается уменьшение их доли в перитонеальной жидкости по сравнению с контролем ($p=0,005$). Между содержанием Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD4^{+}CD25^{+}CD127^{low/-}$ также не было различий в периферической крови и перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом, но имело место уменьшение содержания в периферической крови по сравнению с контролем ($p=0,028$).

Рис. 1. Сравнительный анализ исходного содержания субпопуляций NK-клеток, TCRγδ и Treg в периферической крови (ПК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) женщин с эндометриозом (ЭМ)и контрольной группы (К)



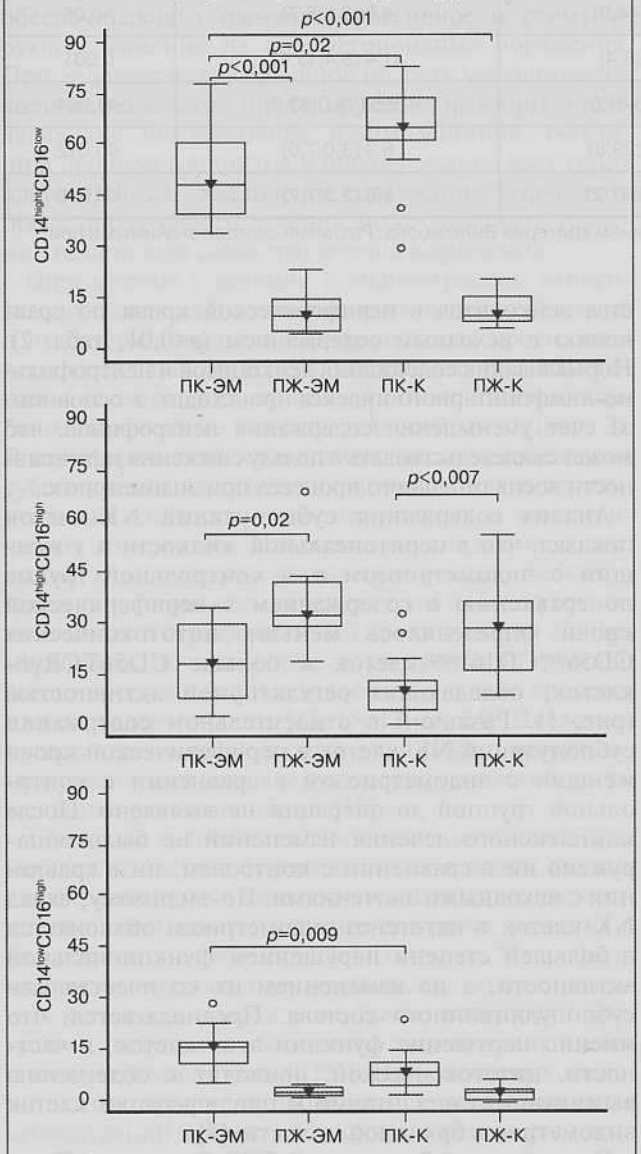
Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллеса. Различия считали значимыми при $p<0,017$.

На рисунке 2 представлены результаты сравнительного исследования содержания субпопуляций моноцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости исследуемых женщин с эндометриозом и в контрольной группе до оперативного вмешательства.

Различия между группами оценивались по критерию Краскелла–Уоллеса. Различия считали значимыми при $p<0,017$.

В периферической крови обеих групп женщин наблюдается преобладание субпопуляции классических моноцитов ($p<0,001$ при эндометриозе и $p=0,0001$ в контроле), а в перитонеальной жидкости промежуточных ($p=0,002$ при эндометриозе и $p<0,007$ в контроле). При этом в периферической крови женщин с эндометриозом наблюдалось снижение содержания субпопуляций классических ($p=0,017$) и увеличение неклассических ($p=0,009$) моноцитов, по сравнению с контрольной группой. В перитонеальной жидкости не выявлено значимых различий в субпопуляционном составе моноцитов между основной и контрольной группами.

Рис. 2. Сравнительный анализ исходного содержания субпопуляций моноцитов в периферической крови (ПК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) женщин с эндометриозом (ЭМ)и контрольной группы (К)



Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллеса. Различия считали значимыми при $p<0,017$.

Через 6 месяцев после хирургической операции, включенной в комплексную терапию, было исследовано содержание популяций лейкоцитов, субпопуляций NK-клеток, регуляторных лимфоцитов и моноцитов периферической крови и проведено сравнение с исходными данными в группе оперированных по поводу эндометриоза женщин, результаты которого представлены в таблице 3.

Представленные данные свидетельствуют о значимом снижении количества лейкоцитов, снижении доли нейтрофилов и увеличении доли лимфоцитов по сравнению с исходным содержанием в периферической крови оперированных пациенток.

Анализ показывает, что к этому времени комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство, привело к нормализации содержания лейкоцитов и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, поскольку не определялось различий с данными контрольной группы (6,0 (5,1;8,5) и 6,3 (5,1;9,1) $p=0,743$; 1,6 (1,3;2,3) и 1,8 (1,7;2,3) $p=0,303$ соответственно, данные из таблиц 1 и 3).

Значимых различий в содержании исследованных субпопуляций NK-клеток и субпопуляции регуляторных TCRγδ-клеток после операции по сравнению с исходным содержанием не выявлено. Однако наблюдается увеличение субпопуляции Treg-клеток и изменение соотношения субпопуляций моноцитов, поскольку увеличивается доля классических моноцитов при снижении долей промежуточных и неклассических моноцитов, что может свидетельствовать о снижении интенсивности воспалительного процесса.

Обсуждение

Характерными клинико-анамнестическими особенностями для исследованной нами группы женщин с эндометриозом были следующие: не связанные с менструацией тазовые боли у большинства пациенток; болезненные менструации; диспареуния; снижение количества беременностей и родов, бесплодие почти у каждой второй пациентки; болезненность при пальпации придатков матки и крестцово-маточных связок. Значимых различий между группами с менее и более тяжелыми стадиями заболевания по частоте встречаемости большинства этих симптомов не наблюдалось. Это подтверждает устоявшееся мнение, что точность постановки диагноза зависит от оперативного вмешательства и морфологического исследования для подтверждения эндометриоидной структуры выявленных поражений. С желанием избежать оперативного вмешательства для постановки диагноза эндометриоза связаны постоянные поиски неинвазивных диагностических и прогностических маркеров.

Обследование пациенток через полгода после оперативного удаления эндометриоидных очагов, расположенных в брюшной полости, и проведенного послеоперационного комплексного лечения с применением гормональной, антибактериальной, сим-

Таблица 3. Содержание популяций лейкоцитов и субпопуляций лимфоцитов и моноцитов в периферической крови женщин с эндометриозом до и через 6 месяцев после хирургической операции (Me (Q1;Q3))

Параметры	ЭМ до операции (n=15)	ЭМ после операции (n=15)	p-значение
Лейкоциты ($\times 10^9$/л)	9,7 (6,9;12,4)	6,0 (5,1;8,5)	0,027
Лимфоциты (%)	20,3 (15,5;28,6)	35,2 (26,7;37,7)	0,025
Нейтрофилы (%)	70,7 (57,2;78,9)	54,2 (45,3;60,7)	0,035
Моноциты (%)	9,8 (7,4;10,7)	10,4 (7,8;10,5)	>0,05
НФ/ЛФ, отн.ед.	3,4 (2,1;5,0)	1,6 (1,3;2,3)	0,017
$CD3^-CD56^+CD16^+$-NK, (%)	3 (1,8;3,5)	3,2 (2,0;5,1)	>0,05
$CD3^-CD56^-CD16^+$-NK, (%)	9,6 (5,5;20,5)	7,7 (6,6;14,0)	>0,05
$CD56^{bright}CD16^{dim}$-NK, (%)	0,4 (0,1;0,6)	0,35 (0,3;0,5)	>0,05
$CD56^{dim}CD16^{bright}$-NK, (%)	6,4 (4,2;12,3)	7,6 (4,6;8,5)	>0,05
CD56TCRγδ-NK, (%)	1,0 (0,55;-1,55)	1,5 (0,55;2,40)	>0,05
TCRγδ, (%)	3,4 (2,6;- 4,6)	4,0 (3,3;5,7)	>0,05
Treg, (%)	6,8 (4,9;8,4)	11,4 (8,4;13,4)	0,001
$CD14^{++}CD16^-$ моноциты (классические), (%)	49,0 (40,5;61,0)	77,5 (73,0;83,8)	<0,004
$CD14^{++}CD16^+$ моноциты (промежуточные), (%).	19,0 (8,7;29,8)	6,3 (3,0;7,0)	<0,012
$CD14^+CD16^{++}$ моноциты (неклассические), (%)	16,2 (11,5;17,2)	5,6 (2,2;7,7)	<0,008

Примечание. Различия между группами оценивались с использованием критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при p<0,05.

птоматической терапии и, при необходимости, физиотерапевтических процедур выявило значительное снижение количества жалоб на периодические боли внизу живота, болезненные менструации, нарушение менструального цикла, диспареунию. После проведенного лечения у 22,2% женщин наступила беременность. Однако у 11% пациенток отмечены симптомы рецидива.

В периферической крови женщин исследуемой группы исходно выявлена явная тенденция к увеличению общего содержания лейкоцитов по сравнению с контролем (p=0,058) и значимое увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (p=0,022), что может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса при эндометриозе. В литературе имеются неоднозначные сведения о результатах оценки популяций лейкоцитов и различные мнения о возможности использования увеличенного индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в качестве диагностического маркера при эндометриозе. Есть данные как об отсутствии изменения содержания популяций лейкоцитов и соотношения их при эндометриозе [20], так и сопоставимые с нашими результатами данные об увеличении количества нейтрофилов и соотношения их с лимфоцитами [21]. По мнению авторов, эти данные позволяют рекомендовать использование нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в качестве дополнительного диагностического показателя при эндометриозе III и IV степени распространения.

При исследовании через 6 месяцев после комплексного лечения определялось снижение количества лейкоцитов в периферической крови по сравнению с исходным содержанием (p<0,01, табл. 2). Нормализация содержания лейкоцитов и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса происходит, в основном, за счет уменьшения содержания нейтрофилов, что может свидетельствовать в пользу снижения интенсивности воспалительного процесса при эндометриозе.

Анализ содержания субпопуляций NK-клеток показал, что в перитонеальной жидкости и у женщин с эндометриозом и в контрольной группе по сравнению с содержанием в периферической крови определялось меньше цитотоксических $CD56^{dim}CD16^{bright}$-клеток и больше CD56TCRγδ-клеток, обладающих регуляторной активностью (рис. 1). Различий в относительном содержании субпопуляций NK-клеток в периферической крови женщин с эндометриозом в сравнении с контрольной группой до операции не выявлено. После комплексного лечения изменений не было обнаружено ни в сравнении с контролем, ни в сравнении с исходными значениями. По-видимому, вклад NK-клеток в патогенез эндометриоза объясняется в большей степени нарушением функциональной активности, а не изменением их количества или субпопуляционного состава. Предполагается, что именно нарушение функции этих клеток, в частности, цитотоксической, приводит к облегчению выживания, имплантации и пролиферации клеток эндометрия в брюшной полости [7].

Содержание субпопуляций TCRγδ-клеток и Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ в периферической крови и перитонеальной жидкости

женщин значимо не различалось. При сравнении с контрольной группой наблюдается уменьшение доли TCRγδ-клеток в перитонеальной жидкости, а доля $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg имеет тенденцию к уменьшению в периферической крови, что может свидетельствовать о снижении их регуляторной функции (p=0,028). Наши результаты предполагают важную роль в патогенезе эндометриоза нарушения регуляции иммунного ответа, ассоциированного с Treg-клетками. После комплексного лечения значимых изменений в содержании субпопуляции TCRγδ-клеток в периферической крови не происходило, тогда как доля Treg-клеток увеличивалась, достигая уровня контроля (табл. 3).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что нарушение в соотношении регуляторных и цитотоксических субпопуляций в большей степени проявляется на локальном уровне и значительно меньше отражается на системном уровне (рис. 1). Перитонеальная жидкость представлена комплексом растворимых факторов и клеточных компонентов, обеспечивающих иммуносупрессивное и стимулирующее влияние на эндометриоидные поражения. При эндометриозе в брюшной полости увеличивается количество клеток, продуцирующих факторы, определяющие межклеточные взаимодействия, регуляцию процессов апоптоза и пролиферацию всех типов клеток [10, 22]. Увеличение содержания Treg-клеток после оперативного лечения может отражать усиление механизмов самоограничения воспаления.

Определение у женщин с эндометриозом относительного количества моноцитов не выявило различий в их содержании ни в периферической крови, ни в перитонеальной жидкости, но наблюдались изменения в соотношении субпопуляций моноцитов, наиболее выраженные в периферической крови (рис. 2). В периферической крови имеет место преобладание субпопуляции классических моноцитов, а в перитонеальной жидкости – промежуточных и неклассических моноцитов. Наблюдаемое снижение содержания классических, увеличение неклассических и явная тенденция к увеличению доли промежуточных моноцитов в периферической крови женщин с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой, ассоциируется с наличием воспалительного процесса или опухолевого роста [13, 15, 17, 23, 24]. Последнее представляет интерес в связи с данными о значительном увеличении этих клеток в периферической крови женщин с раком яичников [18].

Снижение количества классических моноцитов происходит вследствие перемещения их в ткани, где они дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки, что имеет важное значение для роста, развития и васкуляризации эндометриоидных очагов. Макрофаги, воспринимая скопление эктопических эндометриальных клеток как повреждение ткани, активируют программы, ведущие к выживанию эктопических клеток и васкуляризации тканей [25]. При системных воспалительных процессах происходит перераспределение субпопуляций моноцитов в крови. Уменьшается доля классических моноцитов, и пропорционально увеличивается количество промежуточных и неклассических моноцитов. Изменения в соотношении субпопуляций моноцитов позволяют судить о выраженности воспалительного процесса. По-видимому, выявленное нами изменение соотношения субпопуляций при эндометриозе, связано с хроническим воспалительным процессом, показатели которого при комплексном лечении нормализуются, что наблюдается при исследовании через полгода после хирургического удаления эндометриоидных поражений.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с эндометриозом в периферической крови происходит увеличение общего количества лейкоцитов, доли нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, снижение доли Т-регуляторных клеток и классических моноцитов. Изменения в содержании регуляторных и цитотоксических субпопуляций натуральных киллерных клеток в большей степени проявляется на локальном уровне и в меньшей степени отражено на системном: в перитонеальной жидкости выше содержание регуляторных субпопуляций и ниже – цитотоксических, а в периферическом кровотоке – наоборот. Сравнительное исследование содержания и соотношения субпопуляций лимфоцитов и моноцитов периферической крови женщин с эндометриозом до и после комплексного лечения, включающего оперативное вмешательство, выявило тенденцию к нормализации исследованных показателей на фоне улучшения клинической картины, в том числе выражающейся в исчезновении болевого синдрома.

Литература/References

1. *Rafique S., DeCherney A.H.* Medical management of endometriosis. Clin. Obstet. Gynecol. 2017; 60(3): 485-96. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000292.
2. *Адамян Л.В., Андреева Е.Н.* Роль современной гормономодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 17(6): 66-77. [Adamyan L.V., Andreeva E.N. The role of modern hormone-modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. Problems of Reproduction. 2011; 6: 66-77 (in Russian)].
3. *Burney R.O., Giudice L.C.* Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertil. Steril. 2012; 98(3): 511-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
4. *Laganà A.S., Garzon S., Götte M., Viganò P., Franchi M., Ghezzi F.* et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(22): 5615. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20225615.
5. *Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю., Назаров С.Б.* Иммунные механизмы развития генитального эндометриоза. Иваново; 2007. 312с. [Antsiferova Yu.S., Sotnikova N.Yu., Posiseeva L.V., Nazarov S.B. Immune mechanisms of development of genital endometriosis. Ivanovo; 2007. 314 p. (in Russian)].
6. *Ярмолинская М.И.* Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 57(3): 30-4. [Yarmolinskaya, M.I. Cytokine profile of peritoneal fluid and peripheral blood in patients with external genital endometriosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2008; 57(3): 30-4. (in Russian)].
7. *Jeung I., Cheon K., Kim M.R.* Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cell in endometriosis. Biomed. Res. Int. 2016; 2016: 2916070. https://dx.doi.org/10.1155/2016/2916070.

8. *Xu H., Zhao J., Lu J., Sun X.* Ovarian endometrioma infiltrating neutrophils orchestrate immunosuppressive microenvironment. J. Ovarian Res. 2020; 13(1): 44. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-020-00642-7.
9. *Kang Y.-J., Jeung I.C., Park A., Park Y.J., Jung H., Kim T.D.* et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. Hum. Reprod. 2014; 29(10): 2176-89. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu172.
10. *Michel T., Poli A., Cuapio A., Briquemont B., Iserentant G., Ollert M.* et al. Human CD56bright NK cells: an update. J. Immunol. 2016; 196(7): 2923-31. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1502570.
11. *Fu B., Tian Z., Wei H.* Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. Immunology. 2014; 141(4): 483-9. https://dx.doi.org/10.1111/imm.12224.
12. *Ming B., Wu T., Cai S., Hu P., Tang J., Zheng F.* et al. The increased ratio of blood CD56 bright NK to CD56 dim NK is a distinguishing feature of primary Sjögren's syndrome. J. Immunol. Res. 2020; 2020: 7523914. https://dx.doi.org/10.1155/2020/7523914.
13. *Ginhoux F., Jung S.* Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. Nat. Rev. Immunol. 2014; 14(6): 392-404. https://dx.doi.org/10.1038/nri3671.
14. *Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K.* Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. Science. 2010; 327(5966): 656-61. https://dx.doi.org/10.1126/science.1178331.
15. *Eljaszewicz A., Wiese M., Helmin-Basa A., Jankowski M., Gackowska L., Kubiszewska I.* et al. Collaborating with the enemy: function of macrophages in the development of neoplastic disease. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 831387. https://dx.doi.org/10.1155/2013/831387.
16. *Hogg C., Horne A.W., Erin C.* Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020; 11: 7. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00007.
17. *Wong K.L., Yeap W.H., Tai J.J., Ong S.M., Dang T.M., Wong S.C.* The three human monocyte subsets: implications for health and disease. Immunol. Res. 2012; 53(1-3): 41-57. https://dx.doi.org/10.1007/s12026-012-8297-3.
18. *Prat M., Naour A.L., Coulson K., Lemée F., Leray H., Jacquemin G.* et al. Circulating CD14high CD16low intermediate blood monocytes as a biomarker of ascites immune status and ovarian cancer progression. J. Immunother. Cancer. 2020; 8(1): e000472. https://dx.doi.org/10.1136/jitc-2019-000472.
19. *Gogacz M., Winkler I., Bojarska-Junak A., Tabarkiewicz J., Semczuk A., Rechberger T.* et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. J. Reprod. Immunol. 2016; 117: 39-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.289.
20. *Kim S.K., Park J.Y., Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H.* Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 125 with the endometriosis score. Clin. Exp. Reprod. Med. 2014; 41(4): 151. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2014.41.4.151.
21. *Yang H., Lang J., Zhu L., Wang S., Sha G., Zhang Y.* Diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the combination of serum CA-125 for stages III and IV endometriosis. Chin. Med. J. (Engl). 2013; 126(11): 2011-4.
22. *Сельков С.А., Ярмолинская М.И.* Эндометриоз как патология регуляторных механизмов. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(2): 9-13. [Selkov S.A., Yarmolinskaya M.I. Endometriosis as a pathology of regulatory mechanisms. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(2): 9-13. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD6629-13.
23. *Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., Давыдова Н.И., Калинина Н.М.* Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. Медицинская иммунология. 2018; 20(6): 815-24. [Kalashnikova A.A., Voroshilova T.M., Chinenova L.V., Davydova N.I., Kalinina N.M. Subpopulations of monocytes in healthy individuals and in patients with sepsis. Medical immunology. 2018; 20(6): 815-24. (in Russian)]. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824.
24. *Инвияева Е.В., Короткова Т.Д., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Адамян Л.В.* Эффекторные и регуляторные субпопуляции клеток врожденного иммунитета в периферической крови и перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 96-104. [Inviyaeva E.V., Korotkova T.D., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Vanko L.V., Adamyan L.V. Blood and peritoneal fluid effector and regulatory subpopulations of innate immunity cells in women with endometriosis. Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 6: 96-104 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.96-104.
25. *Capobianco A., Rovere-Querini P.* Endometriosis, a disease of the macrophage. Front. Immunol. 2013; 4: 9. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00009.

Поступила 02.06.2021
Принята в печать 23.07.2021
Received 02.06.2021
Accepted 23.07.2021

Сведения об авторах:
Короткова Татьяна Денисовна, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения оперативной гинекологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, t_korotkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3367-6, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-11-83, l_krechetova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Инвияева Евгения Владимировна, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, e_inviyaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9878-3637, 17997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Вторушина Валентина Валентиновна, к.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8406-3206, 17997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ванько Людмила Викторовна, д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, LVanko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1139-3797, 17997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Адамян Лейла Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая гинекологическим отделением, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Adamyanleila@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3253-4512, 17997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Tatiana D. Korotkova, Obstetrician-Gynecologist, Ph.D. Student at the Department of Gynecology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, t_korotkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3367-6, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Lubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, l_krechetova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Eugenia V. Inviyaeva, Ph.D. (bio.sci.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, e_inviyaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9878-3637, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Valentina V. Vtorushina, Ph.D., Immunologist at the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8406-3206, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Ludmila V. Vanko, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, LVanko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1139-3797, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Leyla V. Adamyan, Dr. Med. Sci., Academician of the RAS, Professor, Head of the Department of Gynecology, Deputy Director for Science, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Adamyanleila@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3253-4512, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

Г.Е. ЧЕРНУХА, Е.Д. МИРОШИНА, С.Ю. КУЗНЕЦОВ, И.А. ИВАНОВ

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА, КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

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

Цель: *Провести сравнительный анализ диагностической значимости индекса массы тела (ИМТ), композиционного состава тела и их сопряженности с метаболическим профилем пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).*

Материалы и методы: *Проведено одноцентровое одномоментное исследование с участием 129 женщин с СПКЯ (средний возраст 26,7 (5,4) года). Выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее расчет ИМТ, оценку композиционного состава тела, гормонального, липидного профиля, метаболизма глюкозы, а также УЗ-исследование органов малого таза.*

Результаты: *В общей группе больных с СПКЯ избыточная масса тела и ожирение были диагностированы только у 48/129 (37,2%) пациенток, избыток общей жировой ткани, расположенной преимущественно в висцеральной области, – у 95/129 (73,6%). При нормальных показателях ИМТ у 46/81 (56,8%) также выявлен избыток общей жировой ткани, указывающий на «скрытое ожирение», в том числе у 18/46 (39,1%) – висцеральное ожирение, ассоциированное в каждом 3-м случае с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью (ИР) и дислипидемией, в каждом 5-м – с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). ROC-анализ показал, что при пороговом значении ИМТ ≥23 кг/м² в 100% случаев выявляется избыток общей жировой ткани, более чем в 11 раз чаще встречается НТГ, в 3 раза чаще – гиперинсулинемия и дислипидемия. У пациенток с СПКЯ ИМТ ≥23 кг/м² можно рассматривать как фактор, предрасполагающий к развитию ИР с чувствительностью 74% и специфичностью 70%.*

Заключение: *Пациенткам с СПКЯ целесообразно в комплекс обследования включить оценку композиционного состава тела с целью выявления избытка жировой ткани, ассоциированного с повышенной частотой метаболических нарушений. ИМТ ≥23 кг/м² можно рассматривать как клинический маркер избытка жировой ткани и высокого риска развития метаболических нарушений, своевременная диагностика которых является основой для модификации образа жизни и назначения терапии, направленной на снижение риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе.*

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, ИМТ, денситометрия, композиционный состав тела, висцеральное ожирение, метаболический профиль, инсулинорезистентность.*

Вклад авторов: Мирошина Е.Д., Чернуха Г.Е. – концепция и дизайн исследования; Мирошина Е.Д., Чернуха Г.Е., Кузнецов С.Ю. – сбор и обработка материала; Мирошина Е.Д., Иванов И.А. – статистическая обработка данных; Мирошина Е.Д., Чернуха Г.Е. – написание текста; Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Кузнецов С.Ю. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии 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: Чернуха Г.Е., Мирошина Е.Д., Кузнецов С.Ю., Иванов И.А. Индекс массы тела, композиционный состав тела и метаболический профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 103-111
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.103-111

G.E. CHERNUKHA, E.D. MIROSHINA, S.YU. KUZNETSOV, I.A. IVANOV

BODY MASS INDEX, BODY COMPOSITION, AND METABOLIC PROFILE OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

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

Objective: *To compare the diagnostic value of body mass index (BMI), body composition, and their relationship with the metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).*

Materials and methods: *A single-center, cross-sectional study included 129 women with PCOS (mean age 26.7 (5.4) years). They underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including BMI calculation, body composition analysis, hormonal and lipid profiles, glucose metabolism, and pelvic ultrasound.*

Results: *Among patients with PCOS, overweight and obesity were diagnosed only in 48/129 (37.2%) patients, and 95/129 (73.6%) had an excess of total adipose tissue located mainly in the visceral region. Forty-six of 81 (56.8%) patients with normal BMI values had an excess of total adipose tissue, indicating latent obesity. Among them, 18/46 (39.1%) had visceral obesity, which was associated with hyperinsulinemia, insulin resistance (IR), and dyslipidemia in every third case and with impaired glucose tolerance (IGT) in every 5th case. ROC analysis showed that at a threshold value of BMI⩾23 kg/m², an excess of total adipose tissue was detected in 100% of cases, NTG was more than 11 times more common, and hyperinsulinemia and dyslipidemia were three times more common. In patients with PCOS, a BMI⩾23 kg/m² can be considered a factor predisposing to the development of IR with a sensitivity of 74% and a specificity of 70%.*

Conclusion: *It would be appropriate to include body composition analysis in the diagnostic evaluation of patients with PCOS to identify excess adipose tissue associated with metabolic disorders. BMI⩾23 kg/m² can be considered a clinical marker of excess adipose tissue and a high risk of developing metabolic disorders. With their early diagnosis, effective interventions can be selected, including lifestyle modification and pharmacotherapy to reduce the risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in the long term.*

Keywords: *polycystic ovary syndrome, BMI, dual-energy X-ray absorptiometry, body composition, visceral obesity, metabolic profile, insulin resistance.*

Authors' contributions: Miroshina E.D., Chernukha G.E. – concept and design of the study; Miroshina E.D., Chernukha G.E., Kuznetsov S.Yu. – data collection and analysis; Miroshina E.D., Ivanov I.A. – statistical analysis; Miroshina E.D., Chernukha G.E. – manuscript preparation; Chernukha G.E., Ivanov I.A., Kuznetsov S.Yu. – 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.
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: Chernukha G.E., Miroshina E.D., Kuznetsov S.Yu., Ivanov I.A. Body mass index, body composition, and metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 103-111 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.103-111

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста, его частота колеблется от 6 до 19,9%. Помимо типичных нарушений в виде олиго- и ановуляции, гиперандрогении и поликистозной морфологии яичников, у каждой 2–3-й пациентки наблюдаются метаболические нарушения, которые усугубляются на фоне избыточной массы тела и ожирения [1, 2]. Некоторые исследования продемонстрировали повышенную частоту метаболической дисфункции у пациенток с СПКЯ без ожирения [1, 3, 4]. В метаанализе 2010 г. приведены данные о трехкратном увеличении риска нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и метаболического синдрома у пациенток с СПКЯ при нормальном индексе массы тела (ИМТ) по сравнению с группой здоровых женщин [1]. Схожие данные были представлены в метаанализе 2019 г., где указывается также на значительное повышение риска гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) [5]. Вместе с тем, в ряде других исследований не было выявлено существенных различий в частоте встречаемости НТГ и сахарного диабета 2 типа между пациентками СПКЯ, имеющими нормальную массу тела и здоровыми женщинами контрольной группы [6, 7].

Вопрос о клинической значимости ИМТ в последние годы достаточно широко дискутируется на страницах научных журналов. Американская ассоциация клинических эндокринологов предлагает не рассматривать ИМТ в качестве ключевого критерия ожирения, которое можно диагностировать даже при ИМТ 25 кг/м² и наличии хотя бы одного осложнения, заболевания или состояния, с ним ассоциированного [8]. Стоит отметить также, что ИМТ представляет собой простое уравнение, основанное на параметрах роста и массы тела, которая включает жировую, мышечную, костную ткань, а также воду в организме [9]. Результаты проведенных исследований показали, что ИМТ недостаточно информативен для оценки избытка или дефицита жировой ткани, тесно связанной с уровнем половых стероидных гормонов [10, 11]. Пациенты с нормальным ИМТ могут иметь НТГ, ИР и гиперинсулинемию, это трактуется как метаболическое ожирение при нормальном весе (metabolically obese normal weight) [12]. Хорошо известно о взаимосвязи избытка жировой ткани, особенно ее повышенного накопления в абдоминальной области, с развитием метаболической дисфункции [8, 13]. Информативным, достаточно простым и недорогим методом оценки композиционного состава тела, включающим количественный анализ и характер распределения жировой и безжировой массы тела, является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия). Однако в настоящее время данный метод не включен в алгоритм обследования пациенток с СПКЯ, что может приводить к недооценке кардио-метаболических рисков.

Цель данного исследования: провести сравнительный анализ диагностической значимости ИМТ

и композиционного состава тела, их сопряженности с гормонально-метаболическим профилем пациенток с СПКЯ.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое одномоментное исследование. Критериями включения явились: возраст от 18 до 40 лет, СПКЯ, диагностированный по Роттердамским критериям 2003 г., наличие подписанного информированного согласия. Критериями исключения служили: тяжелые соматические заболевания; системные аутоиммунные заболевания; прием гормональной терапии менее, чем за 3 месяца до включения в исследование.

Исследование было одобрено этическим комитетом, проводилось на базе отделения гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России.

В исследование были включены 129 женщин с СПКЯ, средний возраст составил 26,7 (5,4) года, ИМТ – 23,8 (4,8) кг/м^2. У 29/129 (22,5%) пациенток была диагностирована избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м^2), у 19/129 (14,7%) – ожирение (ИМТ ⩾30 кг/м^2), среди них у 15/19 (78,9%) – I степени, у 4/19 (21,1%) – II степени [14]. Клинические признаки андрогенизации в виде гирсутизма, акне или алопеции были выявлены у 78/129 (60,5%) пациенток, биохимическая гиперандрогения – у 99/129 (76,7%). У всех пациенток отмечались нарушения цикла: в 101/129 (78,3%) случаев – олигоменорея, в 28/129 (21,7%) – первичная или вторичная аменорея.

Всем участницам было проведено общее клинико-анамнестическое обследование с расчетом ИМТ (вес/рост^2). Денситометрия производилась на аппарате Lunar model 8743; GE Medical Systems (Madison, WI USA), были проанализированы следующие параметры: процент общей жировой ткани, масса жировой ткани всего тела и области туловища. Процент общей жировой ткани ⩾30 трактовался как избыток жировой ткани или «скрытое ожирение» [15–18]. С помощью программы CoreScan определялся объем и масса висцеральной жировой ткани, ее избыток диагностировался при массе висцеральной жировой ткани более 235 г [19].

С целью постановки диагноза проводилось УЗИ органов малого таза на 5–7-й день спонтанного или индуцированного прогестагенами менструального цикла на аппарате 2000 Toshiba SSA-240 (Япония) трансвагинальным конвексным датчиком частотой 7,5 Мгц, с определением количества фолликулов и объема яичников.

На 2–3-й день менструального цикла проводили исследование гормонального профиля. Определение уровня антимюллерова гормона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, общего тестостерона и инсулина выполнялось в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя. Определение уровня андростендиона и глобулина, связывающего половые гормоны, выполнялось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, США). Определение 17-ОН-прогестерона и свободного тестостерона проводили твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «ДРГ 17-α-ОН-Прогестерон ИФА» (DRG Diagnostic, США) и Free Testosterone ELISA («Диагностикс Биохим Инк.», Канада).

Биохимические исследования производили фотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматических анализаторах BA-400 (Biosystems, Испания). Определяли глюкозу, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности. Коэффициент атерогенности (КА) высчитывали по формуле: КА = (холестерин – липопротеиды высокой плотности)/ липопротеиды высокой плотности. Нарушения углеводного обмена и гиперинсулинемию диагностировали на основе результатов перорального 2-часового глюкозотолерантного теста с нагрузкой глюкозой 75 г. Уровни глюкозы и иммунореактивного инсулина определяли натощак, а также каждые 60 мин в течение 2 ч исследования. Была рассчитана модель оценки чувствительности к инсулину (индекс HOMA): глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл)/22,5. Индекс HOMA больше 2,7 рассматривался как критерий ИР [20].

Статистический анализ

Статистический анализ производили с использованием программы SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences, 21 версия). Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), 95% доверительный интервал, медиана (Me), интерквартильный размах (Q25% ; Q75%). Для качественных и порядковых показателей – частоты (%). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q 25%; Q 75%), где Me – медиана, а Q 25%; и Q75% – верхний и нижний квартили. Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью *t*-критерия Стьюдента для двух независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае не подтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение

групп с помощью метода U-критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. При проверке равенства дисперсий использовали критерий Левена (Levene test).

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, при попарном сравнении групп использовали точный критерий Фишера для небольших выборок.

Корреляционный анализ проводился с помощью метода Пирсона (для нормально распределенных параметров) или непараметрического критерия Спирмена. Для расчета порогового уровня показателей, их специфичности и чувствительности для выявления риска метаболических нарушений был проведен ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

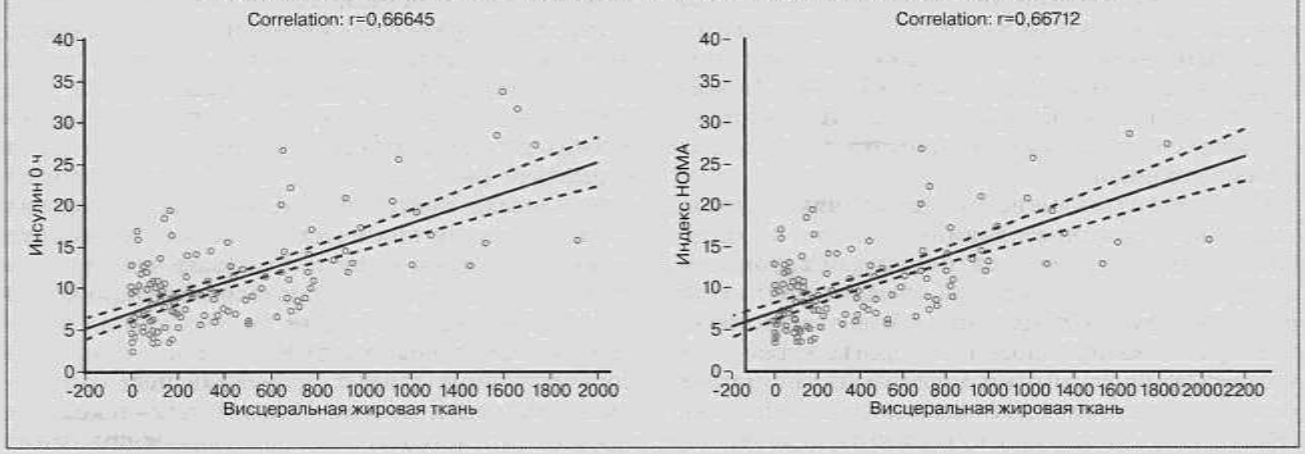
НТГ было выявлено у 20/129 (15,5%) пациенток, ИР и гиперинсулинемия соответственно у 45/129 (34,9%) и у 44/129 (34,1%), дислипидемия – у 50/129 (38,8%). По данным денситометрии избыток общей жировой ткани присутствовал у 95/129 (73,6%) пациенток, ее среднее значение составило 35,4 (6,9%), при ИМТ 23,8 (4,8) кг/м². У 65/95 (68,4%) из них был выявлен избыток висцеральной жировой ткани, ее медиана составила 418,5 (199,5;735,5) г. Установлена прямая взаимосвязь количества висцеральной жировой ткани со всеми показателями углеводного и липидного обмена. Наибольшая корреляция наблюдалась с инсулином натощак (r=0,666, 95% ДИ=0,557–0,752, p<0,01) и индексом HOMA (r=0,667, ДИ=0,559–0,753, p<0,01) (рис. 1).

На следующем этапе было проведено сравнение метаболических параметров и композиционного состава тела пациенток с нормальным ИМТ, избыточной массой тела и ожирением. В группе с ожирением увеличение индекса ИР присутствовало у 17/19 (89,5%) пациенток, гиперинсулинемия – у 13/19 (68,4%), в группе с избыточной массой тела эти показатели составили 10/29 (34,5%) (p<0,001) и 11/29 (37,9%) (p=0,039) и статистически значимо не различались с показателями пациенток с нормальной массой тела – 16/81 (19,8%) (p=0,110) и 19/81 (23,5%) (p=0,134). При ожирении НГТ было диагностировано у 8/19 (42,1%) пациенток, при избыточной массе тела – у 6/29 (20,7%) (p=0,111), при нормальной массе тела – у 8/81 (9,9%) (в сравнении с избыточной массой тела p=0,134). Дислипидемия встречалась у 11/19 (57,9%) пациенток с ожирением, у 13/29 (44,8%) с избыточной массой тела (p=0,376) и у 21/81 (25,9%) пациенток с нормальным ИМТ (в сравнении с избыточной массой тела p=0,059).

Все пациентки с избыточной массой тела и ожирением имели избыток общей жировой ткани. Средний ее процент в данных группах составил 40,5 (3,7)% и 45,1 (3,2)% (p<0,001). В группе с нормальным ИМТ этот показатель составил 31,1 (4,6)%. При этом у некоторых пациенток он достигал уровня 42,8%. Это выше, чем среднее значение в группе с избыточной массой тела (40,5%), что вполне закономерно, поскольку у 46/81 (56,8%) пациенток с нормальным ИМТ было выявлено «скрытое ожирение», характеризующееся избытком жировой ткани, в 18/46 (39,1%) случаев представленное избытком висцеральной жировой ткани. Исходя из этого был проведен анализ показателей композиционного состава тела и метаболического профиля пациенток с нормальным ИМТ, имеющих «скрытое ожирение», и с его отсутствием (табл. 1).

При «скрытом ожирении» средний ИМТ и процент общей жировой ткани были статистически значимо выше, чем у пациенток без него (p<0,001). Более выраженные различия касались висцеральной жировой ткани – при «скрытом ожирении» ее масса была в 3 раза больше, а масса жировой ткани области туловища – почти в 2 раза больше, чем в группе без «скрытого ожирения». Как видно из данных таблицы 1, при отсутствии существенных различий между группами по среднему уровню глюкозы натощак, средние показатели инсулина были выше при «скрытом ожирении». Частота метаболических нарушений также была в несколько раз выше в группе «скрытого ожирения», чем при его отсутствии. Показатели композиционного состава

Рис. 1. Корреляция висцеральной жировой ткани с уровнем инсулина натощак и индексом HOMA



тела пациенток со «скрытым ожирением» были ниже, чем при избыточной массе тела, однако по частоте метаболических нарушений существенных различий между группами выявлено не было. В каждом 3-м случае диагностировалась гиперинсулинемия и ИР, в каждом 5-м – НТГ.

Учитывая ограниченную доступность для широкой клинической практики метода денситометрии с программой оценки композиционного состава тела и висцеральной жировой ткани, было решено определить пороговую величину ИМТ для выявления риска метаболических нарушений и избытка жировой ткани. Был проведен ROC-анализ для определения риска НТГ, ИР, гиперинсулинемии и дислипидемии, который показал наибольшую площадь под кривой для выявления ИР с помощью ИМТ (AUC=0,784 (0,046)). Пороговое значение ИМТ при проведении ROC-анализа составило 23 кг/м² с чувствительностью 74,07% (95% ДИ 63,60–82,37) и специфичностью 70,0% (95% ДИ 56,25–80,90). Прогностическая ценность положительного результата – 80,0% (95% ДИ 69,59–87,49). Прогностическая ценность отрицательного результата 62,5% (95% ДИ=49,41–73,99). Диагностическая точность метода – 72,52% (95% ДИ 62,80–80,49) (рис. 2).

В дальнейшем, в зависимости от значений ИМТ, пациентки были разделены на 2 подгруппы: 1-я – с ИМТ менее 23 кг/м², 2-я – с ИМТ от 23 до 24,9 кг/м². Метаболический профиль пациенток 1-й подгруппы статистически значимо отличался от 2-й подгруппы по таким параметрам, как частота НТГ, гиперинсулинемии и ИР, что свидетельствует о значимости точки отсечения ИМТ 23 кг/м² в оценке риска метаболических нарушений (табл. 2).

При ИМТ более 23 кг/м² избыток жировой ткани присутствовал у 19/19 (100%) пациенток, в то время как при ИМТ<23 кг/м² – у 27/62 (43,5%). Висцеральное ожирение было диагностировано у 7/62 (11,3%) пациенток 1-й подгруппы и у 11/19 (57,9%) 2-й подгруппы. У пациенток с ИМТ<23 кг/м² НТГ отмечалось только в 2/62 (3,2%) случаев, при его значении ≥23 кг/м² – в 11,5 раз чаще: 7/19 (36,8%). По сравнению с 1-й подгруппой, во 2-й подгруппе риск развития НТГ был более чем в 11 раз выше, ОР=11,42 (ДИ 2,59–50,43), риск ИР – в 4 раза выше, ОР=4,08 (ДИ 1,88–8,85), риск дислипидемии и гиперинсулинемии – в 3 раза выше, ОР 3,26 (ДИ=1,51–7,03) и ОР=2,97 (ДИ=1,5–5,88) соответственно. Это свидетельствует о значимости нового порога отсечки ИМТ.

Обсуждение

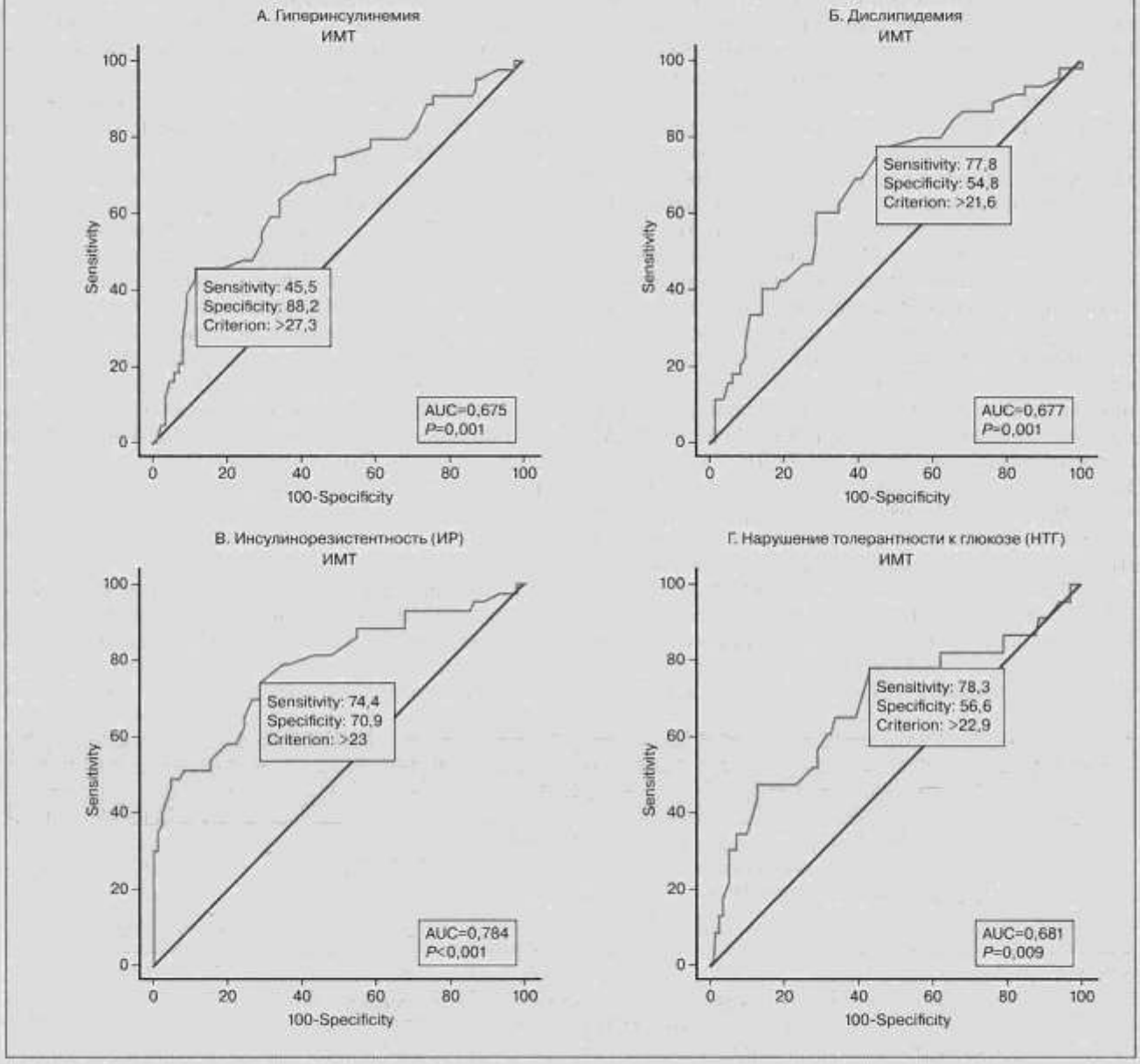
СПКЯ рассматривают не только как основную причину эндокринного бесплодия и клинической гиперандрогении, но и как метаболический репродуктивный синдром, в связи с чем в комплекс обследования входит оценка ИМТ и показателей

Таблица 1. Значение основных показателей композиционного состава тела и частота метаболических нарушений у пациенток без «скрытого ожирения», со «скрытым ожирением» и с избыточной массой тела

Показатели / Группы	Нормальный ИМТ без «скрытого ожирения» (*n*=35)	Нормальный ИМТ со «скрытым ожирением» (*n*=46)	Избыточная масса тела (*n*=29)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
ИМТ*, кг/м²	19,0 (1,7)	21,8 (1,7)	26,9 (1,4)	<0,001	<0,001	<0,001
Общий процент жировой ткани, %	27,1 (2,2)	34,4 (3,2)	40,5 (3,7)	<0,001	<0,001	<0,001
Общая масса жировой ткани, г	14869,0 (12087,0;15488,0)	19757,5 (17709,3;2281463)	28808,0 (26537,0;31729,0)	<0,001	<0,001	<0,001
Масса жировой ткани в области туловища, г	5958,5 (5140,0;6555,5)	9090,0 (7738,0;22814,3)	14782,0 (13565,0;15613,0)	<0,001	<0,001	<0,001
Масса висцеральной жировой ткани, г	89,5 (23,3;124,8)	201,0 (83,0;364,0)	571,0 (396,0;682,0)	<0,001	<0,001	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,0 (0,5)	5,1 (0,5)	5,1 (0,4)	0,321	0,571	0,720
Глюкоза через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	4,9 (1,1)	6,0 (1,4)	6,2 (1,3)	<0,001	<0,001	0,417
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	7,8 (3,4)	9,8 (4,1)	11,2 (4,2)	0,041	<0,001	0,126
Инсулин через 2 часа после нагрузки, мкМЕ/мл	32,3 (21,0;50,1)	55,2 (35,1;78,2)	66,2 (25,4;104,0)	0,002	<0,001	0,663
Индекс HOMA	1,8 (0,9)	2,3 (1,1)	2,6 (1,1)	0,036	0,002	0,189
НТГ*, %	1/35 (2,9%)	8/46 (17,4%)	6/29 (20,7%)	0,039**	0,029**	0,473**
Гиперинсулинемия, %	7/35 (20,0%)	14/46 (30,4%)	11/29 (37,9%)	0,288	0,112	0,502
ИР*, %	3/35 (8,6%)	15/46 (32,6%)	10/29 (34,5%)	0,0088**	0,0117**	0,867
Дислипидемия, %	4/35 (11,4 %)	14/46 (30,4%)	13/29 (44,8%)	0,0227**	0,003**	0,232

* ИМТ – индекс массы тела; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИР – инсулинорезистентность. Критический уровень значимости с поправкой Бонферрони: 0,05/3=0,017.
** Точный критерий Фишера (односторонний тест).

Рис. 2. ROC-анализ, оценка диагностической значимости ИМТ для диагностики гиперинсулинемии, дислипидемии, ИР и НТГ



липидного и углеводного обмена. Хорошо известно, что СПКЯ часто ассоциируется с ИР, гиперинсулинемией и повышенным риском НТГ и сахарного диабета 2 типа [21, 22]. В проведенном исследовании у каждой 3-й пациентки была выявлена ИР, гиперинсулинемия и дислипидемия, что согласуется с данными публикаций, где частота ожирения у пациенток была схожей [23].

Оценка композиционного состава тела пациенток с СПКЯ представлена лишь в небольшом числе научных публикаций, в которых использовались различные методы (УЗИ, биоимпедансный анализ, МРТ, денситометрия), что отразилось в неоднозначности полученных результатов. В некоторых исследованиях указывается на повышение процента общей жировой ткани, количества жировой ткани в абдоминальном регионе или увеличение соотношения жировой ткани области туловища и конечностей у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой [24–28]. Тем не менее есть исследование, в котором денситометрия не позволила выявить различий композиционного состава тела [29].

Согласно данным проведенного исследования, избыточная масса тела и ожирение, рассчитанные по ИМТ, наблюдались только у 48/129 (37,2%) пациенток, тогда как избыток общей жировой ткани по денситометрии был диагностирован в 2 раза чаще – у 95/129 (73,6%) пациенток, из которых 65/95 (68,4%) имели висцеральное ожирение. Это свидетельствует о том, что расчет ИМТ недостаточно отражает избыток жировой ткани, который является основой для формирования и прогрессирования метаболических нарушений.

Изучение метаболического статуса пациенток показало, что пациентки с ИМТ<25 кг/м^2 имели высокую частоту метаболических нарушений. Показатели частоты ИР и гиперинсулинемии при

Таблица 2. Значения основных показателей композиционного состава тела и метаболический профиль пациенток с нормальной массой тела в зависимости от значений ИМТ

Показатели / Группы	ИМТ 18–22,9 (*N*=62)	ИМТ 23–24,9 (*N*=19)	*P*
ИМТ*, кг/м²	19,8 (1,7)	23,5 (0,6)	<0,001
Избыток жировой ткани, %	27/62 (43,5%)	19/19 (100,0%)	<0,001
Висцеральное ожирение, %	7/62 (11,3%)	11/19 (57,9%)	<0,001
Общий процент жировой ткани, %	29,9 (4,0%)	35,8 (3,3%)	<0,001
Масса висцеральной жировой ткани, г	92,5 (32,5;177,5)	360,5 (171,3;474,8)	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1 (0,5)	5,1 (0,5)	0,767
Глюкоза через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	5,3 (1,0)	6,4 (2,0)	0,002
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	8,1 (3,2)	11,6 (5,1)	0,007
Инсулин через 2 ч после нагрузки, мкМЕ/мл	37,4 (27,6;54,7)	72,5 (53,2;92,3)	0,003
Индекс HOMA, ср	1,8 (0,8)	2,7 (1,3)	0,010
НТГ*, %	2/62 (3,2%)	7/19 (36,8%)	<0,001
Гиперинсулинемия, %	11/62 (17,7%)	10/19 (52,6%)	0,003
ИР*, %	8/62 (12,9%)	10/19 (52,6%)	<0,001
Дислипидемия, %	9/62 (14,5%)	9/19 (47,4%)	0,003

*ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИР – инсулинорезистентность.

нормальном ИМТ составили 16/81 (19,8%) и 19/81 (23,5%,) и не отличались от таковых в группе с избыточной массой тела (10/29 (34,5%), p=0,110 и 11/29 (37,9%,), p=0,134). Частота НТГ также значимо не отличалась при нормальной и избыточной массе тела (8/81 (9,9%) и 6/29 (20,7%) соответственно, p=0,134).

Известно, что основным фактором риска развития ИР является избыток жировой ткани, который может наблюдаться и при нормальной массе тела [30, 31]. Еще в 1981 г. Ruderman et al. выявили когорту пациентов с обменными нарушениями при нормальном ИМТ и предложили термин «метаболическое ожирение при нормальном весе» (metabolically obese normal weight) [12]. Критериев диагностики данного состояния до настоящего времени нет, большинство таких пациентов имеют ИР и избыток жировой ткани [30].

По результатам денситометрии было выявлено, что избыток общей жировой ткани присутствовал у 46/81 (56,8%) пациенток с нормальным ИМТ. Средний показатель процента общей жировой ткани при этом составил 35,4 (6,9)% и был ниже, чем в исследовании Hestiantoro A. et al., где он достиг уровня 39,38%. Однако следует отметить, что в это исследование были включены пациентки с более высоким ИМТ по сравнению с данным (29,1 (5,1) кг/м² и 23,8 (4,8) кг/м²) [32]. Полученные нами результаты согласуются с другими исследованиями, которые показали, что количество жировой ткани у пациентов с СПКЯ больше, чем среди здоровых женщин с такими же антропометрическими показателями [33, 34]. Однако в исследовании Carmina et al. не было обнаружено увеличения общей жировой ткани у пациенток с нормальной массой тела при СПКЯ, тогда как был диагностирован избыток жировой ткани области туловища, ассоциированный с ИР в 30% случаев [27]. Схожим образом в настоящем исследовании у пациенток со «скрытым ожирением» ИР была выявлена в 15/46 (32,6%) случаев, НТГ – в 8/46 (17,4%,) гиперинсулинемия и дислипидемия – в 14/46 (30,4%), что свидетельствует о негативном влиянии избытка жировой ткани на метаболический профиль. Стоит отметить, что эти показатели существенно не отличались от таковых у пациенток с избыточной массой тела, тогда как при отсутствии «скрытого ожирения» НТГ была выявлена лишь в 1 случае из 35 (2,9%), а ИР и дислипидемия встречались 3–4 раза реже. Это подтверждает большую значимость ОЖТ по сравнению с ИМТ для диагностики метаболических нарушений. Вместе с тем в клинических рекомендациях по СПКЯ указывается на необходимость проведения перорального глюкозотолерантного теста и оценки липидного профиля только у пациенток с ИМТ⩾25 кг/м² [35]. Наличие метаболических нарушений у каждой 3-й пациентки со «скрытым» ожирением дает основание для обсуждения и возможного пересмотра данной позиции с целью своевременного выявления этих состояний.

Учитывая ограниченные возможности использования денситометрии в широкой клинической практике в настоящее время, была проведена попытка определения пороговых значений ИМТ для оценки

риска избытка жировой ткани и метаболических нарушений. При ИМТ>23 кг/м² у всех больных наблюдался избыток ОЖТ. Гиперинсулинемия и дислипидемия встречались в 3 раза, а ИР – в 4 раза чаще, чем при ИМТ⩽23 кг/м², частота НТГ в первом случае была более чем в 11 раз выше, чем во втором. Следовательно, ИМТ 23 кг/м² можно рассматривать в качестве порогового значения для диагностики избытка жировой ткани и ассоциированных с ним метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ.

Заключение

Таким образом, каждая вторая пациентка с СПКЯ при ИМТ<25 кг/м² имеет неблагоприятный метаболический фенотип, характеризующийся избытком жировой ткани, локализованной преимущественно в висцеральной области, который в каждом 3-м случае ассоциирован с ИР, гиперинсулинемией, дислипидемией и примерно в каждом 5-м – с НТГ. Это обосновывает включение в алгоритм обследования пациенток с СПКЯ проведение денситометрии с программами оценки композиционного состава тела и диагностики висцерального ожирения. В случае отсутствия такой возможности ИМТ более 23 кг/м² может служить маркером избытка жировой ткани, высокого риска развития метаболических нарушений, своевременная диагностика которых является основой для модификации образа жизни и назначения терапии, направленной на снижение риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе.

Литература/References

1. *Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A., Norman R.J.* Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010; 16(4): 347-63. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq001.
2. *Cooney L.G., Lee I., Sammel M.D., Dokras A.* High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2017; 32(5): 1075-91. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex044.
3. *Attaoua R., El Mkadem S.A., Radian S., Fica S., Hanzu F., Albu A.* et al. FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 373(2): 230-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.039.
4. *Morgan C.L., Jenkins-Jones S., Currie C.J., Rees D.A.* Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9): 3251-60. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1690.
5. *Zhu S., Zhang B., Jiang X., Li Z., Zhao S., Cui L.* et al. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2019; 111(1): 168-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.013.
6. *Vrbikova J., Fanta M., Cibula D., Vondra K, Bendlova B.* Impaired glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Obstet Invest. 2009; 68(3): 186-90. https://dx.doi.org/10.1159/000232574.
7. *Ollila M.-M., West S., Keinaanen-Kiukaanniemi S., Jokelainen J., Auvinen J., Puukka K. et al.* Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus – a prospective, population-based cohort study. Hum Reprod. 2017; 32(2): 423-31. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew329.
8. *Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Bray G.A., Dagogo-Jack S., Einhorn D.* et al. The Aace Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract. 2014; 20(9): 977-89. https://dx.doi.org/10.4158/EP14280.PS.
9. *Dickey R.A., Bartuska D.G., Bray G.W., Callaway C.W., Davidson E.T., Feld S.* et al. AACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision). Endocr Pract. 1998; 4: 297-350.
10. *Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю.* Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 74-80. [Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Kuznetsov S.Yu. Estimation of adipose tissue indicators in functional hypothalamic amenorrhea. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (2): 74-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.74-80.
11. *Kim J.Y., Han S.H., Yang B.M.* Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. Obesity (Silver Spring). 2013; 21(8): 1571-7. https://dx.doi.org/10.1002/oby.20020.
12. *Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P.* The 'metabolically-obese,' normal-weight individual. Am J Clin Nutr. 1981; 34(8): 1617-21. https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/34.8.1617.
13. *Fan B., Shepherd J.A., Levine M.A., Steinberg D., Wacker W., Barden H.S.* et al. National Health and Nutrition Examination Survey whole-body dual-energy X-ray absorptiometry reference data for GE Lunar systems. J Clin Densitom. 2014; 17(3): 344-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.019.
14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva: WHO; 1998.
15. *Sim S.J., Park H.S.* The cut-off values of body fat to identify cardiovascular risk among Korean adults. Korean J Obes. 2004; 13(1): 14-21.
16. *Cho Y.G., Song H.J., Kim J.M., Park K.H., Paek Y.J., Cho J.J.* et al. The estimation of cardiovascular risk factors by body mass index and body fat percentage in Korean male adults. Metabolism. 2009; 58(6): 765-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.01.004.
17. *Dudeja V., Misra A., Pandey R.M., Devina G., Kumar G., Vikram N.K.* BMI does not accurately predict overweight in Asian Indians in northern India. Br J Nutr. 2001; 86(1): 105-12. https://dx.doi.org/10.1079/bjn2001382.
18. *Goh V.H., Tain C.F., Tong T.Y., Mok H.P., Wong M.T.* Are BMI and other anthropometric measures appropriate as indices for obesity? A study in an Asian population. J Lipid Res. 2004; 45(10): 1892-8. https://dx.doi.org/10.1194/jlr.M400159-JLR200.
19. *Miazgowski T., Krzyżanowska-Świniarska B., Dziwura-Ogonowska J., Widecka K.* The associations between cardiometabolic risk factors and visceral fat measured by a new dual-energy X-ray absorptiometry-derived method in lean healthy Caucasian women. Endocrine. 2014; 47(2): 500-5. https://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0180-7.
20. *Sumner A.E., Cowie C.C.* Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. Atherosclerosis. 2008; 196(2): 696-703. https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.018.
21. *Randeva H.S., Tan B.K., Weickert M.O., Lois K., Nestler J.E., Sattar N.* et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2012; 33(5): 812-41. https://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1003.
22. *Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Купрашвили М.И.* Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2011; 2: 70-6. [Chernukha G.E., Blinova I.V., Kuprashvili M.I. Endocrine and metabolic characteristics of patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. Obstetrics and gynecology. 2011; 2: 70-6 (in Russian)].
23. *Чернуха Г.Е., Блинова И.В.* СПКЯ. Кардиоваскулярные риски и влияние на них терапии сиофором. Трудный пациент. 2008; 6(1): 18-22. [Chernukha, G.E., Blinova I.V. PCOS. Cardiovascular risks and the effect

of Siofor therapy. Trudnyj pacient/Difficult patient. 2008; 6(1): 18-22 (in Russian)].

24. *Kirchengast S., Huber J.* Body composition characteristics and fat distribution patterns in young infertile women. Fertil Steril. 2004; 81(3): 539-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.018.
25. *Yildrim B., Sabir N., Kaleli B.* Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003; 79(6): 1358-64. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00265-6.
26. *Yucel A., Noyan V., Sagsoz N.* The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 126(1): 81-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.11.012.
27. *Carmina E., Bucchieri S., Esposito A., Del Puente A., Mansueto P., Orio F.* et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(7): 2500-5. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2725.
28. *Puder J.J., Varga S., Kraenzlin M., De Geyter C., Keller U., Muller B.* Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low grade inflammation and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(11): 6014-21. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1002.
29. *Faloia E., Canibus P., Gatti C., Frezza F., Santangelo M., Garrappa G.G.* et al. Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2004; 27(5): 424-9. https://dx.doi.org/10.1007/BF03345285.
30. *Samuel V.T., Shulman G.I.* The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016; 126(1): 12-22. https://dx.doi.org/10.1172/JCI77812.
31. *Ding C., Chan Z., Magkos F.* Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016; 19(6): 408-17. https://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000317.
32. *Hestiantoro A., Kapnosa Hasani R.D., Shadrina A., Situmorang H., Ilma N., Muharam R.* et al. Body fat percentage is a better marker than body mass index for determining inflammation status in polycystic ovary syndrome. Int J Reprod Biomed. 2018; 16(10): 623-8.
33. *Rojas J., Chávez M., Olivar L., Rojas M., Morillo J., Mejías J.* et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. Int J Reprod Med. 2014; 2014: 719050. https://dx.doi.org/10.1155/2014/719050.
34. *Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J., Moran L.J.* Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012; 18(6): 618-37. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms030.
35. International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. 2018. Available at: https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline Accessed 14 June 2019.

Поступила 16.07.2021
Принята в печать 14.09.2021
Received 16.07.2021
Accepted 14.09.2021

Сведения об авторах:
Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Мирошина Екатерина Дмитриевна, аспирант, отделение гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(917)533-48-00, emiroshina.md@gmail.com, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Кузнецов Сергей Юрьевич, к.м.н., врач-рентгенолог, врач акушер-гинеколог отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Иванов Илья Андреевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(962)980-00-18, doctor.i.ivanov@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Galina E. Chernukha, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Gynecologic Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)999-60-00, g_chernukha@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Ekaterina D. Miroshina, Ph.D. Student at the Department of Gynecologic Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(917)533-48-00, emiroshina.md@gmail.com, 117997, Russia, Moscow Ac. Oparina str., 4.
Sergei Yu. Kuznetsov, Ph.D., Radiologist, Obstetrician-Gynecologist at the Department of Gynecologic Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow Ac. Oparina str., 4.
Ilya A. Ivanov, Ph.D., Obstetrician-Gynecologist at the Department of Gynecologic Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(962)980-00-18, doctor.i.ivanov@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow Ac. Oparina str., 4.

И.А. БУЛАТОВА[1], Т.П. ШЕВЛЮКОВА[2], О.Ю. НЕНАШЕВА[3], А.П. ЩЕКОТОВА[1], А.Б. СПИРИНА[4]

ОЦЕНКА ИНФИЦИРОВАННОСТИ ВЫСОКОКАНЦЕРОГЕННЫМИ ТИПАМИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ СКРИНИНГА

[1]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия
[3]Медицинская лаборатория «МедЛабЭкспресс», Пермь, Россия
[4]ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

Цель: *Оценить инфицированность вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР) женщин Перми и Пермского края по данным ВПЧ-скрининга.*
Материалы и методы: *Проведено ко-тестирование 498 женщин в возрасте 46,5 (10,4) года: жидкостная цитология (ЖЦ) на системе BD PrepStain (TriPath Imaging Inc, США) и ВПЧ-типирование с комплексным количественным определением ДНК ВПЧ-ВКР 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й генотипы) методом ПЦР на амплификаторе Real-time CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).*
Результаты: *По результатам скрининга ВПЧ-ВКР был выявлен у 13,6% женщин, среди которых в 2,8% был найден 16 тип, в 0,4% случаев – 18 тип, у 1,4% – 45 тип, на другие типы ВПЧ-ВКР пришлось 9%. При этом 75% положительных проб с ВПЧ-ВКР приходились на возраст 30–49 лет. Распределение генотипов в структуре ВПЧ-ВКР было следующим: 21% – 16-й тип, 18 и 45-й типы составили 3 и 10% соответственно, 66% – другие типы. По данным цитологического исследования 88% женщин имели NILM, 12% – воспалительный тип мазка и бактериальный вагиноз.*
Заключение: *По результатам скрининга женщин ВПЧ-ВКР был выявлен у 13,6% преимущественно в возрасте 30–49 лет. В структуре ВПЧ 16, 18 и 45-й типы составили 34%. При этом инфицирование шейки матки ВПЧ с ВКР не сопровождалось цитологическими признаками вирусного поражения и атипии клеток.*

Ключевые слова: *вирус папилломы человека, типы ВПЧ, ВПЧ-скрининг, жидкостная цитология.*

Вклад авторов: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П. – концепция и дизайн исследования; Спирина А.Б., Ненашева О.Ю. – сбор и обработка материала; Булатова И.А., Щекотова А.П. – статистическая обработка; Булатова И.А., Шевлюкова Т.П. – написание текста; Булатова И.А.– редактирование.
Конфликт интересов: Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.
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: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Ненашева О.Ю., Щекотова А.П., Спирина А.Б. Оценка инфицированности высококанцерогенными типами вируса папилломы человека по данным скрининга. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 112-117
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.112-117

I.A. BULATOVA[1], T.P. SHEVLYUKOVA[2], O.YU. NENASHEVA[3], A.P. SHCHEKOTOVA[1], A.B. SPIRINA[4]

EVALUATION OF CONTAMINATION WITH HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES ACCORDING TO THE SCREENING RESULTS

[1]Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm , Russia
[2]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia
[3]Medical laboratory "MedLabExpress", Perm, Russia
[4]Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia

Objective: *Assessment of contamination with high-risk human papillomavirus (HR HPV) in women in Perm and Perm region according to the screening results.*
Materials and methods: *HPV DNA test of 498 women aged 46.5 (10.4) years was performed: liquid-based cytology with ScBD PrepStain ("TriPath Imaging Inc.", USA) and HPV genotyping and quantification of 14 HR HPV types HPV types 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 by PCR with real-time «CFX-96» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», USA).*
Results: *Screening test results showed that HR HPV was detected in 13.6% women. Among them type 16 was found in 2.8% women, type 18 in 0.4% and type 45 in 1.4%, and the other HR HPV were found in 9% of women. At the same time, 75% of samples were HR HPV positive in women aged 30–49 лет. Distribution of HR HPV genotypes*

was as follows: type 16 – 21% , types 18 and 45 – 3% and 10%, respectively, other types – 66%. According to cytology results, 88% of women were NILM, 12% had inflammatory changes in smears and bacterial vaginosis. ***Conclusion:*** *According to screening test results HR HPV was detected in 13,6% of women predominantly HPV infection was not accompanied by cytological signs of viral lesions and atypia of cells.*

Keywords: *human papillomavirus, HPV types, HPV test, liquid-based cytology.*

Authors' contributions: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P. – the concept and design of the study; Spirina A.B., Nenasheva O.Yu. – material collection and processing; Bulatova I.A., Shchekotova A.P. – statistical data processing; Bulatova I.A., Shevlyukova T.P. – writing the text of the article; Bulatova I.A. – editing the text of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interests.
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: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Nenasheva O.Yu., Shchekotova A.P., Spirina A.B. Evaluation of contamination with high-risk human papillomavirus types according to the screening results. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 112-117 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.112-117

Проблема ранней диагностики папилломавирусной инфекции крайне актуальна. Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) в мире составляет, по разным данным, от 30 до 80%. Доказано, что более 95% неоплазий шейки матки ассоциированы с ВПЧ высокого риска. В России наблюдается ежегодный прирост заболеваемости раком шейки матки (РШМ), который за последние десять лет составил почти 25%; при этом почти в трети случаев РШМ диагностируется на поздних стадиях. У 30% женщин выявляется бессимптомное носительство ВПЧ [1–3].

В группах с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL) и РШМ наиболее часто встречаются ВПЧ 16, 31, 33, 4, 52, 58-го типов. При этом независимо от наличия или отсутствия клинико-морфологических изменений на шейке матки лидирующую позицию занимает ВПЧ 16-го типа [4].

Проблема организации скрининга ВПЧ и выбор наиболее эффективной методики остаются в центре внимания мирового здравоохранения. Сегодня в большинстве экономически развитых стран обследование на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) включено в программу профилактики РШМ в качестве первичного скрининга [5, 6]. Высокая чувствительность и прогностическая ценность негативного результата определяют целесообразность применения ВПЧ-тестирования в скрининге РШМ, так как отрицательный ВПЧ-тест исключает развитие РШМ на ближайшие 3–5 лет [7, 8].

Современные мировые стратегии скрининга основываются на ко-тестировании (тестирование на ВПЧ + жидкостная цитология (ЖЦ)) либо на ВПЧ-тестировании с последующей цитологической или иммуноцитохимической сортировкой [9–11].

С 1 января 2021 г. в Российской Федерации (РФ) начал действовать новый Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденный Постановлением Правительства РФ от 17.06.2020 № 868 и Приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Новый Порядок дополнен положениями, касающимися скрининга женского здоровья, проводимого в рамках профилактического медицинского осмотра или первого этапа диспансеризации. Скрининг для выявления РШМ проводится в возрасте 21–29 лет с применением цитологии/ЖЦ 1 раз в 3 года; в возрасте 30–65 лет – с применением ко-тестирования (цитология/ЖЦ с окраской по Папаниколау и ВПЧ-типирование, в том числе с использованием технологии самозабора) 1 раз в 5 лет и считается выполненным при охвате 80% и более женского населения при профилактических осмотрах.

Цель исследования: оценить инфицированность ВПЧ-ВКР женщин Перми и Пермского края по данным ВПЧ-скрининга.

Материалы и методы

Обследованы 498 женщин в возрасте от 22 до 72 лет на амбулаторно-поликлиническом приеме в Перми и Пермском крае. Проведен ВПЧ-скрининг: комплексное количественное определение ДНК ВПЧ-ВКР 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й генотипы), генотипирование 16, 18 и 45-го типов с определением возможности интеграции вируса в геном (клинической значимости) в соскобах с цервикального канала набором реагентов «АмплиСенс ВПЧ-ВКР скрин-титр-14-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации на амплификаторе Real-time CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Клиническая значимость ВПЧ-ВКР позволяла оценить возможность интеграции вируса в геном и интерпретировалась по трем вариантам: малозначимая, значимая и высокая степень клинической значимости. Цитологический скрининг был проведен методом ЖЦ на системе BD PrepStain для приготовления и окраски цитологических препаратов BD SurePath (TriPath Imaging Inc, США).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 7.0 и паке-

та электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Взаимосвязь количественных признаков оценивалась по коэффициенту корреляции Спирмена (*r*), Различия между выборками считались значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных составил 46,5 (10,4) года. Для выявления геномной ДНК необходимо наличие в соскобе более 500 клеток эпителия. В 34 пробах (7%) количество эпителиальных клеток было менее 500, что является недостаточным для идентификации геномной ДНК и требует решения вопроса о повторном исследовании на усмотрение лечащего врача. При этом в некоторых из этих проб были обнаружены ДНК ВПЧ-ВКР в количестве менее 1 log/100 000 клеток, что является клинически малозначимым, но не исключает наличия инфицирования. По данным ЖЦ заключение по всем пробам было NILM (отсутствуют интраэпителиальные и злокачественные поражения).

Клинический пример

Пациентка К., 05.10.1976 г.р. Результат исследования ДНК ВПЧ (ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), суммарное количественное определение с генотипированием ДНК ВПЧ (16, 18, 45) и определением возможности интеграции вируса в геном пациентки П., 1981 г.р.:

- количество клеток – менее 71;
- ДНК ВПЧ-ВКР (14 типов, гены *E1/E2/E7*) менее 1 log/100 000 клеток;
- ДНК ВПЧ 16 типа (ген *E6*) менее 1 log/100 000 клеток;
- СУММ lg ВПЧ/10^5 клеток – менее 1.

Интерпретация клинической значимости: малозначимая.

Примечания к результату: недостаточное количество геномной ДНК (мало клеточного эпителия). Решение вопроса о повторном исследовании на усмотрение лечащего врача.

Результат исследования жидкостной цитологии: NILM. Цитограмма без особенностей.

По данным статистики, около 10% мазков являются неадекватными, что в основном связано с неправильной техникой забора материала и приготовления препаратов [12, 13].

По результатам скрининга ВПЧ-ВКР был выявлен у 68/498 (13,6%) женщин, среди которых у 14/498 (2,8%) был найден 16-й тип, у 2/498 (0,4%) – 18-й тип, у 7/498 (1,4%) – 45-й тип, на другие типы ВПЧ-ВКР пришлось 45/498 (9%).

Полученные нами результаты соответствуют средним данным по России, хотя по отдельным регионам данные инфицирования ВПЧ-ВКР очень вариабельны, что может быть обусловлено разными возрастными и территориальными контингентами обследуемых. Например, среди женщин Тюменской области инфицирование ВПЧ составило 14,9%, из которых 16-й тип выявлен у 8,1%, 18-й тип – у 6,8% пациентов с ВПЧ-положительной реакцией [14].

По данным Липецкой области, ВПЧ-ВКР обнаружен у 7,7% женщин [15], в Краснодарском крае распространенность ВПЧ составила 21,4%, в Калужской области – 13,1%. По данным Челябинской области, ВПЧ-ВКР идентифицирован у 58,2% женщин [16], в Ингушетии эти цифры были значимо ниже – 10,7% [17]. По данным ранее проведенных исследований, в Перми качественная ПЦР на ВПЧ (16, 18-й типы) показала положительный результат у 16,5% женщин [18]. Цифры инфицированности ВПЧ-ВКР у жительниц Москвы и Московской области варьируют в разных исследованиях от 14 до 24,7%,

Таблица 1. Анализ частоты встречаемости ВПЧ-ВКР в возрастных группах женщин

Тип ВПЧ / Возраст женщин	16-й тип (абс./%)	18-й тип (абс./%)	45-й тип (абс./%)	31,33,35,39,51,52,56,58,59,66,68-й типы (абс./%)	Итого (абс./%)
20–29 лет	1/1,5	–	–	3/4,4	4/6
30–39 лет	7/10,5	–	3/4,3	12/17,6	22/32
40–49 лет	4/6	1/1,5	3/4,3	21/30,8	29/43
50–59 лет	1/1,5	1/1,5	1/1,4	5/7,3	8/12
Старше 60 лет	1/1,5	–	–	4/5,9	5/7
Итого, абс./%	14/21	2/3	7/10	45/66	68

Таблица 2. Анализ клинической значимости в зависимости от типов ВПЧ-ВКР

Значимость / Типы ВПЧ-ВКР	Малозначимая	Значимая	Высокая
16-й	6 чел.	4 чел.	4 чел.
18-й	–	–	2 чел.
45-й	4 чел.	2 чел.	1 чел.
Другие типы	22 чел.	13 чел.	10 чел.

у 36% ВПЧ-позитивных был выявлен ВПЧ 16 и 18-го типов [19, 20].

Далее нами был проведен анализ частоты встречаемости ВПЧ-ВКР в разных возрастных группах женщин, который показал, что 75% положительных проб с ВПЧ-ВКР приходится на возраст 30–49 лет (табл. 1).

ВПЧ 16-го типа встречался во всех возрастных группах, но чаще в 30–39 лет, 18-й тип регистрировался в группах 40–49 и 50–59 лет, 45-й тип был выявлен почти в половине случаев в возрасте 40–49 лет; другие генотипы ВПЧ-ВКР примерно с одинаковой частотой были обнаружены во всех возрастных группах женщин.

Высокому риску заражения ВПЧ чаще подвержены женщины молодого репродуктивного возраста. По данным ряда авторов, инфицированность среди женщин 18–30 лет составляет 15–35% [19, 21].

Однако в нашем исследовании 75% положительных проб с ВПЧ-ВКР приходится на более зрелый возраст – от 30 до 49 лет, что, возможно, связано с контингентом обследуемых женщин.

Распределение генотипов в структуре ВПЧ-ВКР было следующим: 21% – 16-й тип, 18 и 45-й типы составили 3 и 10% соответственно, 66% – другие типы. По данным других исследований, наиболее часто встречающимися типами ВПЧ были 16, 31, 33, 44, 52, 58 и 68 [4, 22].

Среди положительных ВПЧ-ВКР 47% были клинически малозначимыми, 28% – значимыми и 25% – высокозначимыми. Таким образом, более половины ВПЧ-ВКР (53%) имели значимую и высокую степени клинической значимости, что необходимо учитывать при назначении терапии.

Также следует отметить положительную корреляцию уровня вирусной нагрузки со степенью клинической значимости ВПЧ-ВКР: r=0,56 (0,31–0,73); p=0,003.

Распределение 16-го типа ВПЧ-ВКР по клинической значимости было практически одинаковым, 18-й тип имел высокую степень клинической значимости (табл. 2).

В группе женщин, имеющих 45-й тип ВПЧ, больше встречалось малозначимых вариантов, среди других типов ВПЧ-ВКР данный вариант значимости составил почти половину случаев.

У женщин с положительными результатами ВПЧ-ВКР по данным ПЦР признаков атипии и вирусного поражения по цитологическому скринингу методом ЖЦ не было обнаружено. По данным цитологического исследования 88% женщин имели NILM, 7% – воспалительный тип мазка, 2% – кандидозный кольпит и 1% – бактериальный вагиноз.

Данные литературы достаточно вариабельны. Например, при медосмотре студенток в Перми признаки вирусного поражения по результатам цитологического исследования были найдены в 2,4% образцов [18]. По нашим предыдущим исследованиям, выявляемость РШМ по Пермскому краю по данным цитологического скрининга составила 0,03% [23].

В Ингушетии у 1,5% женщин с положительным ВПЧ-ВКР цитологически выявлялась цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) II–III [17]. В Липецкой области у 68,5% женщин, инфицированных ВПЧ-ВКР, имелись ASCUS (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения) [13].

Заключение

Таким образом, по результатам скрининга женщин на амбулаторно-поликлиническом приеме ВПЧ-ВКР был выявлен у 68/498 (13,6%) женщин преимущественно в возрасте 30–49 лет. В структуре ВПЧ 16, 18 и 45-й типы составили 34%. При этом инфицирование шейки матки ВПЧ-ВКР не сопровождалось цитологическими признаками вирусного поражения и атипии клеток.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения широкомасштабного котестирования с целью выявления инфицированности ВПЧ-ВКР, профилактики и ранней диагностики РШМ.

Литература/References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.*, ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRC of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (in Russian)].
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.*, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., ed. The state of cancer care for the population of Russia in 2018. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the NMRC of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 236 p. (in Russian)].
3. *Сметанина О.В., Кузьминых Д.А., Сметанина С.В., Гамаюнов С.В., Ускова Е.Ю.* Скрининг рака шейки матки: к вопросу об организации. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 143-9. [Smetanina O.V., Kuz'minykh D.A., Smetanina S.V., Gamayunov S.V., Uskova E.Yu. Cervical Cancer Screening: An Organization Question. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 4: 143-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.143-149.
4. *Мзарелуа Г.М., Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Сычева Е.Г., Бурменская О.В., Стародубцева Н.Л., Асатурова А.В., Хабас Г.Н., Павлович С.В.* Распространенность типов вируса папилломы человека у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 94-100. [Mzarelua G.M., Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Sycheva E.G., Burmenskaya O.V., Starodubtseva N.L. et al. Prevalence of human papillomavirus types in patients with cervical intraepithelial neoplasias of varying severity. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 4: 94-100. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.94-100.
5. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Switzerland: Geneva; 2020. 160c. Available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).
6. *Crossley B., Crossley J.* A review of the use of human papilloma virus (HPV) in cervical screening. Br. J. Biomed. Sci. 2017; 74(3):105-9. https://dx.doi.org/10.1080/09674845.2017.1332555.

7. *Гатагажева З.М., Никитина В.П., Неродо Г.А., Леонов М.Г., Узденова З.Х., Шелякина Т.В., Льянова З.А., Сапралиева Д.О.* Оптимизация выявления и лечения заболеваний шейки матки, выявленных на «Открытом приеме» в Республике Ингушетия. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4: 8. [Gatagazheva Z.M., Nikitina V.P., Nerodo G.A. Optimization of detection and treatment of cervical diseases identified at the "Open Reception" in the Republic of Ingushetia. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya/ Modern problems of science and education. 2016; 4: 8. (in Russian)]. http://www.science-education.ru/ru/article/view
8. *Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N., Meijer C.J., Shah K.V.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 2002; 55(4): 244-65. https://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.4.244.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОРС). Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. М.; 2020. 59с. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. M.; 2020. 59 p. (in Russian)].
10. *Li Y.C., Zhao Y.Q., Li T.Y., Chen W., Liao G.D., Wang H.R.* et al. The performance of immunocytochemistry staining as triaging tests for high-risk HPV-positive women: a 24-month prospective study. J. Oncol. 2020; 2020: 6878761. https://dx.doi.org/10.1155/2020/6878761.
11. *Benevolo M., Mancuso P., Allia E., Gustinucci D., Bulletti S., Cesarini E.* et al. New Technologies for Cervical Cancer 2 (NTCC2) Working Group. Determinants of p16/Ki-67 adequacy and positivity in HPV-positive women from a screening population. Cancer Cytopathol. 2021; 129(5): 383-93. https://dx.doi.org/10.1002/cncy.22385.
12. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.*, ред. Национальное руководство по гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., ed. National Guide to Gynecology. M.: GEOTAR-Media; 2017. 989 p. (in Russian)].
13. *Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Грецова О.П.* Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы. Исследования и практика в медицине. 2015; 1(2): 36-41. [Kaprin A.D., Novikova E.G., Trushina O.I., Gretsova O.P. Screening for cervical cancer is an unresolved issue. Issledovaniya i praktika v meditsine/ Research and practice in medicine. 2015; 1 (2): 36-41. (in Russian)].
14. *Фролова О.В., Васильева А.Ю.* Изучение распространения высококанцерогенных типов вируса папилломы человека среди жителей г. Тюмени и Тюменской области. Фундаментальные исследования. 2007; 7: 35-6. [Frolova O.V., Vasil'eva A.Yu. Study of the spread of highly carcinogenic types of human papillomavirus among residents of Tyumen and the Tyumen region. Fundamental'nye issledovaniya/ Basic research. 2007; 7: 35-6 (in Russian)].
15. *Аполихина И.А., Баширова Л.К., Летникова Л.И., Худякова О.В., Иванов С.В., Горбунова Е.А., Долгушина Н.В.* Оценка инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области с использованием диагностического теста самозабора материала. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 98-104. [Apolikhina I.A., Bashirova L.K., Letnikova L.I., Khudyakova O.V., Ivanov S.V., Gorbunova E.A. et al. Evaluation of human papillomavirus infection in women in Lipetsk region using a self-sampling diagnostic test. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 11: 98-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.98-104.
16. *Долгушина В.Ф., Абрамовских О.С.* Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 69-74. [Dolgushina V.F., Abramovskikh O.S. Prevalence of different genotypes of human papillomavirus in cervical pathology. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2011; 4: 69-74. (in Russian)].
17. *Гатагашева З.М., Узденова З.Х., Зеленова О.В.* Оценка информативности региональной скрининговой программы по выявлению патологии шейки матки. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 98-102. [Evaluation of the information content of the regional screening program to identify the pathology of the cervix. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; 7: 98-102. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.98-102.
18. *Олина А.А., Ширинкина Е.В., Метелева Т.А., Шевлюкова Т.П.* Остроконечные кондиломы. Официальная статистика, клинические проявления и эффективность терапии. Медицинский совет. 2019; 13: 86-92. [Olina A.A., Shirinkina E.V., Meteleva T.A., Shevlyukova T.P. Genital warts. Official statistics, clinical manifestations and effectiveness of therapy. Meditsinskiy sovet/Medical Council. 2019; 13: 86-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-86-92.
19. *Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А.* Распространенность папилломавирусной инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 1: 25-33. [Rogovskaya S.I., Mikheeva I.V., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinskiy V.E. i dr. The prevalence of human papillomavirus infection in Russia. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika/ Epidemiology and Vaccine Prevention. 2012; 1(62): 25-33. (in Russian)].
20. *Бдайциева Э.Т., Михеева И.В.* Оценка распространенности папилломавирусной инфекции. В кн.: Сборник научных статей МПФ ППО ММА им. И.М. Сеченова «Профилактическая медицина – практическому здравоохранению». 2010; 4: 193-8. [Bdaytsieva E.T., Mikheeva I.V. Assessment of the prevalence of human papillomavirus infection. Collection of scientific articles of the IPF PPO I.M. Sechenov MMA "Preventive medicine – practical health care". 2010; 4: 193-8. (in Russian)].
21. *Маянский А.Н.* Вирус папилломы человека – онкогенный вирус. Педиатрическая фармакология. 2010; 7(4): 48-55. [Mayanskiy A.N. Human papillomavirus is an oncogenic virus. Pediatricheskaya farmakologiya/ Pediatric Pharmacology. 2010; 7(4): 48-55. (in Russian)].
22. *Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., Прилепская В.Н., Павлович С.В., Трофимов Д.Ю.* Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Акушерство и гинекология. 2015; 12: 89-96. [Nazarova N.M., Burmenskaya O.V., Sulamanidze L.A., Prilepskaya V.N., Pavlovich S.V., Trofimov D.Yu. Prevalence of types of human papillomavirus in the anogenital region in patients with HPV-associated diseases of the cervix. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; 12: 89-96. (in Russian)].
23. *Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В., Шабиева О.Р., Погребнова Л.С., Безматерных С.П., Сапрыкина И.А.* Анализ результатов цитологического скрининга шейки матки у лиц, проживающих в Пермском крае. Пермский медицинский журнал. 2020; 37(3): 66-74. [Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V., Shabieva O.R., Pogrebnova L.S., Bezmaternykh S.P. et al. Analysis of the results of cytological screening of the cervix in persons living in the Perm region. Permskiy meditsinskiy zhurnal/ Perm Medical Journal. 2020; 3(37): 66-75. (in Russian)].

Поступила 09.06.2021
Принята в печать 12.07.2021
Received 09.06.2021
Accepted 12.07.2021

Сведения об авторах:
Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, +7(922)315-92-88, bula.1977@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7802-4796, 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(922)394-28-08, tata21.01@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7019-6630, 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54.
Некашева Ольга Юрьевна, к.м.н., заведующая медицинской лабораторией «МедЛабЭкспресс», +7(342)240-40-40, +7(963)870-11-18, svsh@medlabexpress.perm.ru, 614077, Россия, Пермь, ул. Ушинского, д. 4.
Щекотова Алевтина Павловна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, +7(342)217-10-31, al_shchekotova@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0298-2928, 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.
Спирина Анна Борисовна, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Пермский краевой онкологический диспансер, +7(908)240-6-181, permcancer@yandex.ru, 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 15.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Анатольевна Булатова, bula.1977@mail.ru

Authors' information:
Irina A. Bulatova, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(922)315-92-88, bula.1977@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7802-4796, 614990, Russia, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(922)394-28-08, tata21.01@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7019-6630, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54.
Olga Yu. Nenasheva, PhD, Head of the Medical Laboratory "MedLabExpress", +7(342)240-40-40, +7(963 8701118, svsh@medlabexpress.perm.ru, 614077, Russia, Perm, Ushinskogo str., 4.
Alevtina P. Shchekotova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(342)217-10-31, al_shchekotova@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-0298-2928, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
Anna B. Spirina, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Perm Regional Oncological Dispensary, +7(908)240-61-81, permcancer@yandex.ru, 614066, Russia, Perm, Bauman str., 15.
Corresponding author: Irina A. Bulatova, bula.1977@mail.ru

Е.П. ШАТУНОВА[1,2], Т.А. ФЕДОРИНА[2], О.И. ЛИНЕВА[3], Л.В. КУЗНЕЦОВА[1,4]

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

[1]Медицинский университет «Реавиз», кафедра акушерства и гинекологии, Самара, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической патологии, Самара, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2, Самара, Россия
[4]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова», Самара, Россия

Цель: *Оценить клинико-морфологические особенности, экспрессию цитокинов в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у больных с тубоовариальными абсцессами (ТОА).*

Материалы и методы: *Обследованы 476 женщин, среди них 456 пациенток с ТОА (основная группа) и 20 здоровых женщин, которым была проведена лапароскопическая стерилизация с удалением маточных труб (группа сравнения). Исследовали клинико-анамнестические данные, общеклинические, биохимические показатели, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α, фибронектин) сыворотки крови и перитонеальной жидкости, гистологические и морфометрические параметры.*

Результаты: *Выявили увеличение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, фибронектина как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости у пациенток основной группы. Среднее содержание ИЛ-1β в крови здоровых женщин было 14,22 (1,33) пг/мл, а у пациенток основной группы – 381,6 (22,2); ФНО-α – 2,79 (0,54) и 56,34 (7,42) пг/мл соответственно; ИЛ-6 – 3,19 (0,27) и 7,69 (0,52) пг/мл соответственно; фибронектина – 324,05 (12,82) и 2729,04 (253,74) пг/мл соответственно. В перитонеальной жидкости отмечено аналогичное увеличение уровня всех провоспалительных цитокинов у женщин основной группы. У пациенток с ТОА содержание ИЛ-4 было уменьшено во всех биологических средах по сравнению со здоровыми женщинами. При морфометрическом анализе выявлено увеличение объемной плотности соединительной ткани в стенке ТОА до 51,2 (3,7)%, снижение содержания мышечной ткани до 6,09 (0,05)%, что было в 8,5 раза меньше аналогичного показателя в группе сравнения. Все различия статистически значимы.*

Заключение: *Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациенток с ТОА наблюдается усиление продукции провоспалительных цитокинов наряду со снижением продукции противовоспалительных как в сыворотке крови, так и в экссудате. Гистологические и морфометрические изменения подтвердили потерю функциональной полноценности придатков матки.*

Ключевые слова: *воспаление придатков матки, тубоовариальный абсцесс, цитокины, перитонеальная жидкость, морфометрия.*

Вклад авторов: Шатунова Е.П., Федорина Т.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Кузнецова Л.В. – сбор и обработка материала; Линева О.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки 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: Шатунова Е.П., Федорина Т.А., Линева О.И., Кузнецова Л.В. Клинические и патоморфологические особенности у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 118-124
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.118-124

E.P. SHATUNOVA[1,2], T.A. FEDORINA[2], O.I. LINEVA[3], L.V. KUZNETSOVA[1,4]

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PURULENT INFLAMMATION OF THE UTERINE APPENDAGES

[1]Medical University REAVIZ, Department of Obstetrics and Gynecology, Samara, Russia[2]Samara State Medical University, Department of General and Clinical Pathology Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
[3]Samara State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
[4]N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Samara, Russia

Objective: *To evaluate the clinical and morphological characteristics, the expression of cytokines in serum and peritoneal fluid in patients with tubo-ovarian abscesses (TOA).*
Materials and methods: *A total of 476 women were enrolled in the study, namely 456 patients with TOA (the main group) and 20 healthy women who underwent laparoscopic sterilization with removal of the fallopian tubes (the control group). The study included clinical and anamnestic data, general clinical and biochemical parameters, cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, TNF-α, fibronectin) in serum and peritoneal fluid, histological and morphometric parameters.*
Results: *The patients of the main group showed an increase in the level of anti-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α, fibronectin, both in serum and peritoneal fluid. The average value of IL-1β in the blood of healthy women was 14.22 (1.33) pg/ml, and it was 381.6 (22.2) in the patients of the main group; TNF-α was 2.79 (0.54) and 56.34 (7.42) pg/ml, respectively; IL-6 was 3.19 (0.27) and 7.69 (0.52) pg/ml, respectively; fibronectin was 324.05 (12.82) and 2729.04 (253.74) pg/ml, respectively. A similar increase in the level of all pro-inflammatory cytokines was noted in the peritoneal fluid in women of the main group. The values of IL-4 in patients with TOA were reduced in all biological media compared to healthy women. Morphometric analysis revealed an increase in the volume density of connective tissue in TOA wall to 51.2 (3.7) %, and a decrease in the muscle tissue volume to 6.09 (0.05) %, which was 8.5 times less than the same indicator in the healthy controls. All the differences were statistically significant.*
Conclusion: *The obtained results indicate that there is an increase in the production of pro-inflammatory cytokines in patients with TOA, along with a decrease in the production of anti-inflammatory ones, both in serum and exudate. Histological and morphometric changes confirm the loss of function of the uterine appendages.*

Keywords: *inflammation of the uterine appendages, tubo-ovarian abscess, cytokines, peritoneal fluid, morphometry.*

Authors' contributions: Shatunova E.P., Fedorina T.A. – developing the concept and design of the study, writing the text; Kuznetsova L.V. – collecting and processing the material; Lineva O.I. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article was prepared 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: Shatunova E.P., Fedorina T.A., Lineva O.I., Kuznetsova L.V. Clinical and pathomorphological characteristics of patients with purulent inflammation of the uterine appendages. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 10: 118-124
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.118-124

Воспалительные заболевания органов малого таза остаются актуальной проблемой гинекологии, и наибольший удельный вес в этой группе принадлежит хроническому воспалению придатков матки (ХВПМ) [1, 2]. Раннее коитархе, большое количество половых партнеров, неадекватная диагностика и лечение инфекций, передающихся половым путем, – все вышеперечисленное является неблагоприятным фоном для развития заболевания. ХВПМ нередко отличается рецидивирующим течением и в ряде случаев осложняется формированием гнойников – тубоовариальных абсцессов (ТОА) [3, 4]. В этих случаях отмечаются выраженные не только функциональные, но и морфологические изменения тканей. К сожалению, клиницисты не всегда своевременно оценивают произошедшие структурные изменения в придатках матки, что приводит к выбору неправильной тактики ведения больных и отсрочке оперативного лечения. Причины вышеизложенного связаны с использованием неинформативных диагностических тестов, ростом аутоиммунных заболеваний, нарушением иммунного ответа организма, несоответствием между клинической картиной ТОА и морфологическими изменениями в них.

Известно, что в основе любого воспалительного процесса и его исхода лежит сложный иммунопатологический процесс, запуск цитокинового каскада, баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [5]. Ряд исследователей проводили исследование цитокинов перитонеальной жидкости (ПЖ) при различной гинекологической патологии [6, 7].

В связи с этим изучение концентрации нескольких цитокинов как в сыворотке крови, так и в очаге воспаления заслуживает внимания.

Цель исследования: оценить клинико-морфологические особенности, экспрессию цитокинов в сыворотке крови и в ПЖ у больных с ТОА.

Материалы и методы

Мы провели клинико-статистические, биохимические, иммунологические и морфологические исследования у 476 женщин. Основную группу составили 456 пациенток с ТОА. Группу сравнения составили 20 здоровых женщин, которым была проведена лапароскопическая стерилизация с удалением маточных труб.

Обследование пациенток включало: изучение анамнеза, общеклинические лабораторные, бактериоскопические (исследование мазков влагалищного содержимого), инструментальные (трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза), иммунологические, морфологические и статистические методы исследования, определение ДНК микроба с помощью полимеразной цепной реакции. Показатель клеточно-фагоцитарной защиты определяли по формуле О.Н. Бурой (1993) как отношение суммы количества палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов крови к лейкоцитозу (количеству лейкоцитов), умноженное на 100.

Количественная оценка уровней цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, фибронектина в сыворотке крови и ПЖ оценивали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Забор ПЖ осуществляли интраоперационно при пункции абсцесса придатков матки в день поступления. В группе сравнения ПЖ собирали во время лапароскопической стерилизации.

Критерии исключения для проведения иммунологического исследования: системные аутоиммунные заболевания, инфекционные генитальные и экстрагенитальные заболевания, доброкачественные и злокачественные опухоли, тяжелые формы экстрагенитальной патологии.

Все больные с ТОА были подвергнуты хирургическому лечению с последующим морфологическим исследованием операционного материала (n=456). Объем операции состоял в одностороннем удалении придатков матки и по показаниям был расширен до гистерэктомии (n=62). В ряде случаев проведены резекция большого сальника (n=39) и аппендэктомия (n=24). Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и жидкости Кернца, затем заливали в парафин, готовили срезы с последующей окраской гематоксилин-эозином, пикрофуксином, на фибрин по Маллори, фукселином на эластические волокна. Проводили ШИК-реакцию с амилазным контролем, импрегнацию нервных волокон азотнокислым серебром по Бильшовскому–Грос.

Морфометрическое исследование структурных компонентов операционного материала проводилось по Г.Г. Автандилову (1990) с применением цифровой видеокамеры, входящей в структуру видеокомплекса для микроскопии, и компьютерной программы «Видео-тестморфо», позволяющей учитывать как мерные, так и счетные признаки.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ статистической обработки STATISTICA for Windows 10.0. Количественное описание величин представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Учитывая нормальное распределение данных, определение статистически значимых различий между количественными показателями было выполнено с использованием t-критерия Стьюдента. За критический уровень значимости принималось значение $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных с ТОА составил 36,4 (1,2) года (от 18 до 54 лет). Наибольшее число женщин – 282/456 (61,8%) находились в активном репродуктивном возрасте (20–40 лет). У 297/456 (65,1%) женщин в анамнезе отмечены неоднократные госпитализации по поводу ХВПМ.

Анамнестически установлено, что почти треть больных занимались самолечением с применением анальгетиков и антибиотиков. 93/456 (20,3%) пациенток проходили длительное амбулаторное лечение у гинекологов и терапевтов в связи с повышением температуры. В этих случаях врачи недооценили серьезность сложившейся ситуации, что привело к поздней госпитализации.

Основными жалобами всех пациенток являлись тазовые боли различной степени выраженности, повышение температуры тела до 38–39,4°С, патологические выделения из половых путей, общая слабость, недомогание, снижение работоспособности, отсутствие аппетита.

Состояние женщин при поступлении в гинекологическое отделение в большинстве случаев было оценено как удовлетворительное, у 91/456 (19,9%) – средней степени тяжести, у 74/456 (16,2%) – тяжелое. При влагалищном исследовании и при ультразвуковом исследовании во всех наблюдениях подтвержден диагноз гнойного придаткового образования.

Изменения периферической крови принято считать одним из объективных диагностических критериев любого воспалительного процесса. Наиболее характерными признаками были анемия, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, токсическая зернистость лейкоцитов. У 8/456 (91,75%) больных отсутствовали моноциты, а лимфоцитопения ниже 3% клеток констатирована у каждой десятой больной (47/456 (10,3%)).

Количество лейкоцитов у женщин с ТОА в периферической крови колебалось в пределах 2,9–16,9×10^9/л, в среднем – 10,88 (0,97)×10^9/л, палочкоядерный сдвиг достигал 15%. Показатель клеточно-фагоцитарной защиты по формуле О.Н. Бурой составил 680,9 (35,6), что в 1,6 раза ниже, чем у здоровых женщин (1182,6 (64,3)). Это свидетельствует о фагоцитарной недостаточности у пациенток

с воспалительными заболеваниями. Мы отметили у всех пациенток с ТОА повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – в среднем 35,57 (8,2) мм/ч, а также С-реактивного белка – в среднем 76,3 (9,2) мг/л. Биохимический анализ крови показал изменение белковых фракций даже при нормальном содержании общего белка, гипоальбуминемию, снижение белкового (альбумин-глобулинового) коэффициента до 0,67 в тяжелых случаях. Степень диспротеинемии находилась в зависимости от тяжести воспалительного процесса. Гиперкоагуляция, как правило, сопутствует воспалительному процессу, и в наших исследованиях средний уровень фибриногена у пациенток с ТОА составил 4,96 (0,52) г/л против 2,43 (0,4) г/л в группе сравнения; в тяжелых случаях выявлено его повышение до 16,6 г/л.

По результатам обследования микроценоза влагалища, в основной группе больных обнаружены кандидоз (85/456 (18,6%)), бактериальный вагиноз (79/456 (17,3%)), трихомониаз (18/456 (3,9%)), гонококковая инфекция (7/456 (1,5%)), хламидийная инфекция (28/456 (6,1%)). В 86,8% (396/456) случаев преобладал воспалительный тип мазка: большое количество лейкоцитов и кокковая микрофлора (IV степень чистоты).

Как известно, основой воспалительного процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада. Согласно литературным данным, при воспалительных процессах наблюдается гиперпродукция провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и относительная недостаточность синтеза противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов. Поскольку практически все клетки организма имеют рецепторы к ИЛ-1, этот цитокин очень быстро активирует их для участия в локальной воспалительной реакции. Наши исследования показали, что среднее содержание ИЛ-1β в крови здоровых женщин было 14,22 (1,33) пг/мл, а у пациенток с ТОА – почти в 27 раз больше (таблица). В ПЖ уровень ИЛ-1β у больных с ТОА также был значительно повышен, что может быть критерием тяжести воспалительного процесса.

Концентрация ФНО-α, по нашим данным, была увеличена во всех исследованных биологических средах. В ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что ФНО-α способен как ингибировать выработку эритропоэтина, так и активировать гепсидин, что может вызывать анемию хронического воспаления [8]. У пациенток с ТОА анемия была выявлена в 146/456 (32,0%) наблюдениях, поэтому при обнаружении анемии у пациенток и отсутствии выраженного болевого синдрома врачу общей практики нужно подумать о возможном наличии воспалительного процесса, в частности, ХВПМ.

ИЛ-1 и ФНО-α являются цитокинами первой волны и обуславливают ряд клинических эффектов: лихорадку, лейкоцитоз, а также потенцируют секрецию ИЛ-6 в макрофагах. Далее ИЛ-6 запускает секрецию острофазовых белков, в первую очередь С-реактивного протеина и фибриногена [9, 10]. В своей работе мы подтвердили увеличение всех вышеназванных молекул как в сыворотке крови, так и в очаге гнойного воспаления.

Анализ содержания ИЛ-4 показал его снижение как в сыворотке крови (в 1,47 раза), так и в экссудате (в 1,77 раза) в сопоставлении с группой сравнения (таблица).

Что касается уровня фибронектина, мы выявили усиление его продукции в основной группе в исследуемых жидкостях. Концентрация фибронектина в экссудате ТОА более чем в 4 раза превышала аналогичный показатель в группе сравнения. Источниками тканевого и плазменного фибронектина являются нейтрофилы, макрофаги, тромбоциты, фибробласты, на поверхности которых он располагается в виде ячеистой сети, а также сосудистый эндотелий, моноциты, тканевые базофилы. Как локальный опсонин, плазменный фибронектин в значительной мере определяет фагоцитарную функцию ретикулоэндотелиальной системы

Таблица. Показатели цитокинового статуса и уровня фибронектина в сыворотке крови и ПЖ у обследованных, M (SD)

Показатель	Кровь		ПЖ	
	Группа сравнения, *n*=20	Основная группа, *n*=20	Группа сравнения, *n*=20	Основная группа, *n*=20
ИЛ-1β, пг/мл	14,22 (1,33)	381,6 (22,2)*	43,41 (4,73)	310,7 (39,2)*
ИЛ-4, пг/мл	5,46 (0,61)	3,71 (0,27)*	6,76 (0,64)	3,81 (0,32)*
ИЛ-6, пг/мл	3,19 (0,27)	7,69 (0,52)*	5,61 (0,59)	26,63 (2,46)*
ФНО-α, пг/мл	2,79 (0,54)	56,34 (7,42)*	8,71 (0,73)	98,4 (10,32)*
Фибронектин, пг/мл	324,05 (12,82)	2729,04 (253,74)*	68,04 (3,69)	296,43 (31,45)*
Общий белок	75,26 (3,70)	70,43 (6,21)	31,45 (2,33)	65,03 (2,83)*
Альбумины,%	60,33 (4,89)	54,36 (2,14)	73,16 (5,76)	57,41 (4,34)*
Глобулины,%	39,67 (4,69)	45,64 (2,45)	26,84 (1,89)	42,59 (3,46)*
Белковый коэффициент	1,52 (0,09)	1,19 (0,07)*	2,72 (0,24)	1,34 (0,14)*

* $p<0,05$ – разница статистически значима.

в защите от инфекции; он играет значительную роль в очищении крови от продуктов распада коллагена [11]. Мы считаем, что увеличение сывороточного уровня фибронектина является типичной реакцией организма на воспаление, направленной на элиминацию патогена.

Как мы указывали выше, все больные были подвергнуты оперативному лечению.

Макроскопически ТОА представлял собой единый конгломерат неправильной формы, размерами до 15–20 см в диаметре, багрово-серого цвета. Со стороны наружной поверхности брюшина выглядела тусклой, гиперемированной, с фибринозными наложениями в виде нитей и хлопьев фибрина. Во всех случаях в воспалительный инфильтрат входили матки, прядь большого сальника, а также петли кишечника, стенка мочевого пузыря, которые в большей части наблюдений были покрыты фибрином. Микроскопические исследования подтвердили макроскопические проявления заболевания. Гистологически в стенке ТОА нами выявлен диффузный воспалительный инфильтрат, состоящий из моноцитарно-макрофагальных элементов, лимфоцитов, в отдельных зонах которого были сохранены очаговые инфильтраты с преимущественным включением лейкоцитов, т.е. своеобразные микроабсцессы, свидетельствующие о периодическом обострении процесса и поддерживающие выброс провоспалительных цитокинов, что также согласуется с нашими исследованиями. Характерно выраженное изменение мышечных слоев стенки трубы, которые замещаются соединительной тканью. Согласно данным литературы, фибронектин играет важную роль в формировании внеклеточного соединительнотканного матрикса, так как обладает выраженным сродством к коллагену и фибрину. Мы считаем, что высокая концентрация фибронектина в зоне ТОА приводит к повышенному образованию соединительной ткани в очаге воспаления, что изменяет гистоархитектонику маточной трубы и яичника. Фрагменты этого гликопротеида также являются одним из хемоаттрактантов для макрофагов, мигрирующих в очаг воспаления [11]. Все вышеизложенное, а также наличие бактериальных биопленок, по-видимому, постоянно поддерживает источник воспаления.

Объемная плотность соединительной ткани в стенке ТОА составила, по нашим данным, 51,2 (3,7)%, а содержание мышечной ткани – 6,09 (0,05)%, что в 8,5 раза меньше аналогичного показателя в группе сравнения. Эти признаки являются одним из объективных доказательств потери функции маточной трубы и яичников при хронических гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки. Толщина стенок мелких артерий достоверно увеличивалась за счет отложения в них ШИК-положительных веществ и разрастания соединительнотканных волокон, и составила 12,5 (4,3) мкм в основной группе против 6,6 (0,5) мкм в группе сравнения. При увеличении части тканевых структур, находящихся в связи с такими сосудами, и при утолщении их стенок сосуды были не в состоянии обеспечить нормальный тканевый обмен, что, по нашему мнению, является одним из механизмов поддержания перманентности течения воспалительного процесса.

Импрегнация нервных волокон маточных труб в группе сравнения выявила отдельные тонкие нервные волокна с небольшой извитостью. В основной группе отмечены неравномерная толщина, булавовидные утолщения, фрагментация и распад нервных волокон, что, вероятно, было причиной уменьшения болевого синдрома, более стертой клинической картины в ряде наблюдений. Вышеуказанное, возможно, приводило к поздней обращаемости за медицинской помощью и поздней диагностике.

Очевидно, что при естественном течении воспалительного процесса нормализация свойств поврежденных рецепторов, проводников, синапсов, нейронов является важным условием восстановления целости ткани. Повреждение периферической нервной системы, дефрагментация, распад нервных волокон сопровождались беспорядочным разрастанием соединительной ткани, что подтверждали наши морфологические исследования.

Полученные значения уровней цитокинов в очаге гнойного воспаления находятся в соответствии с гистологическими исследованиями. Кроме этого, исследование экссудата показало и выраженное изменение белкового обмена. Содержание общего белка и глобулиновой фракции в гнойном экссудате было практически таким же, как и в сыворотке крови, что свидетельствует о повышенной сосудистой проницаемости (таблица). Белки плазмы крови покидают сосуды в основном через расширенные межэндотелиальные клеточные щели в венулах. Снижение альбуминов при ТОА в экссудате подтверждает точку зрения, что он, как пластический материал, расходуется в большом количестве в зоне воспаления и участвует в образовании грануляционно-воспалительного вала. М.Ф. Мазурик (1984) предложил использовать прогностический коэффициент течения раневого процесса как отношение общего белка плазмы крови к белку раневого отделяемого. В норме он равен 1,2–1,3 и при ухудшении общего состояния снижается. При расчете собственных данных (отношение общего белка плазмы крови к белку экссудата) мы получили, что данный показатель у здоровых женщин в ПЖ был 2,45 (0,14), а при гнойном воспалении – 1,08 (0,07), то есть в 2,26 раза ниже.

Хотим отметить, что наряду с оперативным лечением всем пациенткам проводилась комплексная антибактериальная (карбапенемы, цефалоспорины, полусинтетические защищенные пенициллины и другие антибиотики), дезинтоксикационная, неспецифическая противовоспалительная терапия, а также физиотерапия в послеоперационном периоде. Все женщины выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, данное исследование убедило нас в том, что хроническое воспаление – это воспаление, при котором процессы альтерации, экссудации и пролиферации протекают одновременно. Оно может развиться как вследствие острого воспаления, так и протекать бессимптомно, что приводит к поздней диагностике и лечению [12, 13]. На

основании полученных нами результатов можно предположить, что в случаях ТОА местная воспалительная реакция как защитная – не совсем эффективна, так как извращаются взаимосвязи между повреждением, воспалением, регенерацией и фиброзом. Воздействие провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α приводит к активации фибробластов, гладких миоцитов и эндотелия очага воспаления, и их уровни в сыворотке крови и ПЖ представляют собой значимые критерии тяжести клинического течения заболевания. Проведенный анализ отражает глубину патологических деструктивных изменений в очаге воспаления, предложенные тесты позволяют заглянуть через «открытое окно в мезенхиму» [14].

Заключение

Цитокины играют важную роль в развитии воспаления, и диагностическое значение их определения возрастает при их исследовании непосредственно в очаге воспаления. Полученные нами данные свидетельствуют, что у пациенток с ТОА наблюдается усиление продукции провоспалительных цитокинов, наряду со снижением продукции противовоспалительных, что в конечном итоге приводит к развитию осложнений, потере функциональной полноценности придатков матки.

Активация клеток, усиление продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др.) являются необходимыми в начальных фазах воспаления, однако они становятся проблемными, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический, что подтвердили наши морфологические исследования.

Исследование этих показателей дополнительно обосновывает возможность выбора патогенетической терапии, а именно – своевременного хирургического лечения, что, в свою очередь, приведет к нормализации межклеточных взаимоотношений иммунной системы.

Литература/References

1. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Акушерство. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. Obstetrics: National guidance. 2nd ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media; 2019. (in Russian.)]. Available at: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449165.html
2. *Серов В.Н., Сухих Г.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Serov V.N., Sukhikh G.T., ed. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian)]. Available at: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970439760.html
3. *Краснопольский В.И., Бунова С.Н., Щукина Н.А.* Гнойная гинекология. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 304с.[Krasnopolsky V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. Purulent gynecology. 2nd ed., Moscow: MEDpress-inform; 2006. 304 p. (in Russian)].
4. *Дикке Г.Б.* Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 151-8. [Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. Obstetrics and gynecology. 2017; 6: 151-8 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.151-8.
5. *Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В.* Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. Сибирский медицинский журнал. 2012; 8: 5-7. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Semenov N.V., Guzovskaya E.V. Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process. Siberian Medical Journal. 2012; 8: 5-7 (in Russian)].
6. *Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д.* Системные и локальные изменения про- и антивоспалительной активности у больных с различными стадиями распространения тазовых перитонеальных спаек и бесплодием. Проблемы репродукции. 2014; 1: 12-9. [Burlev V.A., Ilyasova N.A., Dubinskaya E.D. Systemic and local changes in pro-and anti-inflamatory activity in patients with various stages of pelvic peritoneal adhesions and infertility. Problems of reproduction. 2014; 1: 12-9. (in Russian)].
7. *Шатунова Е.П., Липова О.И., Каганова М.А.* Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(6): 83-8. [Shatunova E.P., Lineva O.I., Kaganova M.A. Immune profile and optimization of treatment of patients with chronic salpingoophoritis. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2016; 16(6): 83-8. (in Russian)].
8. *Тополянская С.В.* Фактор некроза опухоли-альфа и возраст ассоциированная патология. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6): 414-21. [Topolyanskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(6): 414-21. (in Russian)] https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
9. *Ярилин Д.А.* Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. Иммунология. 2014; 4: 195-201. [Yarilin D.A. The role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. Immunology. 2014; 4: 195-201. (in Russian)].
10. *Surbatovic M., Raffay V., Jevdjic J., Radakovic S., Jevtic M., Filipovic N., Popovic Z., Cutura N., Fiser Z.* Роль фактора некроза опухоли-альфа в прогнозировании тяжести и исхода сепсиса у пациентов неотложного отделения с системным воспалением. Общая реаниматология. 2008; 4(5): 14-19. [Surbatovic M., Raffay V., Jevdjic J., Radakovic S., Jevtic M., Filipovic N., Popovic Z., Cutura N., Fiser Z. Tumor Necrosis Factor-a In Emergency Department Patients with Systemic Inflammation as a Predictor of Severity and Outcome of Sepsis. General Reanimatology. 2008; 4(5): 14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-5-14.
11. *Мишутина О.Л.* Морфогенетическая роль фибронектина в структурных основах гомеостаза. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2005; 1. [Mishutina O.L. Morphogenetic role of fibronectin in the structural basis of homeostasis. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy, 2005; 1. (in Russian)]. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/morfogeneticheskaya-rol-fibronektina-v-strukturnyh-osnovah-gomeostaza/viewer
12. *Серов В.В., Пауков В.С.* Воспаление. М.: Медицина; 1995. 640с. [Serov V.V., Paukov V.S. Inflammation. M.: Meditsina; 1995. 640p. (in Russian)].
13. *Суханов А.А., Карахалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И.* Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 125-30. [Sukhanov A.A., Karakhalis L.Yu., Kukarskaya I.I., Baranov I.I. Multicomponent therapy of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. Obstetrics and gynecology. 2018; 12: 125-30 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.125-130.
14. *Кузин М.И., Костючонок Б.М.* Раны и раневая инфекция. М.: Медицина; 1990. 592с. [Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. Wounds and wound infection. Moscow: Meditsina; 1990. 592 p. (in Russian)].

Поступила 07.09.2021
Принята в печать 17.09.2021
Received 07.09.2021
Accepted 17.09.2021

Сведения об авторах:
Шатунова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, Медицинский университет «Реавиз», профессор кафедры общей и клинической патологии, СамГМУ Минздрава России, +7(846)333-54-51, +7(927)692-52-99, e.shatunova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7381-2243, 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227.
Линева Ольга Игоревна, заслуженный врач РФ, д.м.н., Почетный профессор СамГМУ, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, СамГМУ Минздрава России, +7(846)207-19-68, olineva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2232-0980, 443099, Россия. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Федорина Татьяна Александровна, заслуженный работник высшей школы РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической патологии, СамГМУ Минздрава России, +7(846)337-80-72, fedorina_ta@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-2313-2893, 443100, Россия, Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171.
Кузнецова Лилия Васильевна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, Медицинский университет «Реавиз», +7(846)207-05-73, https://orcid.org/0000-0001-9177-3401, 443071, Россия, Самара, ул. Полевая, д. 80.

Authors' information:
Elena P. Shatunova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology with a course of endoscopic surgery and simulation training, Medical University "Reaviz"; Professor of the Department of General and Clinical Pathology, SamSMU Ministry of Health of Russia, +7(846)333-54-51, e.shatunova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7381-2243, 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 227.
Olga I. Lineva, Honored Doctor of the Russian Federation, Honorary Professor of SamSMU, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, SamSMU Ministry of Health of Russia, +7(846)207-19-68, olineva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2232-0980, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Tatyana A. Fedorina, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology, SamSMU Ministry of Health of Russia, +7(846)337-80-72, fedorina_ta@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-2313-2893, 443100, Russia, Samara, Artsybushevskaya str., 171.
Lilia V. Kuznetsova, PhD, Head of the Department of Gynecology, N.I. Pirogov City Hospital No. 1; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of endoscopic surgery and simulation training, Medical University "Reaviz", +7(846)207-05-73, https://orcid.org/0000-0001-9177-3401, 443071, Russia, Samara, Polevaya str., 80.

Н.В. ШИЛОВА[2], Е.О. СКОРИК[1], А.И. ЧЕПУРНАЯ[2], А.Д. ЕРМАКОВА[2], Е.Ю. ВОСКОБОЕВА[2], Т.А. ЯМАНДИ[3], К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ[1]

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия
[2]ООО «ГЕН-ЛАБ», Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: *Изучить сопряженность хромосомных аномалий (ХА) по данным цитогенетического исследования абортивного материала с возрастом пациенток с неразвивающейся беременностью (НБ), типом возникновения беременности и сроком остановки ее развития.*

Материалы и методы: *Ретроспективно проанализировали данные цитогенетического анализа абортивного материала 1487 женщин с НБ, проведенного в лаборатории «ГЕН-ЛАБ» с 2017 по 2021 гг. Средний возраст женщин, чей материал исследовали, составил 33,4 (5,5) года. Цитогенетический анализ абортивного материала проводили после предварительного культивирования тканей по стандартной методике. Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США).*

Результаты: *Число ХА оказалось зависимо от возраста и ассоциировано с ранним сроком НБ. Наибольшее количество ХА приходилось на женщин в возрасте от 35 лет, причем независимо от способа наступления беременности (естественным путем или вследствие ЭКО). Значимо большее число ХА выявлено в абортивном материале женщин с НБ в сроке до 12 недель. Наибольшая разница в зависимости от возраста пациенток касалась доли трисомий и полиплоидий: если первые чаще выявлялись в абортивном материале у женщин позднего репродуктивного возраста, от 35 лет и старше, то вторые оказались более характерны для абортусов женщин в возрасте до 35 лет.*

Заключение: *ХА в абортивном материале женщин с НБ выявляются в 51,2% случаев. Учитывая высокую частоту ХА (59%) после ЭКО в старшем репродуктивном возрасте, целесообразно настоятельно рекомендовать проведение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) в программах ЭКО у пациенток старшего возраста. Консультацию репродуктивного генетика и цитогенетический анализ целесообразно использовать на ранних этапах планирования беременности для выявления факторов, которые могут спровоцировать остановку ее развития.*

Ключевые слова: *кариотип, неразвивающаяся беременность, хромосомные аномалии.*

Вклад авторов: Краснопольская К.В. – постановка задачи исследования, согласование текста статьи; Скорик Е.О. – работа с литературными источниками; Шилова Н.В. – статистическая обработка результатов, написание текста статьи; Яманди Т.А. – редактирование текста статьи; Ермакова А.Д., Чепурная А.И. – консолидация первичных данных в электронную таблицу.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена в рамках выполнения инициативной темы.
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: Шилова Н.В., Скорик Е.О., Чепурная А.И., Ермакова А.Д., Воскобоева Е.Ю., Яманди Т.А., Краснопольская К.В. Цитогенетический анализ абортивного материала женщин с неразвивающейся беременностью. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 126-132
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.126-132

N.V. SHILOVA[2], E.O. SKORIK[1], A.I. CHEPURNAYA[2], A.D. ERMAKOVA[2], E.YU. VOSKOBOEVA[2], T.A. YAMANDI[3], K.V. KRASNOPOLSKAYA[1]

CYTOGENETIC ANALYSIS OF ABORTION MATERIAL FROM WOMEN WITH MISSED MISCARRIAGES

[1]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]GEN-LAB LLC, Moscow, Russia
[3]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To investigate whether chromosomal abnormalities (CA) in abortion material are associated with the age of patients with missed miscarriage (MM), the type of pregnancy, and gestational age at which missed miscarriage was diagnosed.*

Materials and methods: *We retrospectively analyzed the findings of cytogenetic analysis of abortion material from women with MM (n=1487, mean age 33.4 (5.5)), carried out in the GEN-LAB laboratory from 2017 to 2021.*

Cytogenetic analysis of the abortion material was performed after tissue cultivation according to the standard method. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software (Statsoft, USA).

Results: *The number of CAs was associated with patients' age and early MM. The most significant number of CAs was found in women aged 35 and older, regardless of the pregnancy type (natural or IVF). A significantly higher number of CAs was found in abortion material of women with MM before 12 weeks of gestation. The age of the patients was most associated with the rates of trisomies and polyploidies. Trisomies were more likely detected in abortion material in women of late reproductive age (> 35), while polyploidies were more typical for abortuses from women under 35 years.*

Conclusion: *CA in the abortion material from women with MM was detected in 51.2% of cases. Given the high incidence of CA (59%) after IVF in older reproductive age, it would be appropriate to recommend preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in older patients undergoing IVF. It is also advisable to use reproductive genetic counseling and cytogenetic analysis in the early stages of pregnancy to identify factors associated with miscarriage.*

Keywords: *karyotype, missed miscarriage, chromosomal abnormalities.*

Authors' contributions: Krasnopolskaya K.V. – conception and design of the study, manuscript drafting; Skorik E.O. – review of the relevant literature; Shilova N.V. – statistical analysis, manuscript preparation; Yamandi T.A. – manuscript editing; Ermakova A.D., Chepurnaya A.I. – entering data into spreadsheets.
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: Shilova N.V., Skorik E.O., Chepurnaya A.I., Ermakova A.D., Voskoboeva E.Yu., Yamandi T.A., Krasnopolskaya K.V. Cytogenetic analysis of abortion material from women with missed miscarriages. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 126-132 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.126-132

Частота неразвивающейся беременности (НБ) не имеет тенденции к снижению и остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Данное состояние является и социально значимым, так как связано со значительной психологической травмой как для женщины, пережившей это состояние, так зачастую и для ее партнера. До 20% беременностей оканчивается самопроизвольным прерыванием по типу НБ и до 80% из них – репродуктивные потери в I триместре беременности [1–3].

Известно, что спонтанному прерыванию беременности подвержены женщины старшего репродуктивного возраста: после 40 лет резко повышается риск ранних репродуктивных потерь, чаще встречаются анеуплоидии [4, 5]. Наиболее частой причиной спорадической потери беременности являются хромосомные аномалии (ХА), которые обнаруживаются в 50–70% случаев НБ на сроке до 12 недель, при этом родительский кариотип может быть нормальным, что указывает на анеуплоидию de novo [6]. Патология кариотипа у одного из родителей является причиной прерывания беременности, в том числе рецидивирующего, у 2–8% супружеских пар [7]. Описание цитогенетического статуса абортусов сравнительно редко встречается как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Вместе с тем, эти данные имеют значение для выявления причины НБ не только в конкретном клиническом случае, но и для выявления закономерностей хромосомного мутагенеза в популяции и оценки его вклада в развитие ранних репродуктивных потерь [8].

Цель исследования: изучить сопряженность ХА по данным цитогенетического исследования абортивного материала с возрастом пациенток с НБ, типом возникновения беременности и сроком остановки ее развития.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализировали данные цитогенетического анализа абортивного материала 1487 женщин, проведенного в лаборатории «ГЕН-ЛАБ» по направлению из клиник Москвы и Московской области (МО). Возраст женщин колебался в пределах от 14 до 49 лет, составив в среднем значении 33,4 (5,5) года, распределение признака отличалось от нормального, согласно оценке при помощи критерия Шапиро–Уилка. Цитогенетический анализ проводили после предварительного культивирования тканей по стандартной методике, оценивая не менее, чем 11 митотических пластинок на каждый абортус [9].

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для количественных признаков рассчитывалась среднее, и его среднеквадратичное отклонение (M (SD)), для качественных – абсолютная величина *(n)* и доля (%) от общего объема группы. Различия количественных признаков оценивали при помощи критерия Манна–Уитни, поскольку проверка закона распределения показала его отличие от нормального. Различия между качественными признаками проверялись при помощи критерия χ^2. Если достигнутый уровень различий не превышал 0,05, их считали статистически значимыми. Ассоциацию между двумя признаками, один из которых был бинарным каче-

ственным (наличие /отсутствие хромосомных аномалий в материале абортуса), а второй – количественным (возраст матери), проверяли путем построения простой бинарной логит-регрессионной модели в модуле «Нелинейное оценивание» программы Statistica, пользовались методом максимального правдоподобия [10].

Результаты

Цитогенетический анализ 1487 абортусов выявил среди них 761 случай ХА у неразвившегося плода. Построенная логит-регрессионная модель (χ^2=7,7; p=0,006; предсказательная ценность 59%) показала ассоциацию ХА с возрастом пациентки (табл. 1)

В проанализированных образцах биоматериала женщин в возрасте до 35 лет абортусов с ХА оказалось 406/854 (48%), а среди женщин в возрасте 35 лет и старше – 355/633 (56%); p=0,001.

Большинство беременностей были самопроизвольными – 1254/1403 случая (89% от случаев с известными данными о типе беременности), остальные 149/1403 случаев (11% от известных) – беременности в результате ЭКО. У 84 пациенток не было данных о способе наступления беременности.

Частота ХА в группе женщин, забеременевших естественным путем (654/1254 случая или 52%), статистически значимо не отличалась от таковой в группе женщин после ЭКО (67/149 случаев, 45%) (p=0,08). Принимая во внимание возможную преимплантационную генетическую диагностику, информация о которой может быть не отражена в направлении на цитогенетическое исследование абортуса, провели оценку частоты ХА у женщин до 35 лет и в возрасте 35 лет и старше, разделив их по типу возникновения беременности (рис. 1). Оказалось, что в старшей возрастной группе (35$^+$) частота ХА в абортивном материале выше, как в случае естественно наступившей беременности, так и в случае ЭКО.

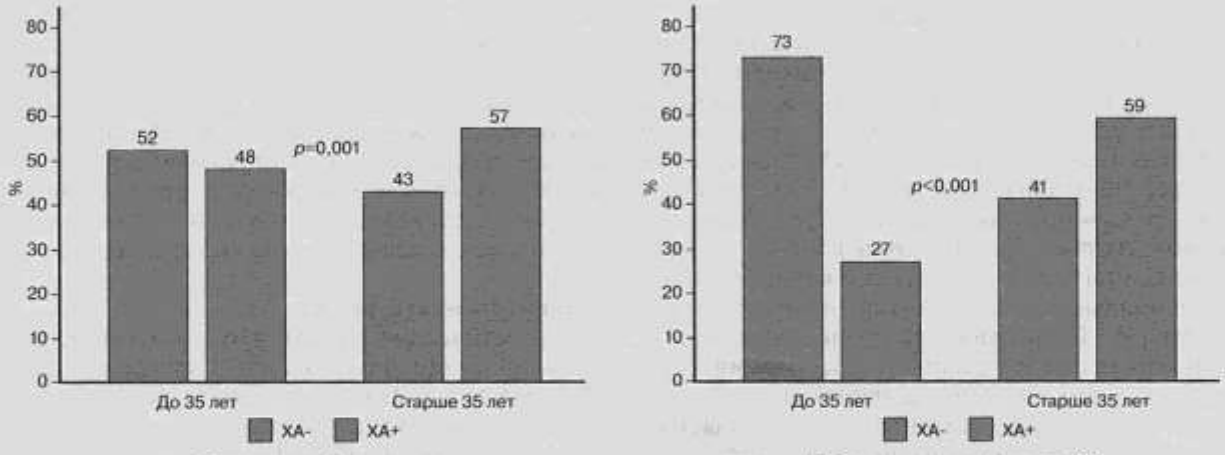
В сопроводительной документации 1306 женщин были данные о сроке неразвивающейся беременности. В 1081 случае срок НБ был до 12 недель, у 211 – от 12 до 21 недель, у 14 – более 20 недель. В 181 случае не было сохранено данных о сроке НБ. Срок остановки развития плода при беременности, наступившей естественным путем, составил 8,5 (3,9) недели, при беременности, наступившей в результате ЭКО, – 8,1 (2,7) недели, p=0,02. Структура срока остановки развития беременности в группах по типу ее наступления значимо не различалась (рис. 2).

Частота выявления ХА в абортивном материале женщин с различным сроком остановки развития беременности и типом ее наступления представлена в таблице 2. Из нее следует, что частота выявления ХА наиболее высокая в группе пациенток с НБ на сроке до 12 недель, вне зависимости от типа наступления беременности.

Разделив выборку на две группы по возрасту, учитывая найденные различия вероятности выявления ХА абортусов у женщин в возрасте старше 35 лет, проанализировали частоты выявления различных типов ХА (табл. 3).

Было выявлено, что наибольшая разница в зависимости от возраста пациенток касалась доли

Рис. 1. Распределение частоты хромосомных аномалий (ХА) в абортивном материале женщин в зависимости от возраста и типа наступления беременности



а) Естественная беременность

б) Беременность в результате ЭКО

Таблица 1. Отчет о простой логит-регрессионной модели, описывающей взаимосвязь возраста женщины и вероятности выявления хромосомных аномалий в ее абортивном материале

Переменная	Коэффициент, β	Стандартная ошибка	Статистика, χ^2	p-значение	Отношение шансов	95% ДИ
Свободный член	0,84	0,32	–	–	–	–
Возраст	0,026	0,009	7,7	0,006	1,07	0,70–1,62

трисомий и полиплоидий. Если первые чаще выявлялись у женщин позднего репродуктивного возраста, от 35 лет и старше, то вторые оказались более характерны для абортусов женщин в возрасте до 35 лет. Частота выявления прочих типов ХА значимо не отличалась в группах женщин до 35 и более 35 лет. Делеции не были обнаружены в проанализированном абортивном материале.

Трисомии обнаружены в 529 образцах биоматериала. Чаще всего это была трисомия по 16 хромосоме: 123/529 случая (23% всех случаев трисомий), нередко выявлялась трисомия по 21 хромосоме – 66/529 (12%), по 22 хромосоме – 57/529 (11%). Частота выявления трисомий по 13 и 15 хромосомам составила 9% (50/529 и 49/529 случаев соответственно). Двойные трисомии выявлены в 28/529 случаях исследования абортивного материала. В случае двойных трисомий наиболее частыми сочетаниями были трисомия 21 и трисомия 15 (3/529 случая, 0,6%); трисомия 21 и дисомия Y-хромосомы, трисомия 21 и трисомия 18 (по 2/529 случая или 0,4%) и в единичных случаях трисомия 21 хромосомы сочеталась с трисомией по 7, 9, 13 и 14 хромосомам.

Построенная модель логит-регрессии (χ^2=45,7; p<0,001; предсказательная ценность 65%) показала ассоциацию вероятности обнаружения любой трисомии в абортивном материале пациентки и увеличения ее возраста (табл. 4).

Рис. 2. Распределение частоты хромосомных аномалий (ХА) в абортивном материале женщин в зависимости от возраста и типа наступления беременности

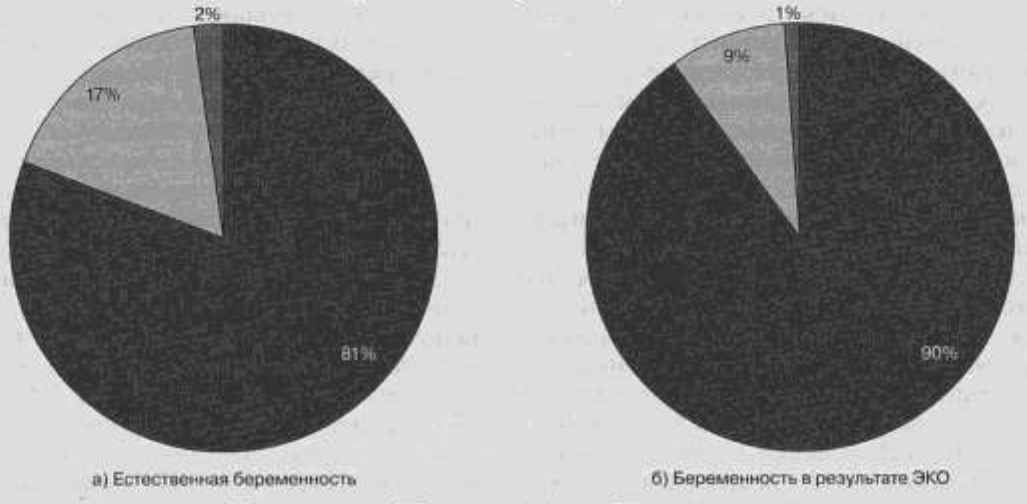


Таблица 2. Частота выявления ХА в абортивном материале женщин в зависимости от типа наступления беременности и срока ее остановки развития

Срок остановки развития беременности, недели	Естественная беременность, n=654	Беременность после ЭКО, n=67	Уровень значимости различий, критерий χ^2
До 12	553 (85%)	60 (90%)	0,28
12–20	87 (13%)	5 (7%)	0,17
Более 20	3 (0,3%)	0	0,58
Нет данных о сроке	11 (1,7%)	2 (3%)	0,45

Таблица 3. Структура типов ХА в зависимости от возраста у женщин с неразвивающейся беременностью и ХА в абортивном материале

Тип хромосомных аномалий	До 35 лет, n= 406	От 35 лет и старше, n= 355	Уровень значимости различий, критерий χ^2
Трисомии	212 (52,2%)	264 (74,3%)	<0,001
Полиплоидии	104 (25,6%)	34 (9,5%)	<0,001
Транслокации (сбалансированные и несбалансированные)	4 (1,0%)	4 (1,1%)	0,85
Наличие деривативной хромосомы	15 (3,7%)	6 (1,7%)	0,09
Мозаицизм	6 (1,4%)	1 (0,2%)	0,08
Моносомии	67 (16,5%)	43 (12,1%)	0,09
Более одной хромосомной аномалии	13 (3,2%)	9 (2,5%)	0,58

Таблица 4. Отчет о простой логит-регрессионной модели, описывающей взаимосвязь возраста женщины и вероятности выявления трисомии по любой хромосоме в ее абортивном материале

Переменная	Коэффициент, β	Стандартная ошибка	Статистика, χ^2	*p*-значение	Отношение шансов	95% ДИ
Свободный член	3,05	0,36	–	–	–	–
Возраст	0,07	0,01	45,7	<0,001	1,55	0,93–2,57

Обсуждение

Выявленные в настоящем исследовании аномалии кариотипа подтверждают их высокую частоту в качестве причины НБ, особенно если женщина находится в позднем репродуктивном возрасте. В литературе сообщается о выявлении статистически значимой положительной корреляции между возрастом женщин и наличием трисомий (r=0,42; p⩽0,05) и доминирующем значении аномалий кариотипа в этиологии НБ ранних сроков. При этом подчеркивается, что отсутствие видимых хромосомных мутаций при стандартном кариотипировании не исключает всего спектра генетических нарушений и требует дополнительных методов исследования [11, 12].

Цитогенетический анализ абортусов, описанный в литературе, давал подчас иные, нежели у нас в исследовании, частоты выявления тех или иных аномалий: 59,7% трисомий, 22% полиплоидий, 7,5% моносомий, 7% несбалансированных структурных аномалий и 3,8% множественных анеуплоидий. Общим для многих авторов является наблюдение, что увеличение частоты хромосомных аномалий плодов наблюдалось в группе женщин старше 40 лет (p<0,05) [13]. Нами выявлено, что возраст, при котором значимо чаще выявлялись ХА в абортивном материале – старше 35 лет, между тем об отложенном материнстве пишут не только в нашей стране, но и в мире в целом [14, 15]. В группе женщин старшего репродуктивного возраста после ЭКО было более частое выявление ХА, снизить которое может преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А). Показано, что оно существенно сокращает риск НБ [16].

В нашем исследовании показано, что не всегда ХА ассоциировано с увеличением возраста пациенток с НБ. Полиплоидии значимо чаще выявлялись у абортусов женщин до 35 лет. По данным литературы, эти аномалии выявляются с частотой от 5 до 15% [12, 18, 19], что согласуется с нашими результатами. Однако нам не встретилось описание полиплоидий преимущественно в группе пациенток молодого возраста. В нашем исследовании, как и в других работах [18], анеуплоидии с увеличением числа хромосом были обусловлены дополнительной аутосомой и в единичных случаях – дополнительной Y-хромосомой, а моносомии – отсутствием X-хромосомы.

Ряд исследователей полагают, что наличие ХА в случае НБ не означает, что следующая беременность будет нести такую же ХА и вероятность последующей беременности снижена [17]. С другой стороны, часто носители структурных аномалий кариотипа не имеют клинических проявлений и выявляются уже после многочисленных выкидышей или неразвивающихся беременностей. Использование цитогенетического исследования на ранних этапах планирования беременности позволяет повысить эффективность и успешность вспомогательных репродуктивных технологий [18]. К этому следует добавить, что цитогенетическое исследование может быть востребовано и в случае планирования беременности в целом как метод, позволяющий выбрать оптимальный путь к желанному результату и снижающий риски репродуктивных потерь.

Выводы

1. Согласно нашему исследованию, ХА в абортивном материале женщин с НБ выявляются в 51,2% случаев, численные аномалии превалируют над структурными. Трисомии, выявленные в абортивном материале женщин с НБ, чаще встречались у пациенток старше 35 лет, а полиплоидии чаще выявлялись в группе пациенток до 35 лет.
2. Учитывая высокую частоту ХА (59%) после ЭКО в старшем репродуктивном возрасте, целесообразно настоятельно рекомендовать проведение ПГТ-А в программах ЭКО у пациенток старшего возраста.
3. Цитогенетический анализ и консультации репродуктивного генетика целесообразно использовать на ранних этапах планирования беременности в популяции в целом для выявления факторов, которые могут спровоцировать прекращение развития беременности.

Литература/References

1. *Селихова М.С., Дмитриенко Г.А., Кузнецова О.А., Вдовин С.В.* Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 12(5): 64-6. [Selikhova M.S., Dmitrienko G.A., Kuznetsova O.A. et all. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with a history of non-developing pregnancy. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa/ Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2012; 12 (5): 64-6. (in Russian)].
2. *Краснопольская К.В., Горская О.С., Кабанова Д.И., Крстич Е.В.* Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2011; 2: 21-3. [Krasnopolskaya K.V., Gorskaya O.S., Kabanova D.I., Krstich E.V. The role of gestagens in the treatment of infertility and miscarriage. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2011; 2: 21-3. (in Russian)].
3. *Sapra K.J., Joseph K.S., Galea S., Bates L.M., Louis G.M., Ananth C.V.* Signs and symptoms of early pregnancy loss. Reprod. Sci. 2017; 24(4): 502-13. https://dx.doi.org/10.1177/1933719116654994.

4. *Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.* Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2011. [Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage: a guide for medical practitioners. Moscow: Med. Inform. Agency; 2011. (in Russian)].

5. *Wu Y., Chen Y., Shen M., Guo Y., Wen S.W., Lanes A.* et al. Adverse maternal and neonatal outcomes among singleton pregnancies in women of very advanced maternal age: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 3. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-018-2147-9.

6. *Romero S.T., Geiersbach K.B., Paxton C.N., Rose N.C., Schisterman E.F., Branch D.W., Silver R.M.* Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 45(1): 89-94. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14713.

7. *Pal A.K., Ambulkar P.S., Waghmare J.E., Wankhede V., Shende M.R., Tarnekar A.M.* Chromosomal aberrations in couples with pregnancy loss: A retrospective study. J. Hum. Reprod. Sci. 2018; 11(3): 247-53. https://dx.doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_124_17.

8. *Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И.* Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 9: 553-6. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitogeneticheskaya-diagnostika-hromosomnyh-anomaliy-pri-nerazvivayuscheysya-beremennosti Дата обращения 02.08.2021. [Volkov A.N., Rytenkova O.I., Babarykina T.A., Lysenko D.I. Cytogenetic diagnosis of chromosomal abnormalities in non-developing pregnancy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika/ Clinical laboratory diagnostics. 2017; 9: 553-6. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitogeneticheskaya-diagnostika-hromosomnyh-anomaliy-pri-nerazvivayuscheysya-beremennosti Accessed 02.08.2021. (in Russian)].

9. *Гинтер Е.К., Золотухина Т.В., Антоненко В.Г., Шилова Н.В., Цветкова Т.Г., Жулева Л.Ю.* Цитогенетические методы хромосомных болезней. Методическое пособие для врачей. М.; 2009: 61-5. [Ginter E.K., Zolotukhina T.V., Antonenko V.G. et al. Cytogenetic methods of chromosomal diseases: a methodological guide for doctors. Moscow; 2009: 61-5. (in Russian)].

10. *Ланг Т.А., Сесик М.* Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. М.: Практическая медицина; 2010. 485с. [Lang T.A., Sesik M. How to Describe Statistics in Medicine: An Annotated Guide for Authors, Editors, and Reviewers. Transl from Eng. Prakticheskaja meditsina/ Practical Medicine; 2010. 485 p. (in Russian)].

11. *Гонтарь Ю.В., Ильин И.Е., Парницкая О.И.* Роль цитогенетического обследования семейной пары и абортивного материала при случае замершей беременности. Вестник проблем биологии и медицины. 2014; 3: 73-7. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitogeneticheskogo-obsledovaniya-semeynoy-pary-i-abortivnogo-materiala-pri-sluchae-zamershey-beremennosti Дата обращения 20.05.2021. [Gontar J., Ilyin I., Parnitskaya O. The role of the cytogenetic examination of couples and abortive material in case of missed abortion. Vestnik problem biologii i meditsiny/ Bulletin of Biology and Medicine. 2014; 3: 73-7. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitogeneticheskogo-obsledovaniya-semeynoy-pary-i-abortivnogo-materiala-pri-sluchae-zamershey-beremennosti Accessed 20.05.2021. (in Russian)].

12. *Тихомирова С.В., Диунов А.Г., Палютина Е.Ю., Мешкова А.К., Смирнова Н.А.* Анализ аномалий кариотипа плода при неразвивающейся беременности, наступившей естественным путем. Вестник ИвГМА. 2015; 2: 34-9. [Tikhomirova S.V., Diunov A.G., Palyutina E.Yu., Meshkova A.K., Smirnova N.A. Analysis of fetal karyotype abnormalities in non-developing pregnancies that occurred naturally. Vestnik IvGMA/ Bulletin of IvSMA. 2015; 2: 34-9. (in Russian)].

13. *Pylyp L.Y., Spynenko L.O., Verhoglyad N.V., Mishenko A.O., Mykytenko D.O., Zukin V.D.* Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 35(2): 265-71. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-1069-1.

14. *Fattet A.J., Toupance S., Thornton S.N., Monnin N., Guéant J.L., Benetos A., Koscinski I.* Telomere length in granulosa cells and leukocytes: a potential marker of female fertility? A systematic review of the literature. J. Ovarian Res. 2020; 13(1): 96. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-020-00702-y.

15. *Краснопольская К.В., Назаренко Т.А.* Клинические аспекты лечения бесплодия в браке: диагностика и терапевтические программы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 374с. [Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A. Clinical aspects of the treatment of infertility in marriage: diagnostics and therapeutic programs. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 374 p. (in Russian)].

16. *Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Аншина М.Б., Кира Е.Ф.* Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(5): 75-82. [Smirnova A.A., Zyryaeva N.A., Zhordanidze D.O., Anshina M.B., Kira E.F. Early pregnancy loss as an indication for preimplantation genetic testing. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68(5): 75-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD68575-82.

17. *Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Леонченко В.В.* Причины прерывания беременности после эко и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 57(4): 73-5. [Boyarsky C.Y., Gaydukov S.N., Leonchenko V.V. The causes of arrested IVF and ICSI pregnancies in the first trimester: analysis of clinical and cytogenetic data. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney/Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2008; 57(4): 73-5. (in Russian)].

18. *Спиридонова Н.В., Калинкина О.Б., Гильмиярова Ф.Н., Мелешкина О.И.* Взаимосвязь неразвивающейся беременности с хромосомной патологией плода. Казанский медицинский журнал. 2013; 5: 748-51. [Spiridonova N.V., Kalinkina O.B., Gilmiyarova F.N., Meleshkina O.I. Interrelation of non-developing pregnancy with fetal chromosomal abnormalities. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal/ Kazan Medical Journal. 2013; 5: 748-51. (in Russian)].

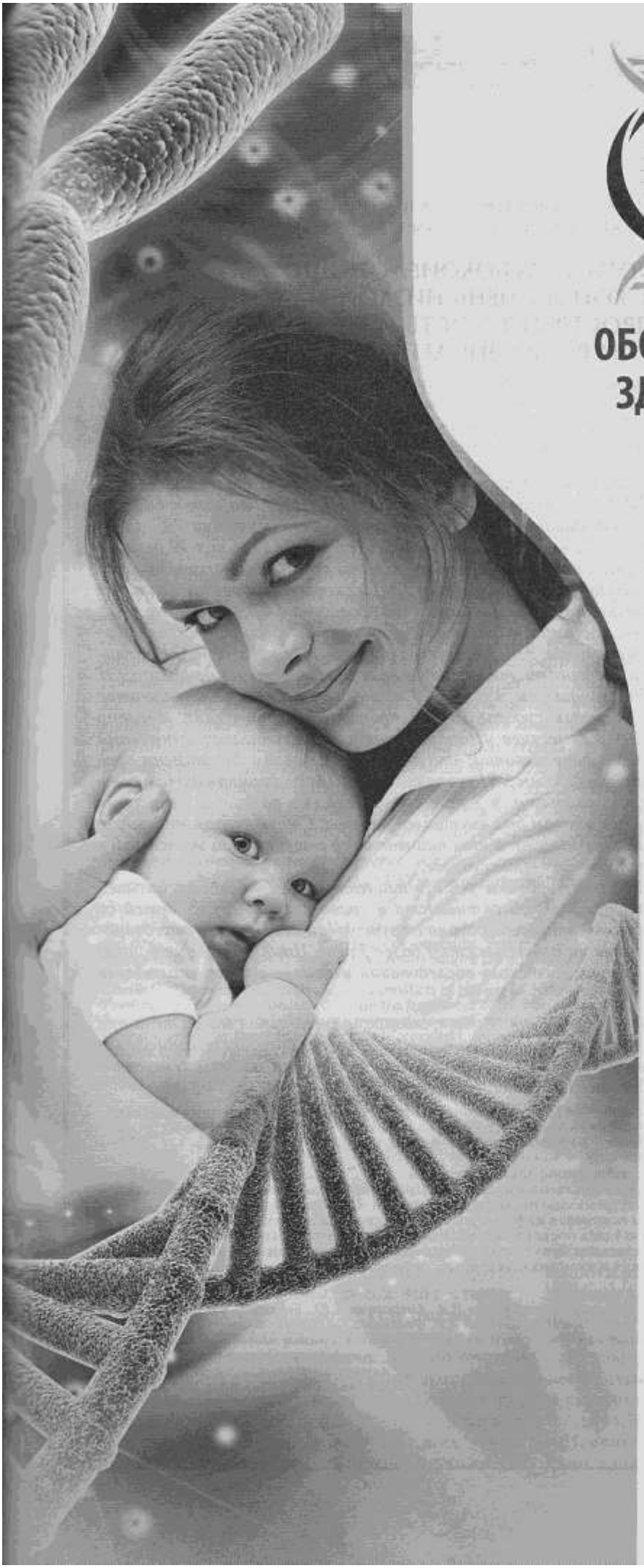
19. *Лаврушина Е.Н., Мелешкина О.Н., Балдина О.А., Мурский С.И., Гильмиярова Ф.Н.* Характеристика кариотипа периферической крови супружеских пар с бесплодием. Медицинский альманах. 2017; 2: 108-10. [Lavrushina E.N., Meleshkina O.I., Baldina O.A., Mursky S.I., Gilmiyarova F.N. Characteristics of the peripheral blood karyotype of married couples with infertility. Meditsinskiy al'manakh/. 2017; 2 (47): 108-10. (in Russian)].

Поступила 06.08.2021
Принята в печать 05.10.2021
Received 06.08.2021
Accepted 05.10.2021

Сведения об авторах:
Шилова Наталья Владимировна, к.м.н., директор по развитию, ГЕН-ЛАБ, +7(495)680-02-53, nvshilova@gmail.com, 107078, Россия, Москва, Каланчевская, д. 31, стр. 4.
Скорик Елена Олеговна, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, координатор донорских программ, МОНИИАГ, mz_moniiag@mosreg.ru, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.
Чепурная Анастасия Ивановна, биолог, лабораторный генетик, ГЕН-ЛАБ, +7(495)680-02-53, molly_07@mail.ru, 107078, Россия, Москва, Каланчевская, д. 31, стр. 4.
Ермакова Алла Дмитриевна, медицинский лабораторный техник, ГЕН-ЛАБ, +7(495)680-02-53, erma0711@gmail.com, 107078, Россия, Москва, Каланчевская, д. 31, стр. 4.
Воскобоева Елена Юрьевна, к.м.н., врач-лаборант-генетик, ГЕН-ЛАБ, +7(495)680-02-53, e_voskoboeva@mail.ru, 107078, Россия, Москва, Каланчевская, д. 31, стр. 4.
Яманди Татьяна Анатольевна, ассистент кафедры медицинской генетики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, +7(926)587-12-25, tiamandi@yandex.ru, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Краснопольская Ксения Владиславовна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство-гинекология», Руководитель отделения репродуктологии, МОНИИАГ, mz_moniiag@mosreg.ru, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А.

Authors' information:
Natalya V. Shilova, PhD, Director of Development, GEN-LAB, +7(495)680-02-53, nvshilova@gmail.com.Moscow, 107078, Russia, Moscow, Kalanchevskaya str., 31, bldg. 4.
Elena O. Skonik, Obstetrician-Gynecologist, Fertility Specialist, Coordinator Of Donated Programs, MRRIOG, mz_moniiag@mosreg.ru, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22A.
Anastasia I. Chepurnaya, Biologist, Laboratory Geneticist, GEN-LAB, +7(495)680 02 53, E-mail: molly_07@mail.ru, 107078, Russia, Moscow, Kalanchevskaya str., 31, bldg. 4.
Alla D. Ermakova, Medical Laboratory Geneticist, GEN-LAB, +7(495)680-02-53, erma0711@gmail.com, 107078, Russia, Moscow, Kalanchevskaya str., 31, bldg. 4.
Elena Yu. Voskoboyeva, PhD, Clinical Geneticist, GEN-LAB™, +7(495)680-02-53, e_voskoboeva@mail.ru, 107078, Russia, Moscow, Kalanchevskaya str., 31, bldg. 4.
Tatyana A. Yamandi, Teaching Assistant at the Clinical Genetics Department, A.I. Yevdokimov MSUMD, Ministry of Health of Russia, +7(926)587-12-25, tiamandi@yandex.ru, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20, bldg. 1.
Ksenia V. Krasnopolskaya, Corresponding Member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Reproductive Medicine Department, MRRIOG, mz_moniiag@mosreg.ru, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22A.



И.А. СУВОРОВ[1], Д.Ю. АМИРХАНОВА[1], А.В. ДЕГТЯРЕВА[1,2],
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ[1,2], М.Б. АЛБЕГОВА[1], А.Р. КИРТБАЯ[1,2], Е.А. ФИЛИППОВА[1]

НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТРАНСФОРМАЦИЯ В СТРУКТУРНУЮ ЭПИЛЕПСИЮ

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

Цель: *Оценка частоты неонатальных судорог и их трансформации в структурную эпилепсию у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении.*

Материалы и методы: *Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 297 пациентов, родившихся на сроке гестации 25–32 недели, с массой тела менее 1499 г; из них 29 детей с неонатальными судорогами. После выписки пациенты с неонатальными судорогами находились под наблюдением невролога, проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ) в скорректированном возрасте (СВ) 2, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев. Оценка неврологического исхода проведена в СВ 36 месяцев.*

Результаты: *У 29 пациентов (9,8%) были диагностированы неонатальные судороги. Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) и многоканальная ЭЭГ в неонатальном периоде проведены 246 пациентам. Среди детей с неонатальными судорогами эпилептиформная активность по данным аЭЭГ зарегистрирована у 16 пациентов (55%), по данным ЭЭГ – у 20 пациентов (69%). Среди пациентов с клиническими проявлениями неонатальных судорог (n=29) противоэпилептическая терапия проводилась 26 пациентам (89,7%). В СВ 6 месяцев у 6 пациентов с неонатальными судорогами отмечалась нормализация данных ЭЭГ на фоне терапии, что явилось показанием для отмены противоэпилептической терапии. У 4 детей по данным ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность без клинических проявлений судорожного синдрома, у 1 ребенка отмечалось развитие повторных эпилептических пароксизмов. Данным пациентам был выставлен диагноз: Структурная эпилепсия. Противоэпилептическая терапия была продолжена. У всех пациентов со структурной эпилепсией в неонатальном периоде отмечалось статусное течение судорог.*

Заключение: *Неонатальные судороги диагностированы у 9,8% пациентов. ЭЭГ обладает большей чувствительностью в выявлении эпилептиформной активности в сравнении с аЭЭГ. У детей со статусным течением неонатальных судорог диагностирована структурная эпилепсия, потребовавшая проведения противосудорожной терапии длительностью более 3 лет. Представленные данные показывают важность комплексного неврологического обследования и динамического наблюдения пациентов с неонатальными судорогами.*

Ключевые слова: *неонатальные судороги, недоношенные дети, экстремально низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, неонатальная электроэнцефалография (ЭЭГ), амплитудно-интегрированная ЭЭГ, структурная эпилепсия, неврологические исходы у недоношенных детей.*

Вклад авторов: Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Албегова М.Б., Амирханова Д.Ю., Суворов И.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и обзор результатов; Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Киртбая А.Р., Филиппова Е.А. – сбор и обработка материала; Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Дегтярева А.В. –написание текста; Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания: «Предикторы и динамика неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении».
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: В течение 1 года после публикации по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем, будут доступны деперсонализированные данные участников исследования, основной протокол исследования и план анализа данных, подтверждающих выводы этого исследования.

Для цитирования: Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Албегова М.Б., Киртбая А.Р., Филиппова Е.А. Неонатальные судороги у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: распространенность и трансформация в структурную эпилепсию. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 134-142
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.134-142

I.A. SUVOROV[1], D.YU. AMIRKHANOVA[1], A.V. DEGTYAREVA[1,2], D.N. DEGTYAREV[1,2], M.B. ALBEGOVA[1], A.R. KIRTBAYA[1,2], E.A. FILIPPOVA[1]

NEONATAL SEIZURES IN EXTREMELY PRETERM INFANTS WITH VERY AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT: PREVALENCE AND TRANSFORMATION INTO STRUCTURAL EPILEPSY

[1]Academician 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

Objective: *To investigate the incidence of neonatal seizures and their transformation into structural epilepsy in children with extremely low birth weight (ELBW) and very low birth weight (VLBW).*
Materials and Methods: *This retrospective analysis of the medical records included 297 patients born at 25–32 weeks' gestation with birth weight less than 1499 g, including 29 children with neonatal seizures. After discharge, patients with neonatal seizures were under outpatient supervision by a neurologist. Electroencephalography (EEG) was performed at the corrected age (CA) of 2, 6, 9, 12, 18, 24, and 36 months. Neurological outcome was assessed at CA of 36 months.*
Results: *Neonatal seizures were diagnosed in 29 patients (9.8%). Amplitude-integrated EEG (aEEG) and multichannel EEG in the neonatal period were performed in 246 patients. Among children with neonatal seizures, epileptiform activity on the aEEG and EEG tracings were observed in 16 (55%) and 20 patients (69%), respectively. Among patients with clinical manifestations of neonatal seizures (n=29), antiepileptic therapy was administered to 26 patients (89.7%). At CA of 6 months of treatment, six patients with neonatal seizures showed normalization of EEG data, which was an indication for discontinuation of antiepileptic therapy. According to EEG findings, four children retained epileptiform activity without convulsions; one child developed repeated epileptic seizures. These patients were diagnosed with structural epilepsy. Antiepileptic therapy was continued. All patients with neonatal structural epilepsy had status seizures.*
Conclusion: *Neonatal seizures were diagnosed in 9.8% of patients. Compared to aEEG, EEG is more sensitive in detecting epileptiform activity. Structural epilepsy was diagnosed in children with neonatal seizures, requiring anticonvulsant therapy for more than three years. The study findings show the importance of a comprehensive neurological examination and follow-up of patients with neonatal seizures.*

Keywords: *neonatal seizures, preterm infants, extremely low birth weight, very low birth weight, neonatal electroencephalography (EEG), amplitude-integrated EEG, structural epilepsy, neurological outcomes in preterm infants.*

Authors' contributions: Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Albegova M.B., Amirkhanova D.Yu., Suvorov I.A. – conception and design of the study, analysis and review of the results; Suvorov I.A., Amirkhanova D.Yu., Kirtbaya A.R., Filippova E.A. – data collection and analysis; Suvorov I.A., Amirkhanova D.Yu., Degtyareva A.V. – manuscript preparation; Degtyarev D.N., Degtyareva A.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of the state assignment: "Predictors and dynamics of neurological disorders in very preterm infants with extremely low and very low birth weight".
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, including the depersonalized data of the study participants, the primary study protocol, and the data analysis plan, will be available on request from the corresponding author within a year of publication after approval from the principal investigator.

For citation: Suvorov I.A., Amirkhanova D.Yu., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N., Albegova M.B., Kirtbaya A.R., Filippova E.A. Neonatal seizures in extremely preterm infants with very and extremely low birth weight: prevalence and transformation into structural epilepsy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 134-142 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.134-142

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно во всем мире регистрируется около 15 млн преждевременных родов, что составляет более 10% детей, рожденных во всех странах мира [1]. В течение последних десятилетий отмечается стойкая тенденция к увеличению выживаемости глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (85 и 100% соответственно), что в первую очередь связано с совершенствованием всех этапов неонатальной медицинской помощи, улучшением работы медицинского персонала в отделениях реанимации и интенсивной терапии [2–4].

Неонатальные судороги являются наиболее распространенным неврологическим нарушением у новорожденных, причем у недоношенных детей они встречаются чаще, чем у доношенных [5, 6]. Частота неонатальных судорог у недоношенных детей широко варьирует и по данным разных авторов составляет от 5,7 до 14,7% [7].

Неонатальные судороги достоверно связаны с формированием неблагоприятного неврологиче-

ского исхода у недоношенных детей [8, 9]. Согласно данным ряда исследований, эпилепсия в первые три года жизни развивается у 1,7% детей, рожденных с ОНМТ [5]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях [6, 10, 11]. При рождении детей с ЭНМТ риск возникновения эпилепсии в возрасте до 7 лет возрастает до 8,6% [12].

Согласно данным литературы, более 65% неонатальных судорог могут быть пропущены в виду их субклинического течения, в связи с чем необходимо проведение длительного электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга всем детям с подозрением на наличие судорожных пароксизмов; однако в настоящее время данный метод не получил широкого распространения в неонатальных отделениях в России и странах Европы [13, 14].

По данным ряда авторов, недоношенность является одним из ведущих факторов риска развития структурной эпилепсии, однако это утверждение остается недостаточно изученным и требует проведения дальнейших клинических исследований [15].

Цель исследования: Оценка частоты неонатальных судорог и их трансформации в структурную эпилепсию у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Материалы и методы

На базе Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 297 пациентов, родившихся на сроке гестации от 25 до 32 недель, с массой тела менее 1499 г (450–1499 г), длиной тела 31–41 см, с оценкой по шкале Апгар 2–7 баллов на 1-й минуте и 4–7 баллов – на 5-й минуте.

Критериями исключения являлись масса тела при рождении 1500 и более г, гестационный возраст более 32 недель, врожденные пороки развития головного мозга, верифицированная синдромальная патология, наличие судорожного синдрома, обусловленного метаболическими нарушениями.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (Протокол №5, 27.05.2021).

Состояние всех детей при рождении было тяжелым, лечение проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНиНД).

Основные патологические состояния, диагностированные в неонатальном периоде, представлены в таблице 1.

В ОРИТН и ОПНиНД в динамике всем детям проводилась оценка неврологического статуса и нейросонография (НСГ). По показаниям проводились: амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ) (n=246), многоканальная электроэнцефалография (ЭЭГ) (n=246), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (n=167). Показанием для проведения ЭЭГ-исследований являлось подозрение на неонатальные судороги, апноэ недоношенных, тяжелая асфиксия при рождении, острое нарушение мозгового кровообращения, срок гестации 28 и менее недель; МРТ назначалась при выявлении по данным НСГ внутрижелудочковых кровоизлияний 2б и 3 степени, острого нарушения мозгового кровообращения и подозрения на порок развития головного мозга, тяжелая асфиксия при рождении.

Оценка неврологического статуса в неонатальном периоде включала в себя стандартный неврологический осмотр с оценкой общемозговой, менингеальной, очаговой симптоматики и безусловно-рефлекторной деятельности.

аЭЭГ проводилась в динамике на аппаратах Olympic CFM 6000, Natus Olympic Brainz Monitor с использованием 5-канальной записи, с наложением электродов на центральные и теменные области с двух сторон; длительность исследования составила не менее 12 часов.

Многоканальная ЭЭГ проводилась всем пациентам в динамике на аппарате «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» с использованием модифицированной международной схемы «10–20» с уменьшенным количеством электродов (Gibs F., Gibs E., 1950). Электроды располагали в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T5, T6, Fz, Cz. Регистрация проводилась в монополярном отведении с референтными ушными электродами, параллельно регистрировали ЭКГ во 2 стандартном отведении. Качество наложения электродов контролировали импедансметрией, сопротивление не превышало 10 кОм. Продолжительность исследования составляла не менее 1 ч. Оценка ЭЭГ проводилась по следующим критериям: соответствие биоэлектрической активности головного мозга возрастной норме согласно гестационному возрасту, наличие или отсутствие эпилептиформной активности иктальной и/или интериктальной.

После выписки из стационара пациенты с неонатальными судорогами находились под дальнейшим динамическим амбулаторным наблюдением. Все дети осмотрены неврологом в скорректированном возрасте 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев, ЭЭГ в динамике проведена в скорректированном возрасте 2, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев. Контрольной точкой для оценки раннего неврологического исхода выбран возраст 36 скорректированных месяцев, проанализированы данные ЭЭГ, наличие или отсутствие клинических приступов судорожного синдрома, потребность в противоэпилептической терапии.

Статистический анализ

Для статистического анализа использован пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

Результаты

При обследовании в неонатальном периоде у большей части пациентов диагностированы нарушения неврологического статуса, наиболее часто выявляемыми были синдром угнетения и синдром двигательных нарушений (табл. 2).

Среди всех обследованных детей у 29 пациентов (9,8%) были диагностированы неонатальные судо-

роги (возраст дебюта составил 3–13 суток жизни). Диагноз неонатальные судороги устанавливался на основании наличия клинических проявлений эпилептических пароксизмов вне зависимости от полученных по данным ЭЭГ-исследований результатов. Морфология неонатальных судорог представлена в таблице 3. У большинства детей отмечалось сочетание различных видов судорожных пароксизмов, чаще выявлялись клонические фокальные и субтильные приступы.

аЭЭГ в неонатальном периоде по показаниям проведена 246 пациентам (82,8%), из них у 230 пациентов (93,5%) не зарегистрированы паттерны, соответствующие иктальной эпилептиформной активности. Среди всех пациентов (n=29) с клиническими проявлениями судорожного синдрома приступный паттерн по данным аЭЭГ зарегистрирован у 16 пациентов (55%) (рис. 1–3).

Таблица 1. Основные диагнозы в неонатальном периоде

Диагноз	Количество пациентов, n (%)
Респираторный дистресс-синдром	149 (17,5)
Врожденная пневмония	153 (51,5)
Бронхолегочная дисплазия	103 (34,6)
Врожденный сепсис	52 (17,5)
Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток	63 (35,1)
Церебральная ишемия 1-й и 2-й степени	121 (40,7)

Таблица 2. Неврологические синдромы в неонатальном периоде

Показатель	Количество пациентов, n (%)
Синдром угнетения	216 (72,7)
Синдром двигательных нарушений	115 (38,7)
Синдром возбуждения	34 (11,4)
Судорожный синдром	29 (9,8)

Таблица 3. Клинические проявления неонатальных судорог

Вид приступа	Количество пациентов, n (%)
Клонические фокальные	19 (65,5)
Клонические генерализованные	6 (20,6)
Тонические фокальные	0
Тонические генерализованные	8 (27,5)
Миоклонические	10 (34,4)
Субтильные	16 (55,1)
Однократный эпизод	3 (10,3)
Статусное течение	5 (17,2)

Многоканальная ЭЭГ в неонатальном периоде проведена по показаниям 246 пациентам (82,8%). Среди обследованных пациентов по результатам ЭЭГ эпилептиформная активность зарегистрирована у 20 пациентов (8,1%), у 226 пациентов (91,9%) биоэлектрическая активность головного мозга соответствовала возрастной норме согласно сроку гестации. Среди всех пациентов с неонатальными судорогами (n=29) эпилептиформная активность зарегистрирована у 20 пациентов (68,9%), у 9 детей (31,1%) по данным ЭЭГ-исследований эпилептиформная активность не выявлена (табл. 4)

Таким образом, при анализе результатов аЭЭГ и многоканальной ЭЭГ нами было установлено, что у 4 детей с клиническими проявлениями неонаталь-

Рис. 1. Приступный паттерн по данным аЭЭГ

Рис. 2. Приступный паттерн по данным аЭЭГ

Рис. 3. Приступный паттерн по данным аЭЭГ

ных судорог, сопровождавшимися эпилептиформной активностью по данным ЭЭГ, по результатам аЭЭГ патологические виды активности не регистрировались.

Эпилептиформная активность, выявленная по результатам ЭЭГ, была представлена преимущественно фокальной (рис. 4) и мультифокальной эпилептиформной активностью (рис. 5, 6).

Таблица 4. Результаты ЭЭГ у детей с неонатальными судорогами

Показатель	Количество пациентов, *n* (%)
Нормальная биоэлектрическая активность головного мозга	9 (31,1)
Эпилептиформная активность фокальная/мультифокальная	20 (68,9)

Среди всех детей с клиническими проявлениями неонатальных судорог (n=29) противоэпилептическая терапия проводилась 26 пациентам (89,7%). Показаниями для назначения терапии являлись повторные эпизоды неонатальных судорог и наличие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ у детей с однократным судорожным эпизодом. Противоэпилептическая терапия не проводилась 3 пациентам (10,3%) с однократными эпизодами неонатальных судорог, не сопровождавшимися патологическими изменениями по данным ЭЭГ (табл. 5).

По результатам динамического наблюдения установлено, что на фоне проводимой терапии у всех пациентов с неонатальными судорогами отмечалось купирование клинических проявлений судорожно-

Рис. 4. Результаты ЭЭГ: фокальная эпилептиформная активность

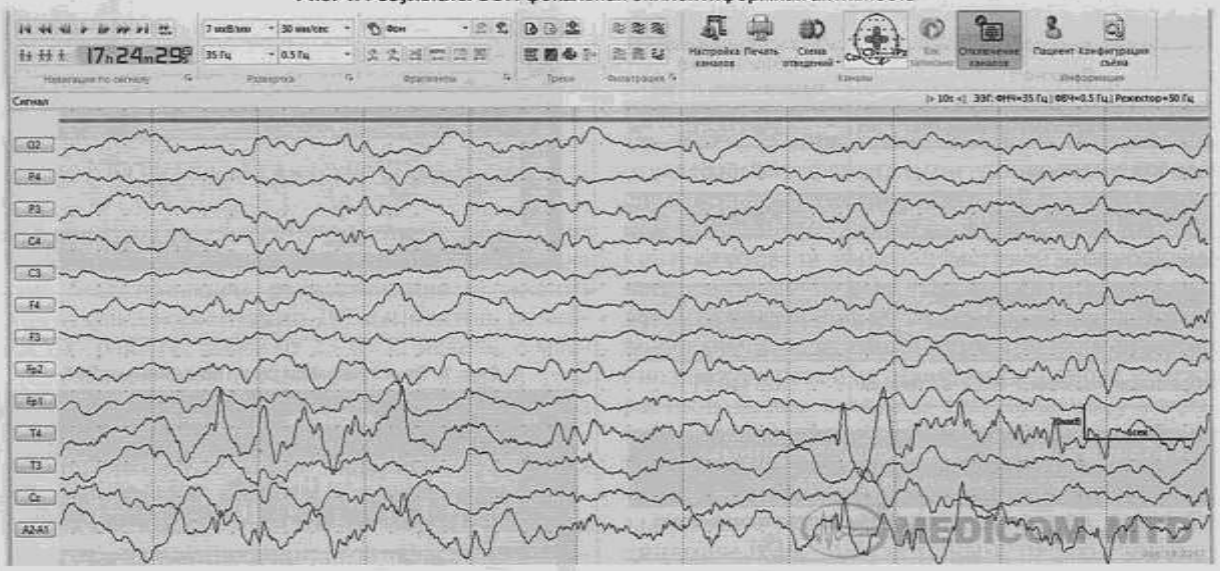


Рис. 5. Результаты ЭЭГ: мультифокальная эпилептиформная активность

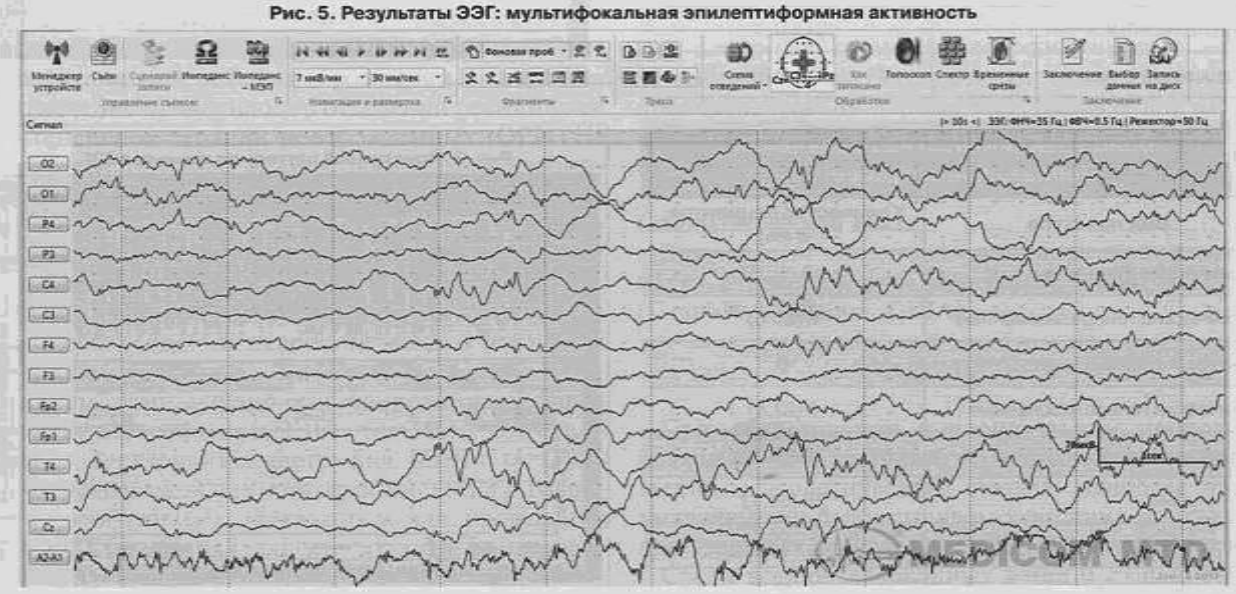


Рис. 6. Результаты ЭЭГ: мультифокальная эпилептиформная активность + замедление в теменно-затылочном отведении левого полушария

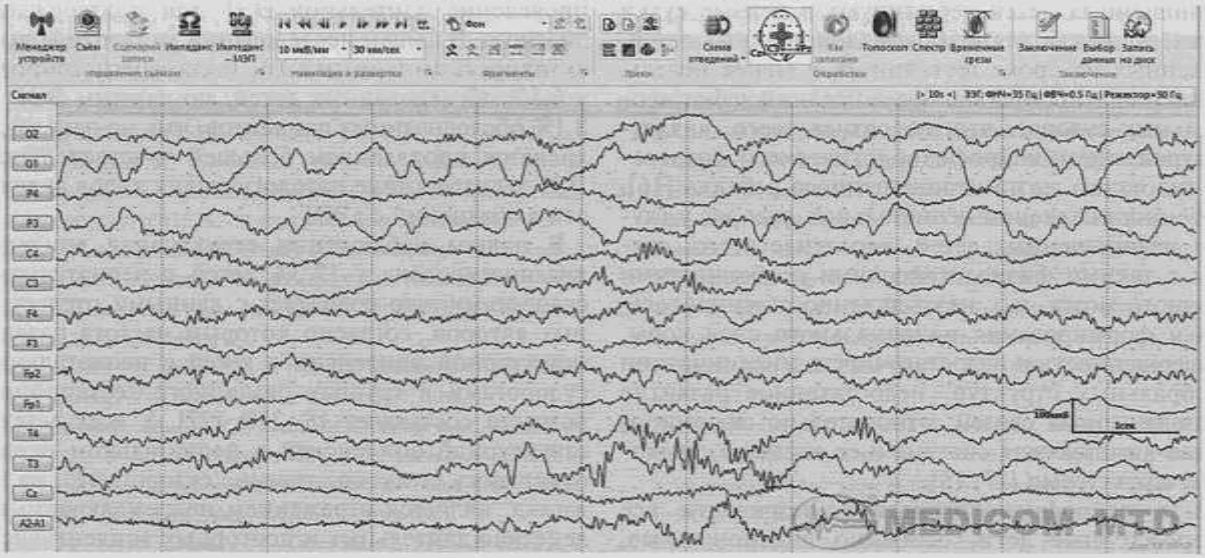


Таблица 5. Противоэпилептическая терапия в неонатальном периоде

Противоэпилептический препарат	Количество пациентов, *n* (%)
Диазепам, парентеральная форма	14 (48,2)
Барбитурат, энтеральная форма	9 (31)
Препараты вальпроевой кислоты, энтеральная форма	19 (65,5)
Сочетание 2 препаратов	10 (34,4)
Сочетание 3 препаратов	3 (10,3)
Без медикаментозной терапии	3 (10,3)

го синдрома в неонатальном периоде. По результатам повторных ЭЭГ в неонатальном периоде на фоне проводимой терапии у 18 пациентов с неонатальными судорогами (62%) зарегистрирована нормальная биоэлектрическая активность головного мозга, что позволило отменить противосудорожную терапию в стационаре; у 11 пациентов (38%) сохранялась патологическая активность в виде фокальной/мультифокальной эпилептиформной активности, в связи с чем назначенная противоэпилептическая терапия была продолжена.

После выписки из стационара дети с неонатальными судорогами продолжали динамически наблюдаться неврологом, проводились повторные ЭЭГ. На фоне проводимой противоэпилептической терапии у 6 пациентов с неонатальными судорогами отмечалась нормализация биоэлектрической активности головного мозга по результатам повторных ЭЭГ-исследований к 6 скорректированным месяцам, что в совокупности с отсутствием клинических проявлений судорожных пароксизмов явилось показанием для отмены противоэпилептической терапии. У 4 детей, несмотря на проводимую терапию, по данным ЭЭГ сохранялась фокальная эпилептиформная активность без клинических проявлений судорожного синдрома; у 1 ребенка отмечалось развитие повторных эпилептических пароксизмов в скорректированном возрасте 9 месяцев, сопровождавшееся появлением по данным ЭЭГ мультифокальной эпилептиформной активности, что потребовало коррекции противоэпилептической терапии. Данным 5 пациентам был выставлен диагноз: Структурная эпилепсия; противоэпилептическая терапия была продолжена под динамическим наблюдением невролога и контролем ЭЭГ. Установлено, что у всех пациентов с диагностированной структурной эпилепсией в неонатальном периоде имело место статусное течение судорог.

В возрасте 3 лет из 29 детей с неонатальными судорогами у 24 пациентов (82,7%) клинические и ЭЭГ-признаки судорожного синдрома отсутствовали, противоэпилептическая терапия не проводилась. У 5 пациентов (17,3%) по данным ЭЭГ сохранялись изменения в виде задержки формирования корковых ритмов, эпилептиформной активности с низким индексом представленности, что явилось показанием для продолжения проводимой противоэпилептической терапии.

Обсуждение

В нашем исследовании, включавшем глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, неонатальные судороги диагностированы у 9,8% обследованных детей, что сопоставимо с данными современных научных исследований, согласно которым частота выявляемости неонатальных судорог у недоношенных детей составляет 5,7–14,7% [7]. Она увеличивается по мере снижения гестационного возраста и массы тела при рождении и составляет 3,4–12,7% среди недоношенных, рожденных с массой тела менее 1500 г и 5,5–8,5% среди недоношенных, рожденных на сроке гестации 30 и менее недель [7].

В нашем исследовании возраст дебюта неонатальных судорог составил 3–13 суток жизни, что

совпадает с результатами зарубежных авторов. Так, по данным Pisani F., до 90% неонатальных судорог у доношенных детей дебютируют в первые сутки жизни, тогда как для глубоконедоношенных детей, рожденных на сроке гестации 28 и менее недель, характерен относительно более поздний дебют неонатальных судорог, что, вероятнее всего, является отражением нейрофизиологического созревания головного мозга недоношенного ребенка [16]. Особенности течения неонатальных судорог у глубоко недоношенных детей, вероятнее всего, связаны с такими физиологическими особенностями головного мозга, как незавершенность синаптогенеза и формирования нейронального слоя коры, незавершенность и недостаточность миелинизации церебральных структур, недостаточное развитие межполушарных связей, относительно сформированная лимбическая система и ее связи со стволовыми структурами [17, 18].

Из-за нейрофизиологической незрелости все новорожденные дети, особенно недоношенные, составляют группу риска по возникновению субклинических эпилептических приступов и неправильному трактованию лечащим врачом клинических пароксизмов в связи с фрагментарностью и атипичностью судорог [19–21]. Эквивалентами судорожных пароксизмов в неонатальном периоде могут быть такие двигательные феномены, как: сосание, жевание, высовывание языка, движения глазных яблок, педалирующие движения ногами, гребущие движения руками, сокращение диафрагмы, апноэ и др. В нашем наблюдении субклинические эпилептические приступы у пациентов не зарегистрированы, однако у 55,1% детей отмечались пароксизмы субтильных приступов, эпилептический генез которых был подтвержден результатами аЭЭГ и ЭЭГ.

Морфология приступов у обследованных нами детей была представлена следующими видами приступов: клонические фокальные и генерализованные, тонические генерализованные, миоклонические, субтильные; у 17,2% детей течение судорожных приступов носило статусный характер. Полученные результаты совпадают с данными Международной противоэпилептической лиги о виде неонатальных приступов [22].

Всем детям с подозрением на неонатальные судороги рекомендовано проведение ЭЭГ, так как, помимо подтверждения диагноза, результаты ЭЭГ могут указать на возможную этиологию пароксизмов, оценить эффективность терапии и быть прогностическим предиктором возможных исходов заболевания [23, 24]. Выявление эпилептиформной активности по данным ЭЭГ у новорожденных является непростой задачей в связи с тем, что в некоторых случаях очень сложно отличить физиологические транзиторные острые волны от патологических видов активности [25]. В настоящее время аЭЭГ является рутинным методом нейрофизиологической диагностики, используемым в ОРИТН и обладающим высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике пароксизмальных состояний у новорожденных детей [26]. Однако, несмотря на широкое использование аЭЭГ, во всех случаях выявления неонатальных судорог требуется проведение длительной ЭЭГ для подтверждения диагноза. В нашем исследовании эпилептиформная активность по данным аЭЭГ была зарегистрирована у 6,5% обследованных детей, по данным ЭЭГ – у 8,1% обследованных пациентов, что, на наш взгляд, является проявлением большей чувствительности ЭЭГ в диагностике патологических видов активности в сравнении с аЭЭГ.

В нашем наблюдении структурная эпилепсия диагностирована у 17,3% детей с неонатальными судорогами, что совпадает с данными отечественных авторов, согласно которым частота развития структурной эпилепсии у детей с неонатальными судорогами в группах различного гестационного возраста составляет 18–25% [27]. У всех детей со структурной эпилепсией в неонатальном периоде отмечалось статусное течение судорог, что, на наш взгляд, является отражением повреждающего воздействия длительных и повторных эпилептических приступов на незрелый мозг недоношенного новорожденного.

Заключение

Неонатальные судороги диагностированы у 9,8% детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Морфология приступов представлена клоническими фокальными, клоническими генерализованными, тоническими генерализованными, миоклоническими и субтильными судорогами.

На фоне проводимой противоэпилептической терапии у большинства детей отмечалось купирование судорожных приступов в неонатальном периоде.

ЭЭГ обладает большей чувствительностью в выявлении эпилептиформной активности в сравнении с аЭЭГ.

У детей со статусным течением неонатальных судорог диагностирована структурная эпилепсия, потребовавшая проведения противосудорожной терапии длительностью более 3 лет.

Представленные данные показывают важность комплексного неврологического обследования и динамического наблюдения в неонатальном периоде с целью своевременного выявления неонатальных судорог и коррекции проводимой противоэпилептической терапии.

Литература/References

1. *Vogel J.P., Chawanpaiboon S., Moller A.-B., Watananirum K., Bonet M., Lumbiganon P.* The global epidemiology of preterm birth. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 52: 3-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
2. *Patel R.M., Rysavy M.A., Bell E.F., Tyson J.E.* Survival of infants born at periviable gestational ages. Clin. Perinatol. 2017; 44(2): 287-303. https://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2017.01.009.
3. Collaborative Study Group for Extremely Preterm and Extremely Low Birth Weight Infants. Survival and mortality rate of extremely preterm and extremely low birth weight infants admitted to neonatology departments. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2014; 52(10): 729-35.

4. *Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C.M., Cladis F., Davis P.J.* Outcomes for extremely premature infants. Anesth. Analg. 2015; 120(6): 1337-51. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705.
5. *Matsushita Y., Sakai Y., Torio M., Inoue H., Ochiai M., Yasuoka K.* et al. Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan. J. Perinatol. 2019; 39(11): 1472-9. https://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0494-7.
6. *Sun Y., Vestergaard M., Pedersen C.B., Christensen J., Basso O., Olsen J.* Gestational age, birth weight, intrauterine growth, and the risk of epilepsy. Am. J. Epidemiol. 2008; 167(3): 262-70. https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm316.
7. *Pisani F., Facini C., Bianchi E., Giussani G., Piccolo B., Beghi E.* Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. Epilepsia. 2018; 59(9): 1764-73. https://dx.doi.org/10.1111/epi.14537.
8. *Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.* et al. Volpe's neurology of the newborn, 6th ed. Elsevier; 2017. 1526p.
9. *Kharoshankaya L., Stevenson N.J., Livingstone V., Murray D.M., Murphy B.P., Ahearne C.E.* et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Dev. Med. Child Neurol. 2016; 58(12): 1242-8. https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13215.
10. *Jackson D.C., Lin J.J., Chambers K.L., Kessler-Jones A., Jones J.E., Hsu D.A.* et al. Birth weight and cognition in children with epilepsy. Epilepsia. 2014; 55(6): 901-8. https://dx.doi.org/10.1111/epi.12622.
11. *Prasad A.N., Corbett B.* Epilepsy, birth weight and academic school readiness in Canadian children: data from the national longitudinal study of children and youth. Epilepsy Res. 2017; 130: 101-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.01.003.
12. *Falchi M., Palmas G., Pisano T., Meloni M., Gaspa G., Puddu M.* et al. Incidence of epilepsy in extremely low-birthweight infants (<1,000 g): a population study of central and southern Sardinia. Epilepsia. 2009; 50(Suppl. 1): 37-40. https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01968.x.
13. *Nagarajan L., Palumbo L., Ghosh S.* Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2012; 16(2): 118-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.11.005.
14. *Nunes M.L., Yozawitz E.G., Zuberi S., Mizrahi E.M., Cilio M.R., Moshé S.L.* et al. Task Force on Neonatal Seizures, ILAE Commission on Classification and Terminology. Neonatal seizures: is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. Epilepsia Open. 2019; 4(1): 10-29. https://dx.doi.org/10.1002/epi4.12298.
15. *Walsh S., Donnan J., Fortin Y., Sikora L., Morrissey A., Collins K.* et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. Neurotoxicology. 2017; 61: 64-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.011.
16. *Pisani F., Barilli A.L., Sisti L., Bevilacqua G., Seri S.* Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. Brain Dev. 2008; 30(1): 20-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2007.05.003.
17. *Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е.* Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 376с. [Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Neurology of premature babies. M.: MED press-inform; 2014. (in Russian)].
18. *Bolisetty S., Dhawan A., Abdel-Latif M., Bajuk B., Stack J., Lui K.* New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. Pediatrics. 2014; 133(1): 55-62. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-0372.
19. *Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J., Chang T., Abend N.S., Chu C.J.* et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. J. Pediatr. 2016; 174: 98-103.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.035.
20. *Wietstock S.O., Bonifacio S.L., Sullivan J.E., Nash K.B., Glass H.C.* Continuous video electroencephalographic (EEG) monitoring for electrographic seizure diagnosis in neonates: a single-center study. J. Child Neurol. 2016; 31(3): 328-32. https://dx.doi.org/10.1177/0883073815592224.
21. *Butler E., Mills N., Alix J.P., Hart A.R.* Knowledge and attitudes of critical care providers towards neurophysiological monitoring, seizure diagnosis, and treatment. Dev. Med. Child Neurol. 2021; 63(8): 976-83. https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14907.
22. *Pressler R.M., Cilio M.R., Mizrahi E.M., Moshé S.L., Nunes M.L., Plouin P.* et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia. 2021; 62(3): 615-28. https://dx.doi.org/10.1111/epi.16815.
23. *Beal J.C., Eisermann M., Misra S.N., Pearl P.L., Plouin P., Mizrahi E.M.* et al. Seizures and epilepsy in preterm and term neonates, infants, children and adolescents. In: Schomer D.L., Lopes da Silva F.H., eds. Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields. 7th ed. Oxford University Press; 2018. https://dx.doi.org/10.1093/med/9780190228484.003.0018.
24. *Koutroumanidis M., Arzimanoglou A., Caraballo R., Goyal S., Kaminska A., Loeprasert P.* et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). Epileptic Disord. 2017; 19(4): 385-437. https://dx.doi.org/10.1684/epd.2017.0952.
25. *Worden L.T., Chinappen D.M., Stoyell S.M., Gold J., Paixao L., Krishnamoorthy K.* et al. The probability of seizures during continuous EEG monitoring in high-risk neonates. Epilepsia. 2019; 60(12): 2508-18. https://doi.org/10.1111/ epi.16387.
26. *Yuan X., Kang W., Song J., Guo J., Guo L., Zhang R.* et al. Prognostic value of amplitude-integrated EEG in neonates with high risk of neurological sequelae. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2020; 7(2): 210-8. https://dx.doi.org/10.1002/acn3.50989.
27. *Западенко А.Н., Дегтярева М.Г., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Гребенникова О.В.* Динамическое клинико-нейрофизиологическое наблюдение детей различного гестационного возраста с неонатальными судорогами. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(1): 23-8. [Zavadenko A.N., Degtyareva M.G., Medvedev M.I., Rogatkin S.O., Grebennikova O.V. Dynamic clinical and neurophysiological observation of children of various gestational ages with neonatal seizures. Pediatrics. 2017; 96(1): 23-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-1-23-28.

Поступила 09.07.2021
Принята в печать 23.07.2021
Received 09.07.2021
Accepted 23.07.2021

Сведения об авторах:
Суворов Иван Алексеевич, врач-невролог научно-консультативного педиатрического отделения, научный сотрудник отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-26-00, iwan.suv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1715-6381, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Амирханова Дженнета Юнусовна, к.м.н., врач-невролог консультативно-педиатрического отделения, научный сотрудник отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-26-00, djenn83@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5923-6646, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, , д. 4.
Дегтярева Анна Владимировна, д.н.н., профессор, заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), +7(495)438-26-00, annadim@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-0822-751X, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Дегтярев Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; заведующий кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), +7(495)438-25-33, degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Албегова Марина Бечербиевна, к.м.н., заведующая консультативно-педиатрическим отделением педиатрии отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-26-00, Albegova@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-7833-7648, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Киртбая Анна Ревазиевна, к.м.н., заведующая по клинической работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; доцент кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), +7(495)438-22-77, a_kirtbaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7628-8157, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Филиппова Елена Александровна, к.м.н., руководитель отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-26-00, fla77@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4964-1736, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Authors' information:
Ivan A. Suvorov, Neurologist at the Department of Pediatric Counselling of the Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-26-00, ivan.suv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1715-6381, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dzhenneta Yu. Amirkhanova, Neurologist at the Department of Pediatric Counselling of the Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-26-00, djenn83@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5923-6646, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anna V. Degtyareva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Pediatric Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Professor of Neonatology Department of Institute for Children's Health, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-26-00, annadim@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-0822-751X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dmitriy N. Degtyarev, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Neonatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-25-33, d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Marina B. Albegova, MD, Ph.D., Head of Consultative Pediatric Unit, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-26-00, albegova@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-7833-7648, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anna R. Kirtbaya, Ph.D., Clinical Care Supervisor at the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Associate Professor at the Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-22-77, a_kirtbaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7628-8157, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina 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)438-26-00, fla77@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4964-1736, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ю.Н. ПОНОМАРЕВА[1], Е.А. ЛОГИНОВА[1], Н.А. СЕМЕНЦОВА[2]

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОГО РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

[1]ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: *Оценить результаты реконструктивно-пластической коррекции несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения робот-ассистированным доступом.*
Материалы и методы: *В исследование включены 10 пациенток, у которых был диагностирован несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения. Средний возраст пациенток – 37,2 (4) года. У всех пациенток отмечены длительные кровяные выделения после менструации – до 10–12 дней, у 7 пациенток – дисменорея, у 3 – диспареуния, у 2 – синдром хронической тазовой боли. Всем пациенткам выполнены МРТ-исследование и гистероскопия, при которых в области рубца диагностирована «ниша» (глубина 5 (1,4) мм, ширина 9 (2,4) мм), истончение миометрия до 1,5 (0,49) мм). Показанием к реконструкции маточного рубца у 7 пациенток являлось планирование беременности, у 3 пациенток – выраженные клинические симптомы. Всем пациенткам была выполнена робот-ассистированная метропластика с использованием хирургической системы «da Vinci».*
Результаты: *Средняя продолжительность операции составила 105 (24) минут. Средняя продолжительность госпитализации – 5 (1) койко-дней. Осложнений не отмечено. После операции в течение 6 месяцев назначена гормональная контрацепция. Через 6 месяцев выполнено контрольное исследование – МРТ и гистероскопия: «ниша» в области рубца отсутствовала, толщина миометрия составила 9,25 (1,4) мм. Рецидива несостоятельного рубца на матке не отмечено. Положительная клиническая картина отмечена во всех наблюдениях: менометроррагия и болевой синдром купированы.*
Заключение: *Выполнение хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке показано всем женщинам, планирующим беременность, и женщинам с клиническими симптомами «ниши» после кесарева сечения. Выполнение метропластики роботическим доступом позволяет создать условия для формирования полноценного рубца на матке.*

Ключевые слова: *кесарево сечение, рубец на матке, «ниша», роботическая коррекция рубца на матки, постменструальные кровяные выделения.*

Вклад авторов: Пономарева Ю.Н. – концепция и дизайн статьи, редактирование; Логинова Е.А., Семенцова Н.А. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных написание текста и оформление.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена 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: Пономарева Ю.Н., Логинова Е.А., Семенцова Н.А. Робот-ассистированная коррекция несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 143-152
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.143-152

PONOMAREVA YU.N.[1], LOGINOVA E.A.[1], SEMENTSOVA N.A.[2]

ROBOT-ASSISTED CORRECTION OF INCOMPETENT UTERINE SCAR AFTER CESAREAN SECTION

[1]A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow Department of Health, Moscow, Russia
[2]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To evaluate the results of a robot-assisted correction of incompetent uterine scar after cesarean section.*
Materials and methods: *The study included ten patients who were diagnosed with incompetent uterine scar after cesarean section. The average age of the patients was 37.2 (4) years. All patients had prolonged blood*

discharge after menstruation, namely up to 10–12 days after menstruation, seven patients had dysmenorrhea, three patients had dyspareunia, and two women had chronic pelvic pain. All patients underwent MRI examination and hysteroscopy, which showed a niche in the scar area (depth 6.1 (1.4) mm, width 9 (2.4) mm), thinning of the myometrium (the average thickness of the myometrium was 1.62 (0.49) mm). Pregnancy planning was an indication for uterine scar reconstruction in seven patients and severe clinical symptoms suggested correction in three patients. All patients underwent robot-assisted metroplasty using the Da Vinci surgical system.

Results: *The average duration of the operation was 105 (24) minutes. The average hospital stay was 5 (1) days. No complications were noted. After the operation, hormonal contraception was prescribed for 6 months. After 6 months, a control study including MRI and hysteroscopy was performed: no niche was found in the scar area, the average thickness of the myometrium was 9.25 (1.4) mm. There was no recurrence of an incompetent uterine scar. A positive clinical picture was noted in all cases: menometrorrhagia stopped and pain syndrome relieved.*

Conclusion: *Surgical correction of incompetent uterine scar is indicated for all women planning pregnancy and women with clinical symptoms of a niche in the scar after cesarean section. Performing robot-assisted metroplasty may provide the conditions for the formation of a competent uterine scar.*

Keywords: *cesarean section, uterine scar, niche, robot-assisted correction of the uterine scar, postmenstrual spotting.*

Authors' contributions: Ponomareva Yu.N. – developing the concept and design of the article, editing; Loginova E.A., Sementsova N.A. – collecting and processing the material, analyzing the obtained data, writing the text.
Conflicts of interest: Authors declare no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
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 researcher.

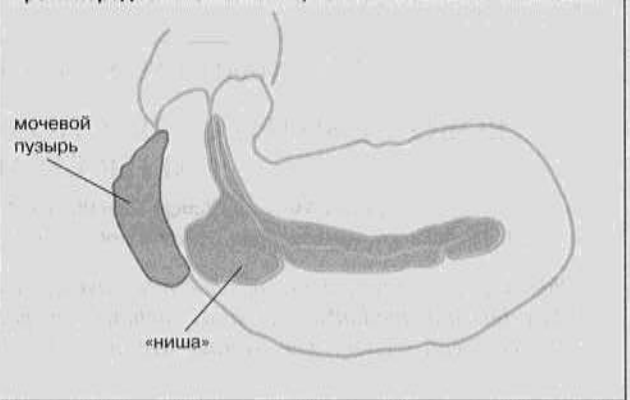
For citation: Ponomareva Yu.N., Loginova E.A., Sementsova N.A. Robot-assisted correction of incompetent uterine scar after cesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 10: 143-152 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.143-152

В последнее десятилетие значительно возросла частота выполнения кесарева сечения – каждая четвертая беременная подвергается оперативному родоразрешению. Средний показатель частоты абдоминального родоразрешения для развитых стран возрос с 6,7% (1990 г.) и составляет в настоящее время 21,1%, а диапазон варьирует от 6,2 и 36% [1]. В ряде стран, таких как Доминиканская республика, Бразилия и Китай, отмечается самая высокая частота – 47–56,4% [2]. В России за 20 лет частота кесарева сечения увеличилась в 10 раз и составляет в среднем около 26%, а в некоторых акушерских стационарах достигает 30–40% [3, 4].

Увеличение частоты оперативных родов обуславливает увеличение числа осложнений после этой операции. Операция кесарева сечения может иметь неблагоприятные отсроченные последствия, негативно сказываться на течение последующей беременности. Одним из таких осложнений является формирование несостоятельного рубца на матке (рис. 1), который может стать причиной эндометриоза рубца и таких грозных осложнений, как разрыв матки во время беременности и родов, прикрепление и/или врастание плаценты в этой области. Также неприятными последствиями формирования неполноценного рубца на матке, которые нарушают качество жизни молодой женщины, являются нарушения менструального цикла, хронический болевой синдром, диспареуния, дисменорея. Частота обнаружения несостоятельного рубца на матке неоднозначна и зависит от популяции, частоты кесарева сечения в той или иной стране, а также от точности используемых диагностических методик [5]. По данным A. Bashiri et al., при анализе исходов кесарева сечения у 7883 женщин в США несостоятельный рубец выявлен в 1,03% наблюдений [6]. Крупный метаанализ родов после кесарева сечения выявил дефект в области рубца на матке у 1,9% женщин [7, 8]. Точно можно отметить, что истинная частота несостоятельности рубца на матке неизвестна и предполагаемые цифры распространенности вероятнее всего занижены, ввиду нередкого бессимптомного течения данной патологии.

В качестве методов диагностики рубца на матке в настоящее время используются: трансвагинальное ультразвуковое исследование в сочетании с сонографией, гистероскопия, магнитно-резонансная томография (МРТ). Клиновидный дефект стенки матки после кесарева сечения впервые был описан с помощью гистеросальпингографии в 1961 г. [9, 10]. Существует разная терминалогия, описывающая дефект рубца на матке после кесарева сечения: «ниша», истмоцеле, дивертикул, несостоятельный

Рис. 1. Схематическое изображение «ниши» в области нижней трети передней стенки матки, положение матки – retroflexio



рубец. Часто используется понятие «ниша», которое было предложено Monteagudo et al. в 2001 г. [11].

Наиболее простым, доступным, неинвазивным методом исследования рубца на матке является ультразвуковое исследование (рис. 2). При ультразвуковой характеристике термин «ниша» описывает наличие гипоэхогенной области в миометрии, отражающей разрыв миометрия на месте ранее выполненного кесарева сечения [1, 12]. Ofili-Yebovi et al. предложили определять степень выраженности дефекта по соотношению толщины миометрия в области рубца и толщины прилежащего миометрия [13]. Соотношение менее 50% оценивали как выраженный рубцовый дефект. Osser et al. предложили считать рубец несостоятельным при толщине сохраненного миометрия менее 2,2 мм [14]. Несмотря на то, что ультразвуковое исследование является методом первой линии, эхография является операторозависимой методикой, точность ее определяется квалификацией специалиста, качеством разрешения ультразвукового аппарата.

МРТ не является методом первой линии в диагностике рубца на матке ввиду своей высокой стоимости. Однако накопленные данные позволяют сказать о преимуществах МРТ в точности измерения толщины миометрия, в четкости описания дефекта. МРТ позволяется оценить наличие «ниши», которая определяется как анэхогенная зона в области кесарева сечения глубиной не менее 1 мм. По МРТ возможно произвести точное измерение глубины (вертикальное расстояние между основанием и вершиной дефекта), ширины (расстояние от основания дефекта) «ниши», толщину оставшегося миометрия (расстояние от серозной поверхности матки до вершины ниши) и общую толщину миометрия, прилегающего к дефекту [15]. При сравнении с ультразвуковым исследованием, качество диагностики состояния рубца на матке методом МРТ значительно выше, однако после реконструктивной операции точность данных методик сопоставима [16].

Гистероскопия позволяет оценить локализацию дефекта маточного рубца, глубину, ширину и протяженность дефекта. При сочетании гистероскопии с гидросонографией возможно определить истинную толщину сохраненного миометрия в области рубца.

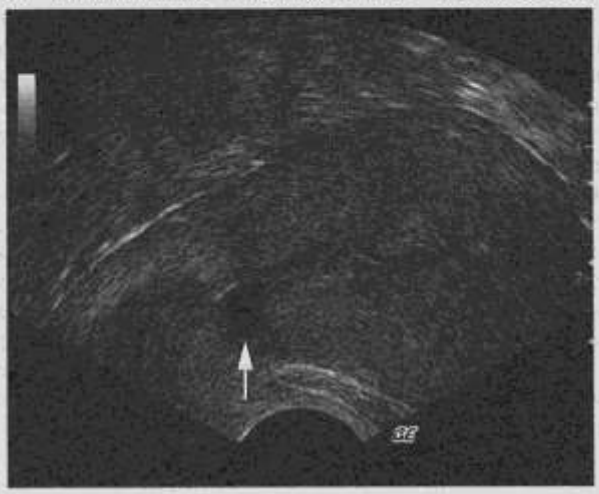
В настоящее время разработаны четкие критерии несостоятельного рубца на матке [4, 17, 18]:

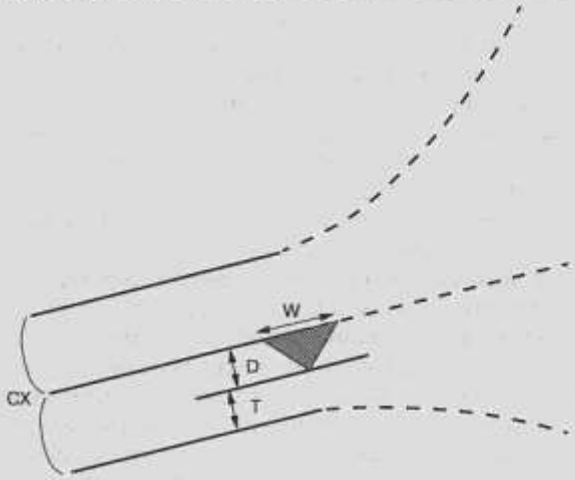
1. наличие «ниши»/«ниш» со стороны полости матки;
2. истончение миометрия (до 2–3 мм) или даже его полное отсутствие в участке рубца;
3. ослабление васкуляризации миометрия в зоне рубца при допплерометрии маточного кровотока;
4. прерывистость контуров рубца, наличие в нем значительного количества гиперэхогенных включений (соединительной ткани).

В 1999 г. Thurmond et al. выдвинул гипотезу о том, что «ниша» в области рубца после кесарева сечения может быть причиной аномального маточного кровотечения: менструальная кровь скапливается в дефекте рубца на матки, что приводит к длительным постменструальным кровяным выделениям [19]. В последующем было высказано предположение о нарушении сократительной способности миометрия и формировании новых «хрупких» сосудов в области послеоперационного рубца, что приводит к скоплению менструальной крови и / или патологическому образованию крови в области маточного дефекта [19, 20].

Показано, что наличие «ниши» после кесарева сечения увеличивает риск постменструальных кровяных выделений в течение более 2 дней от 15 до 30% [21, 22]. В настоящее время активно обсуждается влияние дефекта рубца на матке на фертильность. Представляются данные, что наличие «ниши» может приводить к нарушению имплантации эмбриона, увеличить риск спонтанного прерывания беременности в случае имплантации эмбриона в области дефекта. В одном исследовании было

Рис. 2. Ультразвуковое исследование: визуализация «ниши» по передней стенке матки в области внутреннего зева и схематическое изображение измерения дефекта:
СХ – шейка матки; W – ширина дефекта; D – глубина дефекта; T – толщина сохраненного миометрия в области маточного дефекта





показано, что после абдоминального родоразрешения снижается вероятность наступления спонтанной беременности на 10% [23].

В двух крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано негативное влияние наличие рубца на матке на имплантацию эмбриона. В самом крупном исследовании, включающим 1317 женщин с одним абдоминальным или самопроизвольным родоразрешением в анамнезе, при выполнении ЭКО/ИКСИ выявлено снижение частоты беременности на один перенос эмбриона у женщин с рубцом на матке [24]. Показатели рождаемости были значительно ниже у женщин с предшествующим кесаревым сечением, чем у женщин с вагинальными родами в анамнезе – 15,9% (51/320) против 23,3% (219/941). Показано, что имплантация в области «ниши» или близко к ней приводит к самопроизвольному выкидышу в 7 из 8 беременностей [25].

Нарушение ангиогенеза, локальная воспалительная реакция в области «ниши», нарушение сократительной способности миометрия, снижение мышечной плотности в области рубца, скопление жидкости и/или слизи в месте дефекта также являются значимыми неблагоприятными факторами в снижении фертильности [5, 10]. Внутриматочная жидкость во время овуляции или скопление слизи и крови в шейке матки и в сочетании с «нишей» могут препятствовать проникновению сперматозоидов или препятствовать имплантации эмбриона [10].

Выполнение реконструктивной метропластики с иссечением патологических тканей в зоне послеоперационного рубца после кесарева сечения и формирование нового полноценного рубца на матке представляется единственным эффективным методом лечения этой патологии, что позволяет улучшить качество жизни и восстановить репродуктивную функцию у этих женщин. В настоящее время сформулированы следующие показания к хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке [18]:

1) наличие несостоятельного рубца на матке, расположенного выше внутреннего зева у женщин, планирующих повторную беременность, что является абсолютным показанием к операции;

2) наличие клинических признаков «ниши» в области рубца, независимо от ее локализации по отношению к внутреннему зеву, которые значимо нарушающих качество жизни пациентки, – длительные сукровичные выделения из половых путей после менструации, межменструальные кровяные выделения, болевой синдром, диспареуния;

3) имплантация плодного яйца в области рубца, независимо от его расположения по отношению к внутреннему зеву.

При расположении несостоятельного рубца ниже внутреннего зева на 5 мм и более, при отсутствии клинических симптомов выполнение метропластики на этапе планирования беременности не показано даже при выраженном истончении миометрия.

Хирургическая коррекция несостоятельного рубца на матке может быть выполнена абдоминальным, эндоскопическим (лапароскопический, робот-ассистированный, гистероскопический) или влагалищным доступами. В настоящее время считается, что результаты реконструкции рубца на матке практически не зависят от доступа (лапаротомного, лапароскопического, влагалищного, гистероскопического) [26–29]. Выбор доступа зависит от материальной оснащенности лечебного учреждения, от предпочтений оперирующего хирурга и возможных пожеланий пациенток.

Первая реконструктивно-пластическая коррекция рубца на матке лапароскопическим доступом описана коллективном авторов в 2003 г. [30]. В дальнейшем успешная пластика крупных дефектов маточного рубца лапароскопическим доступом описана как клинические наблюдения у единичных пациенток [7, 31–32]. Также описаны серии успешной лапароскопической метропластики у 11 [29], 13 [33], 15 [17], 38 [16], 40 [34], 63 [18], 101 [35] пациенток.

Основной принцип метропластики заключается в иссечении патологических тканей в зоне послеоперационного рубца с последующим формированием нового полноценного рубца. Данная методика реконструкции наиболее распространена и признана в мировом сообществе [7, 16, 18, 34].

В настоящее время робот-ассистированный доступ ограниченно распространен в реконструктивной хирургии матки. Возможно, это обусловлено достаточно редкой частотой диагностики несостоятельности рубца матки, аккумулированием этих пациенток преимущественно в акушерско-гинекологических стационарах, более частым применением роботической техники для лечения больных с инфильтративным эндометриозом, пролапсом и опухолями малого таза. Тем не менее, за последнее десятилетие в литературе представлены результаты по использованию робот-ассистированной хирургической системы «da Vinci» в выполнении метропластики [8, 26, 36–38]. Представленные результаты сообщают об успешных результатах реконструкции рубца с использованием роботической техники, также сообщается об улучшении качества этапов хирургического вмешательства.

В некоторых публикациях описана лапароскопическая реконструкция рубца на матке методом «шейвинга»: рубцовая ткань «сбривается» с миометрия без вскрытия полости матки [29]. По мнению авторов, иссечение рубца может способствовать увеличению натяжения между проксимальным и дистальным краями миометрия и ухудшить заживление вновь сформированного рубца. При оценке результатов после проведения «шейвинга» у большинства пациенток сохранялись выраженные рубцовые изменения миометрия (81,8%), однако все клинические симптомы были устранены у 63,6% пациенток, наилучшие результаты были достигнуты в сокращении постменструальных кровяных выделений. Возможно, данная методика допустима у женщин, уже реализовавших репродуктивную функцию, для которых цель операции – нивелирование клинической симптоматики.

Продолжает обсуждаться вопрос восстановления миометрия после иссечения рубцовой ткани. Возможно восстановление однорядным швом [7,

39], двухрядным. [16, 18, 33]. Dosedla E. et al. [29] сообщает об отсутствии статистически значимых отличий толщины миометрия после восстановления однорядным [39] и двухрядным швами [33].

В ряде случаев, когда женщина не планирует беременность, для нивилирования клинических симптомов послеоперационной «ниши» возможно проведение под контролем сонографии гистерорезектоскопии, резекции краев «ниши» с коагуляцией ее поверхности. Необходимым условиях для выполнения гистерорезектоскопии является толщина сохраненного миометрия 3 мм и более. Vervoort A. et al. сообщают об улучшении клинической картины в виде сокращения постменструальных кровяных выделения и уменьшения болевого синдрома [20].

Материалы и методы

Хирургическое лечение

Под нашим наблюдением находилось 10 пациенток в возрасте от 32 до 45 лет (средний возраст 37,2 (4) года), у которых был диагностирован несостоятельный рубец на матке, сформированный после планового или экстренного кесарева сечения. Плановое абдоминальное родоразрешение выполнено у четырех пациенток (40%), показанием для которого послужил отягощенный экстрагенитальный анамнез, подтвержденный заключением узкопрофильных специалистов. Основными показаниями для экстренного кесарева сечения являлись аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции (50%), и нарастание степени тяжести преэклампсии (33%).

По результатам тщательной беседы и сбора анамнеза были выделены следующие жалобы: все пациентки отмечали длительные кровяные выделения после менструации – до 10–12 дней после менструации, 3 пациентки – диспареунию, 2 – синдром хронической тазовой боли. Время от проведенного кесарева сечения до диагностики неполноценного рубца на матке составило 3–7 лет. У 7 пациенток несостоятельный рубец на матке диагностирован в результате тщательного обследования на этапе подготовки к беременности. У 3 женщин данная проблема стала «находкой», обнаруженной в результате обследования по поводу нарушений менструального цикла в виде длительных сукровичных выделений из половых путей после завершения менструации, сочетающиеся с диспареуний и/или синдромом хронической тазовой болью.

В рамках обязательного обследования для оценки рубца на матке после кесарева сечения мы проводили гистероскопию с визуальной оценкой области «ниши»: ее размеры, определение глубины и расположения по отношению к внутреннему зеву. Также всем пациенткам выполнено МРТ органов малого таза, при котором произведена оценка следующих параметров: толщина сохраненного миометрия в области рубца, размеры «ниши», наличие кистозных полостей, наличие артефактов шовного материала.

При анализе гинекологической патологии пациенток с несостоятельным рубцом на матке у 4/10 (40%) диагностирован наружный генитальный эндометриоз (эндометриоидные кисты яичников, ретроцервикальный инфильтрат), у 1/10 (10%) выявлена множественная миома матки с размерами миоматозных узлов от 10 до 40 мм, у 1/10 (10%) – аномалия развития внутренних половых органов в виде полного удвоения матки, неполноценный рубец располагался в области перешейка левой матки.

Всем пациенткам была выполнена робот-ассистированная метропластика, у 5 операция сочеталась с резекцией яичников и иссечением ретроцервикального инфильтрата, у 1 пациентки выполнена миомэктомия.

Хирургическое лечение проводилось под эндотрахеальным наркозом. На первом этапе выполнялась гистероскопия с использованием комплекта оборудования KarlStorz. У всех пациенток зона послеоперационного рубца визуализировалась сразу за внутренним зевом в виде «ниши» на всю ширину перешейка, глубиной более 5 мм. У 7 пациенток глубина «ниши» была настолько велика, что визуализировать ее дно не представлялось возможным. Для последующего выполнения метропластики требовалась постановка манипулятора, в связи с чем проводилось расширение цервикального канала до 10 мм.

Далее выполнялась метропластика с использованием робот-ассистированной хирургической системы «da Vinci». Положение пациентки на операционном столе литотомическое. Хирургическое лечение выполнялось по методике, основной задачей которого являлось максимально точное иссечение истонченного рубца на матке, минимизация травмы и адекватное сопоставление сохраненного миометрия с созданием условий для формирования полноценного послеоперационного рубца на матке.

Инициализация лапароскопии начиналась с введения иглы Вереша в околопупочной области. После наложения пневмоперитонеума устанавливался оптический троакар 12 мм, три роботических манипулятора (троакары 8 мм) и один порт (троакар 12 мм) для работы ассистента лапароскопическими инструментами (зажим, ирригатор-аспиратор, подача шовного материала). Расположение первых двух роботических портов осуществлялось на расстояние не менее 10 см от оптического троакара. Уменьшение данного интервала ограничивает свободу действий роботических инструментов и приводит к «конфликту» между ними. Третий роботический порт устанавливали латеральнее первого. Порт для работы ассистента устанавливали латеральнее второго роботического порта. На следующим этапе выполнялся докинг роботической установки – подключение портов к роботическим манипуляторам. Для удобства работы ассистентов использовался боковой докинг – расположение роботической консоли справа от пациентки.

Проводилась ревизия органов малого таза и брюшной полости, уточнялся объем хирургического вмешательства. У 1 пациентки выполнена типичная миомэктомия, удалено 5 субсерозно-интерстициальных миоматозных узлов. Ложа узлов восстановлены непрерывными швами нитью Монокрил. У 4 пациенток произведено удаление эндометриоидных кист яичников и иссечение ретроцервикального инфильтрата.

Выполнение метропластики начиналось с мобилизации области перешейка матки и задней стенки мочевого пузыря (рис. 3.1, 3.2). Выделялась зона рубца матки: от нижнего края дистально на 15–20 мм, латерально – до области маточных сосудов. Визуализация зона послеоперационного рубца со стороны полости малого таза и определение точных его границ является одним из наиболее сложных и ответственных этапов хирургического вмешательства. Для улучшения точности локации несостоятельного рубца использовался описанный в литературе метод транслюминесценции [34]: при одновременном комбинировании гистероскопии и робот-ассистированной лапароскопии наиболее тонкая область рубца фиксировалась гистероскопическим светом (рис. 3.3).

Под контролем транслюминесценции вскрывалась наиболее тонкая область рубца на матке, иссечение рубца начиналось с верхнего края дефекта с использованием моно- и биполярной энергии. Полностью верхний и нижней края рубца иссекались под контролем манипулятора, установленного в цервикальном канале (рис. 3.4, 3.5). Восстановление миометрия наиболее сложный с технической точки зрения этап операции. Миоррафия производилась в два ряда: первый ряд непрерывный мышечно-мышечный шов нитью монокрил, второй ряд – непрерывный серозно-мышечный шов. (рис. 3.6, 3.7). С целью предотвращения сшивания передней и задней стенок цервикального канала, восстановление миометрия также проводилось под контролем манипулятора, установленного в цервикальном канале. Завершалась метропластика выполнением перитонизации за счет пузырно-маточной брюшины (рис. 3.8, 3.9).

Ведение послеоперационного периода стандартное для роботических операций в гинекологии. На амбулаторном этапе реабилитации всем пациенткам рекомендован прием оральных контрацептивов в непрерывном режиме и исключение беременности в течение 6 месяцев. Оценка состояния рубца на матке после метропластики проводилась через 6 месяцев. Комплекс обязательного обследования включал выполнение МРТ органов малого таза с определением толщины миометрия, наличия/отсутствия «ниши» в области рубца и гистероскопии с визуальной оценкой области рубца.

Результаты и обсуждение

Нередким осложнением кесарева сечения является формирование истонченного рубца в сочетании с глубокой «нишей». Наиболее частым симптом несостоятельности рубца на матке являются длительные межменструальные кровяные выделения и

Рис. 3. Этапы робот-ассистированной метропластики

1. Вскрытие пузырно-маточной складки

2. Выделение и отсепаровывание мочевого пузыря

3. Визуализация маточного дефекта под контролем транслюминесценции

4. Иссечение рубца на матке

5.Обзорная визуализация после иссечения рубца, в цервикальном канале и полости

6. Восстановление миометрия – первый ряд непрерывного мышечно-мышечного шва

7. Восстановление миометрия – второй ряд непрерывного серозно-мышечного шва

8. Перитонизация

9. Заключительная обзорная визуализация

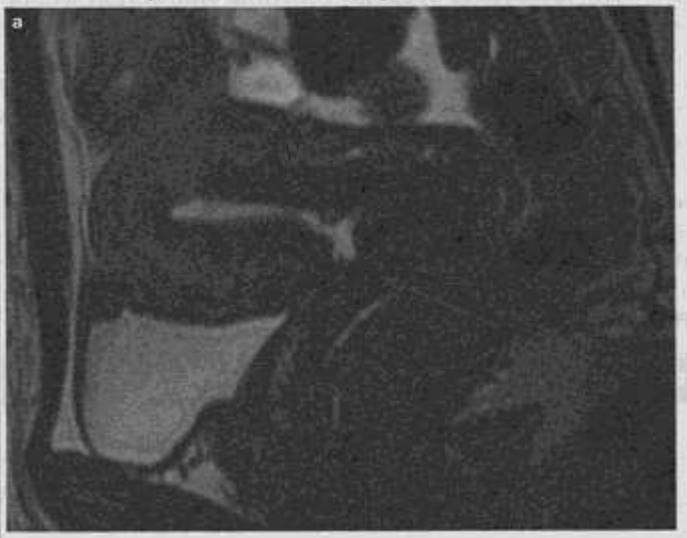
болевой синдром (диспареуния, дисменорея, синдром хронической тазовой боли). В ряде случаев несостоятельные рубцы на матке клинически никак не диагностируются как случайная находка только при комплексном обследовании. Тем не менее, несмотря на отсутствие клинических проявлений, данные изменения требуют обязательной хирургической коррекции при планировании беременности ввиду крайне высокого риска разрыва матки во время беременности и родов, что является жизнеугрожающим состоянием для матери и плода.

В нашем исследовании все пациентки имели те или иные клинические проявления несостоятельности рубца на матке: постменструальные кровяные выделения до 10–12 дней (10/10, 100%), дисменорея (7/10, 70%), диспареуния (3/10, 30%), синдром хронической тазовой боли (2/10, 20%). У 6 пациенток выявлена сочетанная патология: одновременно с несостоятельным рубцом на матке диагностирован наружный генитальный эндометриоз в форме эндометриоидных кист, ретроцервикального инфильтрата (4/10, 40%), множественная миома матки (1/10, 10%), полное удвоение матки (1/10, 10%). При анализе клинических жалоб: дисменорея выявлена у 4 пациенток с сочетанием рубца и эндометриоза, диспареуния наблюдалась у 2 пациенток с сочетанием патологии рубца и эндометриоза, синдром хронической тазовой боли выявлен только у пациенток с несостоятельным рубцом на матке.

Диагностические исследования показали наличие «ниши» в области рубца во всех наблюдениях (глубина 5 (1,4) мм, ширина 9 (2,4) мм), истончение миометрия до 1,5 (0,49) мм), наличие артефактов шовного материала у 3 пациенток, наличие кистозных включений у 3 пациенток (рис. 4, 5).

Семь пациенток планировали повторную беременность. Хирургическая коррекция несостоятельного рубца на матке у таких женщин являлась обязательным этапом прегравидарной подго-

Рис. 4. МРТ органов малого таза: визуализация «ниши» в области рубца на матке в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях



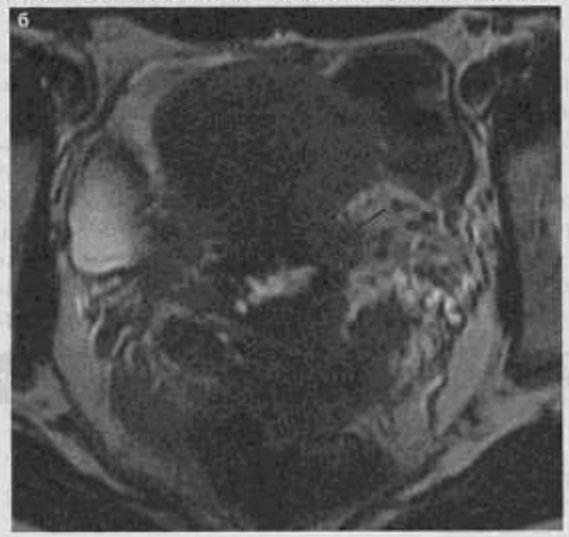
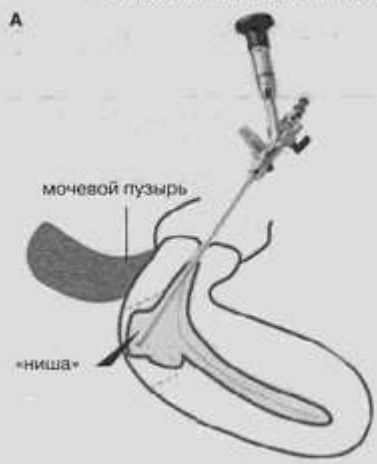
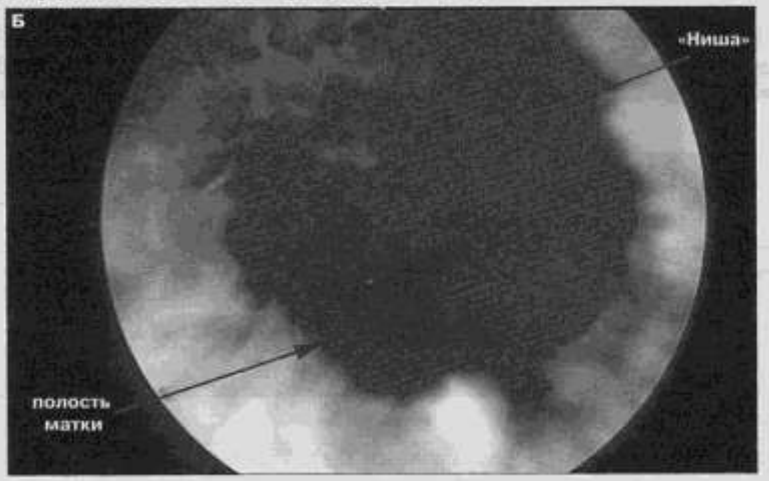


Рис. 5. Гистероскопия: схематическое изображение (А) и визуализация (Б) при гистероскопии маточного дефекта в виде «ниши», расположенной выше внутреннего зева на всю ширину перешейка, глубиной более 5 мм





товки. У 3 пациенток пластика несостоятельного рубца на матке выполнена с целью нивелирования длительных кровяных выделений из половых путей, болевого синдрома и улучшения качества жизни.

Хирургическая коррекция несостоятельного рубца на матке во всех наблюдениях была выполнена робот-ассистированным доступом с использованием системы «da Vinci». Выполнение метропластики предполагает работу в труднодоступной области малого, тщательное выделение области послеоперационного рубца посредством выделения переднематочной складки брюшины и мочевого пузыря, тщательное иссечение измененного миометрия, качественное сопоставление проксимального и дистального краев посредством наложения двурядных мышечно-мышечных и серозно-мышечных швов. Ранее в публикациях отмечены сложности выделения рубца на матке ввиду формирования спаечного процесса и плотной рубцовой ткани в области переднематочной складки брюшины и мочевого пузыря, которые повышают риск травмирования мочевого пузыря [29]. Также важным фактором формирования полноценного рубца является адекватное сопоставление краев миометрия без чрезмерного натяжения, которое может привести к нарушению кровотока и ишемизации тканей [29, 40]. В роботической системе «da Vinci» исключаются недостатки лапароскопической хирургии благодаря наличию трехмерного изображения высокой четкости, стабилизирования движений и уменьшения тремора, увеличения амплитуды движения инструментов (7 степеней свободы движения), позволяющих производить изгиб инструмента на 90°. В связи с этим преимущества робота по сравнению с традиционной лапароскопией позволяют улучшить качество каждого этапа метропластики и создать условия для формирования полноценного рубца на матке.

Средняя продолжительность операции составила 105 (24) минут. Средняя кровопотеря 100 (20) мл, осложнений не отмечалось. Средняя продолжительной госпитализации составила 5 (1) койко-дней, выписка из стационара, как правило, осуществлялась на 3–4-е сутки после хирургического лечения.

При морфологическом исследовании иссеченные рубцы были представлены преимущественно фиброзной тканью неравномерной толщины, с прилежащими пучками гладкомышечных волокон и сосудами разного калибра. При морфологическом исследовании рубца на матке у каждой второй пациентки выявлены признаки эндометриоза.

Контрольное обследование показало положительные результаты выполненной метропластики роботическим доступом: «ниша» в области рубца отсутствовала, средняя толщина миометрия составила 9,25 (1,4) мм (табл. 1). Клинически также отмечена положительная динамика в виде купирования длительных постменструальных кровяных выделений и болевого синдрома во всех случаях наблюдения. Отмечено достоверно значимое сокращение общей продолжительности менструации с 10,5 (2,4) дней до 5 (1,5) дней (табл. 2). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. В ряде публикаций представлены данные о полном прекращении постменструальных кровяных выделений после реконструктивной опера-

Таблица 1. Характеристика рубцов на матке по данным МРТ до и после хирургической коррекции

Параметр	До операции (n=10)	После метропластики (n=10)	Уровень значимости (критерий Вилкоксона)
Толщина миометрия в области рубца	1,5 (0,49) мм	9,25 (1,4) мм	p=0,005
Глубина «ниши»	5 (1,4) мм	–	
Ширина «ниши»	9 (2,4) мм	–	

Результаты представлены в формате M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение;
– отсутствие «ниши» после хирургической коррекции.

Таблица 2. Исходы робот-ассистированной метропластики по поводу несостоятельности рубца на матке

Параметр	До операции (n=10)	После метропластики (n=10)
Общая продолжительность менструации *	10,5 (2,4) дня	5 (1,5) дней
	Уровень значимости (критерий Вилкоксона) p=0,005	
Постменструальные кровяные выделения**	10 (100%)	–
Диспареуния**	3 (30%)	–
Синдром хронической тазовой боли**	2 (20%)	–
Дисменорея**	7 (70%)	2 (20%)

* Результаты представлены в формате M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение;
** Результаты представлены в формате абс. (%).
– отсутствие клинических симптомов после хирургической коррекции.

ции [29], в некоторых отмечается значимое клиническое улучшение [41]. Пациенткам, заинтересованным в реализации репродуктивной функции, было разрешено планирование беременности через 6 месяцев.

Заключение

Оценка рубца на матке является целесообразным методом обследования у всех женщин после кесарева сечения и обязательным методом на этапе подготовки к беременности. Несостоятельный рубец на матке – абсолютное показание к выполнению хирургической коррекции у женщин при планировании беременности. МРТ органов малого таза, гистероскопия являются «золотыми» стандартами в комплексной диагностике качества послеоперационного рубца на матке. Выполнение метропластики робот-ассистированным доступом с использованием системы «da Vinci» является эффективным и безопасным методом хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке.

Литература/References

1. *Bij de Vaate A.J., van der Voet L.F., Naji O., Witmer M., Veersema S., Brölmann H.A., Bourne T., Huirne J.A.* Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related tothe presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43(4): 372-82. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13199.
2. *Betran A.P., Ye J., Moller A.B., Zhang J., Gulmezoglu A.M., Torloni M.R.* The increasing trend in Caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990–2014. PLoS One. 2016; 11(2): e0148343. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148343.
3. *Шукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Земскова Н.Ю., Пучкова Н.В., Барто Р.А., Баринова И.В., Благина Е.И.* Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, роль дисплазии соединительной ткани. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18(5): 4-11. [Shchukina N.A., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Zemskova N.Yu., Puchkova N.V., Barto R.A., Barinova I.V., Blagina E.I. Causes of a postcesarean incompetent uterine scar: a role of connective tissue dysplasia. Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2018; 18(5): 4-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2018180514.
4. *Краснопольская К.В., Попов А.А., Чечнева М.А., Федоров А.А., Ершова И.Ю.* Прегравидарная метропластика по поводу несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения: влияние на естественную фертильность и результаты ЭКО. Проблемы репродукции. 2015; 21(3): 56-62. [Krasnopol'skaya K.V., Popov A.A., Chechneva M.A., Fedorov A.A., Ershova I.Yu. Preconceptional methroplastic operation in patients with uterine scar incompetence after Caesarean section: the influence on natural fertility and IVF o utcomes. Problems of Reproduction. 2015; 21(3): 56-62. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/repro201521356-62.
5. *Vissers J., Hehenkamp W., Lambalk C.B., Huirne J.A.* Post-Caesarean section niche-related impaired fertility: hypothetical mechanisms Hum Reprod. 2020; 35(7): 1484-94. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa094.
6. *Gardeil F., Daly S., Turner M.J.* Uterine rupture in pregnancy reviewed. Eur. J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994; 56(2): 107-10. https://dx.doi.org/10.1016/0028-2243(94)90265-8.
7. *Bakavičiūtė G., Špiliauskaitė S., Meškauskienė A., Ramašauskaitė D.* Laparoscopic repair of the uterine scar defect – successful treatment of secondary infertility: a case report and literature review Acta Med Litu. 2016; 23(4): 227-231.https://dx.doi.org/10.6001/actamedica.v23i4.3424.
8. *La Rosa M.F, McCarthy S., Richter C., Azodi M.* Robotic repair of uterine dehiscence. JSLS. 2013; 17(1): 156-60. https://dx.doi.org/10.4293/108680812X13517013317996.
9. *Poidevin L.O.* The value of hysterography in the prediction of cesarean section wound defects. Am J Obstet Gynecol. 1961; 81: 67-71. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(16)36308-6.
10. *Vervoort A.J.M.W., Uittenbogaard L.B., Hehenkamp W.J.K., Brölmann H.A.M., Mol B.W.J., Huirne J.A.F.* Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. Hum Reprod. 2015; 30(12): 2695-702. https://doi.org/10.1093/humrep/dev240.
11. *Monteagudo A., Carreno C., Timor-Tritsch I.E.* Saline infusion sonohysterography in nonpregnant women with previous cesarean delivery: the 'niche' in the scar. J Ultrasound Med. 2001; 20(10): 1105-15. https://dx.doi.org/10.7863/jum.2001.20.10.1105.
12. *Naji O., Wynants L., Smith A., Abdallah Y., Stalder C., Sayasneh A., McIndoe A., Ghaem-Maghami S., Van Huffel S., Van Calster B., Timmerman D., Bourne T.* Predicting successful vaginal birth after Cesarean section using a model based on Cesarean scar features examined by transvaginal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41(6): 672–678. https://dx.doi.org/10.1002/uog.12423.
13. *Ofili-Yebovi D., Ben-Nagi J., Sawyer E., Yazbek J., Lee C., Gonzalez J., Jurkovic D.* Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(1): 72-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.5200.
14. *Osser O.V., Jokubkiene L., Valentin L.* High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34(1): 90-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.6395.
15. *Wong W.S.F., Fung W.T.* Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cesarean Scar Defect. Gynecol Minim Invasive Ther. 2018; 7(3):104-7. https://dx.doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_23_18.
16. *Donnez O., Donnez J., Orellana R., Dolmans M.M.* Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. Fertil Steril. 2017; 107(1): 289-296.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.033.
17. *Макиян З.Н., Адамян Л.В., Карабач В.В., Чупрынин В.Д.* Новый метод хирургического лечения несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения с помощью внутриматочного манипулятора с желобом. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 104-10. [Makiyan Z.N., Adamyan L.V., Karabach V.V., Chuprynin V.D. A new method for surgical treatment of uterine scar insuffisiency after a previous cesarean section using an intrauterine manipulator with a groove. Obstetrics and Gynecology. 2020; 2: 104-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.104-110.
18. *Попов А.А., Федоров А.А., Вроцкая В.С., Мананникова Т.Н., Тюрина С.С., Коваль А.А., Чечнева М.А., Логутова Л.С.* Эндоскопические методы диагностики и хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017; (1):54-57. [Popov A.A., Fedorov A.A., Vrotskaya V.S., Manannikova T.N., Tyurina S.S., Koval A.A., Chechneva M.A., Logutova L.S. Endoscopic diagnosis and surgical correction of the insolvent uterine scar after cesarean section. Obstetrics and gynaecology of Saint-Petersburg. 2017; (1):54-7. (in Russian)].
19. *Thurmond A.S., Harvey W.J., Smith S.A.* Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. J Ultrasound Med. 1999; 18(1): 13-6; quiz 17-8. doi: 10.7863/jum.1999.18.1.13.
20. *Vervoort A., van der Voet L.F., Hehenkamp W., Thurkow A.L., van Kesteren P., Quartero H., Kuchenbecker W., Bongers M.* et al. Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial. BJOG. 2018; 125(3): 326-34. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14733.
21. *Bij de Vaate A.J.M., Brölmann H.A.M., van der Voet L.F., van der Slikke J.W., Veersema S., Huirne J.A.F.* Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. Ultrasoun Obstet Gynecol. 2011; 37(1): 93-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.8864.

22. *Van der Voet L.F., Bij de Vaate A.J.M., Veersema S., Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F.* Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding BJOG. 2014; 121(2): 236-44. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12542.
23. *Gurol-Urganci I., Bou-Antoun S., Lim C.P., Cromwell D.A., Mahmood T.A., Templeton A., van der Meulen J.H.* Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013; 28(7): 1943-52. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det130.
24. *Vissers J., Sluckin T.C., van Driel-Delprat R.C.C., Schats R., de Groot C.J.M., Lambalk C.B., Twisk J.W.R., Huirne J.A.F.* Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. Hum Reprod. 2020; 35(3): 595-604. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez295.
25. *Naji O., Wynants L., Smith A., Abdallah Y., Saso S., Stalder C., Van Huffel S., Ghaem-Maghami S., Van Calster B., Timmerman D., Bourne T.* Does the presence of a Caesarean section scar affect implantation site and early pregnancy outcome in women attending an early pregnancy assessment unit? Hum Reprod. 2013; 28(6):1489-96. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det110.
26. *Mahmoud M.S., Nezhat F.R.* Robotic-assisted Laparoscopic Repair of a Cesarean Section Scar Defect. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22(7): 1135-6. doi: 10.1016/j.jmig.2015.06.001.
27. *Klemm P., Koehler C., Mangler M., Schneider U., Schneider A.* Laparoscopic and vaginal repair of uterine scar dehiscence following cesarean section as detected by ultrasound. J Perinat Med. 2005; 33(4): 324-31. https://dx.doi.org/10.1515/JPM.2005.058.
28. *Shih C.L., Chang Y.Y., Ho M., Lin W.C., Wang A.M.-H., Lin W.C.* Hysteroscopic transcervical resection. A straightforward method corrects bleeding related to cesarean section scar defects. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204(3): 278.e1-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.031.
29. *Dosedla E., Calda P.* Outcomes of Laparoscopic Treatment in Women with Cesarean Scar Syndrome. Med Sci Monit. 2017; 23: 4061-6. https://dx.doi.org/10.12659/msm.902720.
30. *Jacobson M.T., Osias J., Velasco A., Charles R., Nezhat C.* Laparoscopic repair of uteroperitoneal fistula. JSLS. 2003; 7(4): 367-9.
31. *Donnez O., Jadoul P., Squifflet J., Donnez J.* Laparoscopic repair of wide and deep uterine scar dehiscence after cesarean section. Fertil Steril. 2008; 89(4): 974-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.024.
32. *Ciebiera M., Jakiel G., Słabuszewska-Jóźwiak A.* Laparoscopic correction of the uterine muscle loss in the scar after a Caesarean section delivery. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2013; 8(4): 342-5. https://dx.doi.org/10.5114/wiitm.2013.39514.
33. *Marotta M.L., Donnez J., Squifflet J., Jadoul P., Darii N., Donnez O.* Laparoscopic repair of post cesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. J Min Inv Gynecol. 2013; 20(3): 386-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2012.12.006.
34. *Li C., Tang S., Gao X., Lin W., Han D., Zhai J., Mo X., Kang Zhou L.J.G. Y.* Efficacy of Combined Laparoscopic and Hysteroscopic Repair of Post-Cesarean Section Uterine Diverticulum: A Retrospective Analysis. Biomed Res Int. 2016; 2016: 1765624. https://dx.doi.org/10.1155/2016/1765624.
35. *Vervoort A., Vissers J., Hehenkamp W., Brölmann H., Huirne J.* The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study. BJOG. 2018; 125(3): 317-25. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14822.
36. *Yalcinkaya T.M., Akar M.E., Kammire L.D., Johnston-MacAnanny E.B., Mertz H.L.* Robotic-assisted laparoscopic repair of symptomatic cesarean scar defect: a report of two cases. J Reprod Med. 2011; 56(5-6): 265-70.
37. *Guan Z., Liu J., Bardawil E., Guan X.* Surgical Management of Cesarean Scar Defect: The Hysteroscopic-Assisted Robotic Single-Site Technique. J Minim Invasive Gynecol. 2020; 27(1): 24-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.06.007.
38. *Ye M., Zhang Q., Li Z., Gu C., Meng Y.* Robotic CSP Resection and Hysterotomy Repair. J Minim Invasive Gynecol. 2021; 28(5): 945-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.017.
39. *Li C., Guo Y., Liu Y., Cheng J., Zhang W.* Hysteroscopic and laparoscopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars. J Perinat Med. 2014; 42(3): 363-70. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2013-0081.
40. *Yip W.L.* Influence of oxygen on wound healing. Int Wound J. 2015; 12(6): 620-4. https://dx.doi.org/10.1111/iwj.12324.
41. *Schepker N., Garcia-Rocha G.-J., von Versen-Höynck F., Hillemanns P., Schippert C.* Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean sectionin non-pregnantwomen. Arch Gynecol Obstet. 2015; 291(6): 1417-23. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3582-0.

Поступила 01.09.2021
Принята в печать 10.09.2021
Received 01.09.2021
Accepted 10.09.2021

Сведения об авторах:
Пономарева Юлия Николаевна, д.м.н., руководитель отделения гинекологии, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(495)304-30-35, y.ponomareva@mknc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5436-9119, 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
Логинова Екатерина Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологии, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(495)304-30-35, +7(985)182-28-58, e.loginova@mknc.ru, https://orcid.org/0000-0002-5061-1227, 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.
Семенцова Наталия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, +7(910)444-47-28, sementsovanata@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0340-5826, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.
Автор, ответственный за переписку: Наталия Александровна Семенцова, sementsovanata@rambler.ru

Authors' information:
Yulia N. Ponomareva, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Gynecology, A.S. Loginov MCSC, +7(495)304-30-35, y.ponomareva@mknc.ru, https://orcid.org/0000-0001-5436-9119, 111123, Russia, Moscow, shosse Entuziastov, 86.
Ekaterina A. Loginova, PhD, Researcher, Department of Gynecology, A.S. Loginov MCSC, +7(495)304-30-35, +7(985)182-28-58, e.loginova@mknc.ru, https://orcid.org/0000-0002-5061-1227, 111123, Russia, Moscow, shosse Entuziastov, 86.
Nataliya A. Sementsova, PhD, Teaching Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, +7(910)444-47-28, sementsovanata@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0340-5826, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.
Corresponding author: Nataliya A. Sementsova, sementsovanata@rambler.ru

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

О.В. ЧЕРЕПЕНКО[1], П.Г. МАРТЫНЕНКО[1], С.М. ВОЕВОДИН[2], В.Ф. КУЗИН[3]

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО МАЛОГАБАРИТНОГО ФЕТАЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА АДМП-02 В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ

[1]ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр», Тула, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
[3]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

Своевременная и точная оценка состояния плода при беременности и в родах является основным компонентом медицинской помощи, который позволяет избежать перинатальных осложнений в акушерстве. Простейшие приборы, способные регистрировать сердечный ритм плода, известные как фетальный допплер, имеют существенный недостаток. Данные, полученные в ходе исследования при помощи стандартного фетального допплера, обычно отражаются только на цифровом дисплее, не сохраняются в памяти прибора и не регистрируются на бумажном или электронном носителе информации. ***Цель:*** *Изучение возможности прибора АДМП-02 для объективного и документированного определения наличия сердечной деятельности плода во II триместре беременности, а также оперативной документированной оценки состояния плода в III триместре в условиях использования средним медицинским персоналом или врачами до проведения кардиотокографии или ультразвукового исследования при первичном контакте с пациенткой.* ***Материалы и методы:*** *На базе областного перинатального центра и других медицинских учреждений города Тулы произведен анализ 415 исследований беременных с использованием АДМП-02. В сроках 14–28 недель проведено 198 исследований; после 28 недель – у 215 беременных с последующим документированием на бумажном носителе. У всех обследованных беременных после применения прибора АДМП-02 осуществлено стандартное полное обследование с использованием УЗИ и КТГ и сформировано клиническое заключение с указанием качества состояния плода (в III триместре). Произведено сравнение данных прибора и последующих исследований, являющихся золотым стандартом.* ***Результаты:*** *Во II триместре беременности доля неуспешных исследований составила 20,7% (41 случай); в III триместре – 8,3% (18 случаев). Основными причинами неуспешных исследований являлись: увеличенная подкожножировая клетчатка, выраженное многоводие, расположение плаценты на передней стенке матки, задний вид. Как «норма» зафиксировано 194 записи (97,5%); как «подозрительные» – 3 исследования; как «патологические» – 2 исследования. Сравнительный анализ возможностей прибора АДМП-02 и стационарных диагностических систем в нашем исследовании продемонстрировал чувствительность 100%, специфичность – 98%.* ***Заключение:*** *Анализатор АДМП-02 может использоваться различным медицинским персоналом для обнаружения сердечной деятельности плода начиная с 14–16 недель беременности. В III триместре использование анализатора АДМП-02 позволило выявлять нормальное или проблемное состояние плода, предшествуя стандартному акушерскому обследованию, что обеспечило быстрое и рациональное формирование тактики дальнейшего наблюдения и ведения беременной для снижения акушерских осложнений и перинатальной смертности.*

Ключевые слова: *гипоксия плода, КТГ, мониторинг состояния плода, осложнения при беременности.*

Вклад авторов: Черепенко О.В. – сбор материала, первичная оценка данных; Мартыненко П.Г. – сбор материала, обучение персонала; Воеводин С.М. – автор идеи, написание, статистика; Кузин В.Ф. – автор идеи, написание, статистика.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки 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: Черепенко О.В., Мартыненко П.Г., Воеводин С.М., Кузин В.Ф. Возможности использования отечественного малогабаритного фетального анализатора АДМП-02 в условиях различных учреждений акушерской помощи. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 153-157
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.153-157

O.V. CHEREPENKO[1], P.G. MARTYNENKO[1], S.M. VOEVODIN[2], V.F. KUZIN[3]

POTENTIAL USE OF THE RUSSIAN SMALL-SIZED FETAL ANALYZER ADMP-02 IN THE CONDITIONS OF VARIOUS OBSTETRIC CARE FACILITIES

[1]Tula Regional Perinatal Center, Tula, Russia
[2]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[3]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Timely and accurate assessment of the fetal condition during pregnancy and childbirth is the main component of medical care which makes it possible to avoid perinatal complications in obstetrics. Such simple devices as fetal Doppler which can register the fetal heart rate have a significant drawback. During the study the data obtained using a standard fetal Doppler are usually reflected only on a digital display, they are not stored in the device memory and are not recorded on paper or electronic media.

Objective: *To study the potential use of the analyzer ADMP-02 for an objective identification of the presence of fetal cardiac activity in the second trimester of pregnancy, as well as for rapid documented assessment of the fetal condition in the third trimester when the device is used by paramedical personnel or doctors before cardiotocography or ultrasound examination during the initial contact with the patient.*

Materials and methods: *This was the analysis of 415 studies of pregnant women using ADMP-02 performed in the Tula Regional Perinatal Center and other medical institutions of this city. A total of 198 studies were conducted at 14–28 weeks gestation and 215 studies were performed at gestation after 28 weeks, all the results were documented on paper. After using the analyzer ADMP-02, all the pregnant women had a standard full examination with the use of ultrasound and CTG; the condition of the fetus in the third trimester was indicated in the clinical report. There was a comparison of the data of the device and subsequent studies which are considered to be the gold standard.*

Results: *The rate of unsuccessful studies in the second trimester of pregnancy was 20.7% (41 cases) and 8.3% (18 cases) in the third trimester. The main reasons for unsuccessful studies were increased subcutaneous fat, severe polyhydramnios, the location of the placenta on the anterior wall of the uterus and the posterior view. A total of 194 studies were referred to normal (97.5%), 3 cases were identified as suspicious and 2 cases were identified as pathological. The comparative analysis of the potential use of the analyzer ADMP-02 and hospital diagnostic systems in our study demonstrated 100% sensitivity and 98% specificity.*

Conclusion: *The analyzer ADMP-02 can be used by various medical personnel to identify fetal cardiac activity starting from 14-16 weeks gestation. In the third trimester, the use of the analyzer ADMP-02 made it possible to identify the normal or pathological condition of the fetus prior to the standard obstetric examination. The timely detection contributed to the rapid and rational development of tactics for further monitoring and management of the pregnant woman to reduce obstetric complications and perinatal mortality.*

Keywords: *fetal hypoxia, CTG, fetal monitoring, pregnancy complications.*

Authors' contributions: Cherepenko O.V. – collecting material, primary evaluation of the data; Martynenko P.G. – collecting material, training the personnel; Voevodin S.M. – developing the concept of the study, writing the article, processing the statistical data; Kuzin V.F. – developing the concept of the study, writing the article, processing the statistical data.
Conflicts of interest: Authors declare no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted 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: Cherepenko O.V., Martynenko P.G., Voevodin S.M., Kuzin V.F. Potential use of the Russian small-sized fetal analyzer ADMP-02 in the conditions of various obstetric care facilities. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 10: 153-157 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.153-157

В настоящее время вопросам диагностики внутриутробного состояния плода уделяется особое внимание. Ранняя диагностика проблем, связанных с развитием плода, лежит в основе своевременных медицинских вмешательств и профилактики перинатальной заболеваемости и смертности [1–3].

Наиболее точные данные о росте и развитии плода позволяет получить различное современное медицинское оборудование, принцип действия которого основан на регистрации отраженных ультразвуковых волн. В первую очередь, это ультразвуковые аппараты с возможностью визуализации органов и тканей плода, а также исследования, основанные на эффекте Допплера, которые позволяют определить характер кровотока в сосудах матки, плода и плаценты.

Ультразвуковые (эхографические) приборы позволяет выявить проблемы развития плода с самых малых сроков беременности и установить большинство нарушений внутриутробного развития уже в I триместре беременности.

Вторым методом ультразвуковой оценки состояния плода, но уже на более поздних сроках геста-

ции, является метод регистрации сердечной деятельности плода. Этот метод позволяет довольно точно выявить нарушения ритма сердца плода, свидетельствующие о внутриутробных проблемах, связанных, в первую очередь, с гипоксией. Это фетальные кардиомониторы, в том числе, с возможностью автоматизированной оценки полученных при регистрации данных сердечного ритма плода.

Простейшие приборы, способные регистрировать сердечный ритм плода, известные как фетальный допплер, имеют для доказательной медицины существенный недостаток. Данные, полученные в ходе исследования при помощи стандартного фетального допплера, обычно отражаются только на цифровом дисплее, не сохраняются в памяти прибора и не регистрируются на бумажный или электронный носитель информации. В рамках Национального проекта «Здравоохранение» в России разработан прибор, не имеющий аналогов на мировом пространстве, совмещающий в себе все плюсы приборов подобного класса и имеющий дополнительный функционал для регистрации результата на бумажный и электронный носитель.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности прибора АДМП-02 для объективного и документированного определения наличия сердечной деятельности плода во II триместре беременности, а также оперативной документированной оценки состояния плода в III триместре в условиях использования средним медицинским персоналом или врачами до проведения кардиотокографии (КТГ) или ультразвукового исследования (УЗИ), при первичном контакте с пациенткой.

Материалы и методы

Проведен анализ 415 исследований беременных с использованием АДМП-02 в различных структурных подразделениях ГУЗ ТОПЦ: консультативно-диагностическом отделении; отделении патологии беременности №1, отделении патологии беременности №2. Период использования: с 06.2020 г. по 12.2020 г. Всего использовано 7 единиц прибора АДМП-02. Прибор использовали врачи, акушерки, медсестры после краткого объяснения работы устройства на этапах первичного осмотра пациенток при поступлении в медицинское учреждение.

В сроках 14–28 недель проведено 198 исследований с использованием прибора АДМП-02 исключительно с целью выслушивания сердцебиения плода и документирования его на бумаге с указанием базальной частоты. После 28 недель, наряду с фактом фиксации наличия сердечной деятельности плода, при помощи автоматического анализатора прибора АДМП-02 проведена оценка состояния плода у 215 беременных с последующим документированием на бумажном носителе.

Принцип действия прибора основан на локации сердца и сосудов непрерывным ультразвуковым излучением малой мощности для выявления сокращений сердца плода на основе эффекта Допплера. Частота допплеровского сигнала находится в диапазоне 100–4000 Гц. Помимо формирования звуковых сигналов, прибор вычисляет мгновенное значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) между соседними сердечными сокращениями и выводит результат на ЖК индикатор. В приборе предусмотрена возможность записи последовательности мгновенных значений ЧСС в память с последующей обработкой и возможностью их перезаписи в блок обработки регистрации и зарядки (БРЗ) или компьютер для более сложной статистической обработки и распечатки результатов исследования.

Сразу по окончании записи можно посмотреть на ЖК индикаторе результаты обработки данных сердечного ритма плода. Всего возможно сохранить в приборе 36 записей, после чего необходимо перезаписать данные в компьютер, в противном случае все данные будут удалены с прибора безвозвратно. Так же прибор может оценивать состояние плода, сравнивая полученные показатели с нормальными значениями, заложенными в алгоритм оценки ЧСС плода. По окончании каждой записи на передней поверхности прибора загорается светодиод. Цвет светодиода зависит от полученных результатов:

- **зеленый** – значение ЧСС, вариабельность, наличие акцелераций или децелераций соответствуют норме в фазе бодрствования плода;
- **желтый** – значение ЧСС, вариабельность, наличие акцелераций или децелераций отличаются от нормы в фазе бодрствования плода, но могут соответствовать фазе сна. В этом случае рекомендуется повторить исследование через 30 минут;
- **красный** – значение ЧСС, вариабельность, наличие акцелераций или децелераций не соответствует норме. В этом случае необходимо провести дополнительно КТГ исследование.

Значения цвета индикатора можно надежно оценивать только в случае достижения 26 недель беременности. В более ранних сроках оценка состояния плода по ЧСС не проводится. При этом под «нормой» подразумевается результат исследования, когда загорался зеленый цвет индикатора, «подозрительный» – желтый цвет индикатора, «патологический» – красный цвет индикатора.

У всех обследованных беременных после применения прибора АДМП-02 осуществлено стандартное полное обследование с использованием УЗИ и КТГ и сформировано клиническое заключение с указанием качества состояния плода (в III триместре). Произведено сравнение данных прибора и последующих исследований, являющихся «золотым стандартом».

Результаты

Результаты исследований, проведенных на АДМП-02 в ГУЗ ТОПЦ, представлены в таблице.

Данные, приведенные в таблице, указывают на то, что во II триместре беременности доля неуспешных исследований (когда прибором не удавалось четко определить сердцебиение плода) составила 20,7% (41 случай). Основной причиной неудач являлись увеличенная подкожно-жировая клетчатка в месте исследования, а также присутствие множества посторонних шумов, в том числе, создаваемых сосудами малого таза.

Таблица. Результаты исследований, проведенных на АДМП-02 в ГУЗ ТОПЦ

Триместр беременности	Всего исследований	Успешных	Неуспешных	Оценка состояния плода
II	198	157	41	Не оценивалось
III (с 28 недель)	217	199	18	Норма – 194 Подозрительный – 3 Патологический – 2

В III триместре проведено наибольшее количество исследований – 217, причем доля неуспешных самая низкая и составила 8,3% (18 случаев). Основными причинами неуспешных исследований, помимо вышеперечисленных, по нашему мнению, являлись выраженное многоводие (4 случая), расположение плаценты на передней стенке матки (2 случая), задний вид (2 случая). В остальных наблюдениях причиной неуспешных исследований, возможно, являлся избыточный вес пациенток.

Начиная с 28 полных недель, проводилась запись ЧСС плодов с последующим анализом данных. Как «норма» зафиксировано 194 записи из 199 успешно проведенных (97,5%). Все результаты исследований были затем верифицированы при помощи фетальных кардиомониторов, установленных в отделениях ГУЗ ТОПЦ.

Как «подозрительные» были зафиксированы 3 исследования. При исследовании на кардиограмме не было выявлено патологических типов кривых КТГ. Как «патологические» были зафиксированы результаты 2 исследований на АДМП-02. В одном случае в дальнейшем была зарегистрирована нормальная кривая КТГ, а в одном – патологический тип с преобладанием редукции вариабельности ритма (низкое значение STV). В последнем случае результаты проведенных дополнительных исследований позволили установить диагноз «метаболический ацидоз» с последующим экстренным родоразрешением.

Сравнительный анализ возможностей прибора АДМП-02 и стационарных диагностических систем в нашем исследовании продемонстрировал чувствительность 100%, а специфичность – 98%.

Доля успешных исследований увеличивалась прямо пропорционально сроку гестации. Среди неуспешных исследований основными причинами неудач явились: ожирение пациенток, многоводие, а также плацента, расположенная по передней стенке матки.

Не отмечено проблем в технике использования прибора медперсоналом с различным образованием, что актуально для медицинских учреждений любого уровня [4].

Заключение

Таким образом, анализатор допплеровский сердечно-сосудистой деятельности плода малогабаритный АДМП-02 может успешно использоваться различным медперсоналом для обнаружения сердечной деятельности плода начиная с 14–16 недель беременности с мгновенным документированием.

В III триместре использование анализатора АДМП-02 способно кроме обнаружения сердечной деятельности плода, выявлять нормальное или проблемное его состояние, предшествуя стандартному акушерскому обследованию, что позволяет быстро и рационально формировать тактику дальнейшего наблюдения и ведения беременной для снижения акушерских осложнений и перинатальной смертности.

Использование прибора АДМП-02 можно рекомендовать для применения в медучреждениях любого уровня, особенно в учреждениях первичного звена.

Литература/References

1. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Акушерство. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Savelyeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. Obstetrics. National leadership. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian)].
2. *Петрухин В.А., Новикова С.В., Кузин В.Ф.* Кардиотокография – метод оценки функционального состояния плода во время беременности и в родах. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 80с. [Petrukhin V.A., Novikova S.V., Kuzin V.F. Cardiotocography is a method for assessing the functional state of a fetus during pregnancy and in childbirth. Tutorial. M.: MEDPress-inform; 2020. 80 p. (in Russian)].
3. *Воеводин С.М.* Эхографические предикторы критического состояния у плода. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 62-6. [Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I. Echographic predictors for fetal critical condition. Obstetrics and Gynecology. 2016; 6: 62-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.62-66.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.10.2020 г. №1112 «Перечень оборудования для оснащения и переоснащения медицинских организаций при реализации региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 19.10.2020 No. 1112 "List of equipment for equipping and re-equipping medical organizations in the implementation of regional programs for the modernization of primary health care". (in Russian)].

Поступила 13.09.2021
Принята в печать 22.09.2021
Received 13.09.2021
Accepted 22.09.2021

Сведения об авторах:
Череленко Олег Валерьевич, главный врач, ТОПЦ, врач акушер-гинеколог, +7(4872)48-23-96, guz.toperincentr@tularegion.ru, 300053, Россия, Тула, 2-й пр-д Гастелло, д. 19.
Мартыненко Петр Геннадьевич, к.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, ТОПЦ, врач акушер-гинеколог, +7(4872)48-64-02, guz.toperincentr@tularegion.ru, 300053, Россия, Тула, 2-й пр-д Гастелло, д. 19.

Воеводин Сергей Михайлович, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, +7(916)223-14-22, voevod37@yandex.ru, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Кузин Владимир Федорович, д.м.н., научный консультант, МОНИИАГ, +7(916)141-32-43, vlad.kuzin2012@yandex.ru, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.

Authors' information:
Oleg V. Cherepenko, obstetrician-gynecologist, chief physician, Tula Regional Perinatal Center, +7(4872)48-23-96, guz.toperincentr@tularegion.ru, 300053, Russia, Tula, 2nd Gastello passage, 19.
Pyotr G. Martynenko, PhD, obstetrician gynecologist, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Tula Regional Perinatal Center, +7(4872)48-64-02, guz.toperincentr@tularegion.ru, 300053, Russia, Tula, 2nd Gastello passage, 19.
Sergey M. Voevodin, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, +7(916)223-14-22, voevod37@yandex.ru, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20-1.
Vladimir F. Kuzin, Dr. Med. Sci., Scientific consultant, Moscow Regional Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(916)141-32-43, vlad.kuzin2012@yandex.ru, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.

Е.М. ХАМАТХАНОВА, Л.Ю. ЧУЧАЛИНА, К.В. ТИТКОВ,
Г.В. ХЛЕСТОВА, Н.П. МАРЧУК, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ

БЕЗОПАСНЫЙ СПОСОБ СНЯТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ПЕРЧАТОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

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

Цель: *Совершенствование способа снятия медицинских перчаток медицинскими работниками после выполнения профессиональных обязанностей с целью предотвращения развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.*

Материалы и методы: *Проведено тестирование обнаружения на медицинских перчатках дезинфицирующего средства, содержащего флуоресцентный тест-концентрат, как модель биологической жидкости, с помощью учебного пособия для флуоресцентного теста с УФ-черным светом после применения безопасного способа снятия медицинских перчаток (n=595). Обязательным условием исследования было надевание двух пар медицинских перчаток.*

Результаты: *С помощью флуоресцентного теста с УФ-черным светом подтверждено, что применение безопасного способа снятия медицинских перчаток обеспечивает отсутствие дезинфицирующего средства, содержащего флуоресцентный тест-концентрат, на внутренней паре медицинских перчаток. Таким образом, последовательное соблюдение всех действий безопасного способа снятия медицинских перчаток предотвращает загрязнение биологическими жидкостями рук медицинских работников.*

Заключение: *Предложенный безопасный способ снятия медицинских перчаток, основанный на современных подходах к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, продемонстрировал свою эффективность в исследовании и предлагается к внедрению в практическую работу медицинских организаций страны.*

Ключевые слова: *снятие медицинских перчаток, внутрибольничные инфекции, дезинфекция рук.*

Вклад авторов: Хаматханова Е.М., Припутневич Т.В. – концепция и дизайн исследования; Чучалина Л.Ю., Марчук Н.П., Титков К.В., Хлестова Г.В. – сбор, обработка, анализ материала и литературных источников; Чучалина Л.Ю. – написание текста; Хаматханова Е.М. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена в рамках инициативной НИР «Совершенствование способов инфекционной безопасности медицинских работников в условиях стационара с применением симуляционно-тренинговых технологий». Регистрационный номер: АААА-А20-120111090015-3.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В., Хлестова Г.В., Марчук Н.П., Припутневич Т.В. Безопасный способ снятия медицинских перчаток для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 158-164
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.158-164

E.M. KHAMATKHANOVA, L.YU. CHUCHALINA, K.V. TITKOV,
G.V. KHLESTOVA, N.P. MARCHUK, T.V. PRIPUTNEVICH

A WAY TO SAFELY REMOVE MEDICAL GLOVES FOR THE PREVENTION OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS

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

Objective: *To improve the way of removing medical gloves by healthcare workers after fulfilling their professional duties in order to prevent healthcare-associated infections.*

Materials and methods: *A disinfectant containing a fluorescence test concentrate on medical gloves as a model of biological fluid was tested using a UV black light fluorescence manual after applying a safe way of removing medical gloves (n=595). The prerequisite to the test was to wear two pairs of medical gloves.*

Results: *The UV black light fluorescence test confirmed that the way to safely remove medical gloves ensured that the disinfectant containing a fluorescence test concentrate was absent on the internal pair of medical gloves. Thus, consistent adherence to all safety actions to remove medical gloves prevented contamination of healthcare workers' hands with biological fluids.*

Conclusion: *The proposed way to safely remove medical gloves on the basis of the current approaches to preventing of healthcare-associated infections has demonstrated its effectiveness in testing and is proposed to be introduced in the practical work of the country's healthcare facilities.*

Keywords: *removal of medical gloves, nosocomial infections, hand disinfection.*

Authors' contributions: Khamatkhanova E.M., Priputnevich T.V. – concept and design of the investigation; Chuchalina L.Yu., Marchuk N.P., Titkov K.V., Khlestova G.V. – collection, processing, and analysis of material and literary sources; Chuchalina L.Yu. – writing the text; Khamatkhanova E.M. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article was prepared within the framework of the initiative research and development "Improving the methods of infectious safety of healthcare workers in hospital conditions using simulation and training technologies". Registration number: AAAA-A20-120111090015-3.
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: Khamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V., Khlestova G.V., Marchuk N.P., Priputnevich T.V. A way to safely remove medical gloves for the prevention of healthcare-associated infections. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 158-164 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.158-164

Эпидемиологическая безопасность оказания медицинской помощи имеет высокую актуальность, особая роль в которой отведена сохранению здоровья медицинских работников. Профессиональная подготовка, соблюдение культуры использования безопасных методов при оказании медицинской помощи, унифицированные обязательные условия охраны труда, наличие и качество средств индивидуальной защиты, обеспечение медицинскими материалами и инвентарем – все это напрямую относится к обеспечению эпидемиологической безопасности медицинских работников [1–8].

Вопросы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских работников при оказании профессиональной деятельности берут свои истоки от первых врачевателей. На протяжении нескольких веков совершенствовались методы эпидемиологической безопасности, но более интенсивный прогресс наметился в XX столетии [9]. В 2002 г. на 55-й Всемирной Ассамблее здравоохранения принята резолюция о проблеме безопасности пациентов и медицинских работников, а в 2004 г. ВОЗ создана программа, в которой актуализирована важность соблюдения эпидемиологической безопасности пациентов и медицинских работников в качестве глобальной проблемы здравоохранения [10, 11]. Одновременно организовано объединение «Всемирный Альянс за безопасность пациентов», что стало основанием Лондонской декларации о безопасности пациентов [12]. В октябре 2005 г. стартовала программа «Чистота – залог безопасной медицинской помощи» по повсеместному снижению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Результатом проведенной работы стал выход в свет Руководства ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении 2009 г. [10]. С целью снижения ИСМП в мире ВОЗ ежегодно разрабатывает ряд программ, охватывающих системные и технические аспекты, направленные на устранение наиболее частых причин [13, 14]. В Российской Федерации профилактика ИСМП регламентирована на самом высоком уровне [15–21].

Методы профилактики ИСМП и инфекционный контроль, включая гигиену, в основном просты в исполнении, не требуют больших затрат и эффективны, но для их осуществления необходима разработка организационно-методических мероприятий и изменение поведения медицинских работников. Применение стандартных мер эпидемиологической безопасности, в частности, наилучших методик надевания и снятия медицинских перчаток, гигиены рук, лежит в основе снижения ИСМП и обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских работников и пациентов [11].

Многочисленные исследования демонстрируют проблемы соблюдения мер эпидемиологической безопасности медицинскими работниками. Так, социологическое исследование, проведенное в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» (2017), которое включало 453 медицинских работника со средним медицинским образованием и 225 врачей, выявило, что на несоблюдение медицинским персоналом противоэпидемических мер указали 27,3% респондентов, на недостаточный уровень подготовки медицинских работников по вопросам эпидемиологической безопасности – 28,9% [22]. Другое исследование [23], включавшее анализ актов аварийных ситуаций, журналов регистрации медицинских аварий с 91 записью и данных 260 анкет показало, что 31% оперативных вмешательств сопровождались аварийными ситуациями.

Обзоры Кокрановской библиотеки, опубликованные в 2019 и 2020 гг. под общим названием «Средства индивидуальной защиты для предотвращения высокоинфекционных заболеваний, вызванных воздействием загрязненных биологических жидкостей у медицинского персонала», включающие 24 исследования с 2278 участниками, из которых 14 – рандомизированные контролируемые испытания [24, 25], определили, что:

- использование двойных перчаток может привести к меньшему вирусному или бактериальному загрязнению рук по сравнению с одинарными перчатками (ОР 0,34, 95% ДИ: 0,17–0,66), но не к меньшему флуоресцентному загрязнению (ОР 0,98, 95% ДИ: 0,75–1,28);

- дополнительная дезинфекция перчаток перед их снятием четвертичным аммонием или отбеливателем может уменьшить загрязнение, но не протирание рук раствором на спиртовой основе [24].

Не ставится под сомнение тот факт, что обучение снятию средств индивидуальной защиты (СИЗ) должно быть обязательным для медицинских работников:

- дополнительная голосовая инструкция может привести к меньшему количеству ошибок при съеме СИЗ (MD -0,9, 95% ДИ: -1,4–-0,4) и к меньшему количеству пятен загрязнения (MD -5,95% ДИ: -8,08–-1,92);
- использование дополнительного компьютерного моделирования может привести к меньшему количеству ошибок при съеме СИЗ (MD -1,2, 95% ДИ: -1,6–-0,7);
- видеолекция о надевании СИЗ может привести к получению более высоких оценок навыков (MD 30,70, 95% ДИ: 20,14–41,26), чем традиционная лекция [24].

Представленные обзоры исследований свидетельствуют об имеющей место опасности контаминации биологическими жидкостями медицинских работников при проведении профессиональных манипуляций, что требует, с одной стороны, разработки оптимальных способов снятия СИЗ, в частности, медицинских перчаток. С другой стороны, актуально создание обязательной последовательности проведения тренингов, направленных на первичное обучение при поступлении на работу, закрепление полученных навыков с установленной периодичностью, осуществление контроля за исполнением и соблюдением оптимальных процедур, формированием приверженности к соблюдению мероприятий по профилактике ИСМП [24, 25].

Таким образом, назрела необходимость выработки оптимальной техники безопасного снятия медицинских перчаток для медицинских работников и определение методов обучения с объединенными подходами к преподаванию с использованием симуляционных технологий и максимальным сопровождением наглядными материалами (видео, печатная продукция) для повторения и закрепления полученных знаний и умений.

Цель исследования: совершенствование способа снятия медицинских перчаток медицинскими работниками, после выполнения профессиональных обязанностей с целью предотвращения развития ИСМП.

Материалы и методы

На базе отдела образовательных симуляционных технологий в медицине ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Центр) разработан безопасный способ снятия медицинских перчаток.

В исследовании участвовали 595 медицинских работников. Проводилось надевание и снятие двух пар медицинских перчаток (наружная и внутренняя пара перчаток).

Эффективность безопасного способа снятия медицинских перчаток определялась отсутствием на внутренней паре медицинских перчаток дезинфицирующего средства, содержащего флуоресцентный концентрат (Visirub conc., Paul Hartmann AG), с помощью учебного пособия для флуоресцентного теста с УФ-черным светом (Derma Lite Check Box, Paul Hartmann AG). Применяли учебный инструмент, который работает по принципу воздействия лучей длинноволновой части ультрафиолетового диапазона на флуоресцентный краситель дезинфицирующего средства. Визуально выявлялись дефекты снятия наружной пары медицинских перчаток в виде наличия дезинфицирующего средства на внутренней паре медицинских перчаток, что имитирует загрязнение биологическими жидкостями рук медицинских работников после исполнения медицинских манипуляций.

Применялись общенаучные и специальные методы исследования: контент-анализ, библиографический, логический контроль данных, а также сравнительный анализ.

Результаты

На базе отдела образовательных симуляционных технологий в медицине Центра с 2011 г. осуществляются тренинги по формированию практических умений, с их трансформацией в устойчивый навык, у обучающихся по дезинфекции рук медицинских работников по принципу «7/5/2», надеванию и безопасному снятию медицинских перчаток, медицинских респираторов и защитных костюмов. Особую актуальность применение безопасного способа снятия медицинских перчаток приобрело в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. За период 2020 г. обучение по программе «Дополнительное профессиональное образование COVID-19», включающее способ безопасного снятия медицинских перчаток, прошли 595 сотрудников Центра. В период с 28.04.2021 по 30.06.2021 в учреждении функционировало временное структурное подразделение – Центр для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях. Следует отметить, что за весь период работы этого подразделения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 заболели только 30 (7,3%) сотрудников «красной зоны».

Основные постулаты способа безопасного снятия медицинских перчаток:

- обеспечивает максимальное предотвращение инфицирования биологическими средами медицинских работников после осуществления профессиональных манипуляций;
- подходит для снятия хирургических и диагностических/смотровых медицинских перчаток, а также двух пар перчаток, надетых одна на другую, что способствует снижению риска инфицирования биологическими средами и повреждения рук медицинских работников;

- применение данной технологии за пределами Российской Федерации – сведений нет;
- при использовании медицинской технологии безопасного снятия медицинских перчаток осложнений не выявлено.

Материалы: хирургические или диагностические/смотровые медицинские перчатки.

Условия: необходимость снятия медицинских перчаток; наличие помещения с установленным контейнером для медицинских отходов класса Б или класса В, в соответствии с действующими нормативными документами [18]. Обязательным условием исполнения является строгое чередование действий рук (условно – рука 1 и рука 2), не используется указание правой или левой руки, что обусловлено физиологическими процессами ведущей руки.

При осуществлении медицинской технологии используется установленная последовательность действий:

1. Захватывают I–III пальцами руки 1 внешний край манжеты перчатки руки 2 с внутренней стороны запястья, оттягивают манжету вверх и по направлению к I пальцу постепенно выворачивают наизнанку, заводят за I палец руки 2 (рис. 1).

2. Захватывают край перчатки руки 1 так, чтобы I палец с вывернутой перчаткой соприкасался с внутренней стороной манжеты, а II, III пальцы располагались снаружи, выворачивают перчатку наизнанку и аналогично заводят за I палец руки 1, далее проводят I палец руки 1 по ладонной поверхности под перчатку руки 2 до основания пальца, приводят к нему II–V пальцы руки 1 (рис. 2).

3. Кончики II–V пальцев руки 2 располагают на средних фалангах аналогичных пальцев руки 1, при этом плавным движением с помощью I пальца, заведенного под перчатку, выворачивают ее наизнанку до полного высвобождения I пальца и средних фаланг оставшихся пальцев руки 2, фиксируют перчатку пальцами, аналогичными движениями заводят I палец под перчатку руки 1, выворачивают ее наизнанку по вышеописанной методике (рис. 3).

4. Освобождают по очереди фаланги II–V пальцев путем выворачивания перчаток наизнанку, при этом вкладывают одну перчатку в другую, формируют единый сверток (рис. 4).

5. Снятые перчатки сбрасывают в контейнер для отходов класса Б или В, по эпидемиологическим показаниям.

6. Проводят дезинфекцию рук медицинских работников по принципу «7/5/2» (Патент на изобретение 2737200 C1, 25.11.2020).

Исследования, проводившиеся с использованием учебного пособия для тестирования УФ-черным

Рис. 1. Действие первое

Рис. 2. Действие второе

Рис. 3. Действие третье

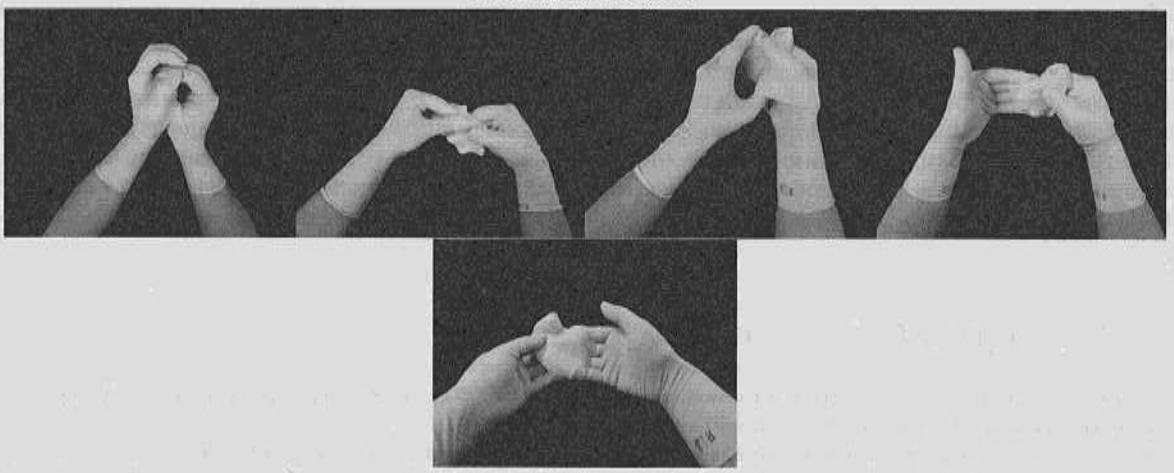


Рис. 4. Действие четвертое

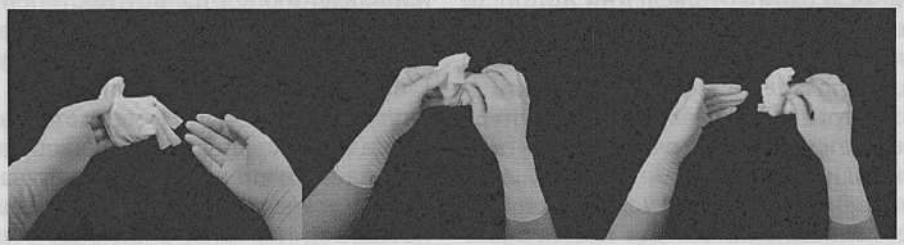
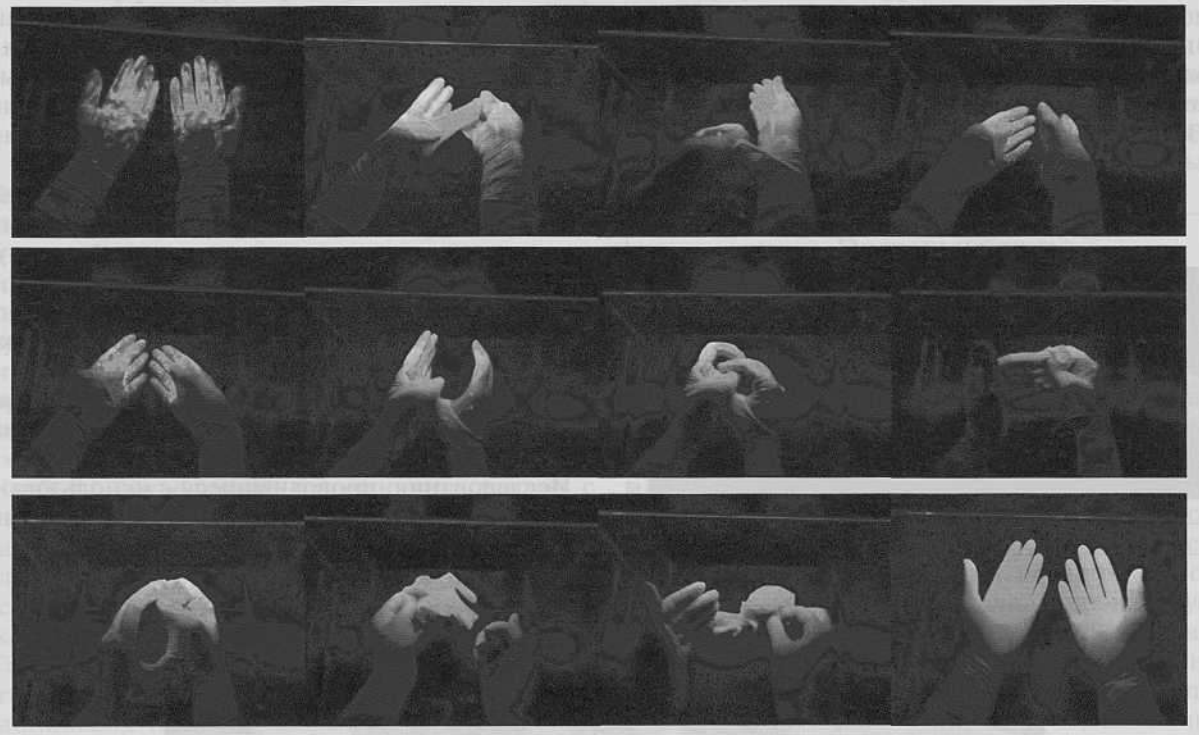


Рис. 5. Контроль наличия дезинфицирующего средства с помощью учебного инструмента для флуоресцентного теста с УФ-черным светом



светом, установили, что при соблюдении всех требований безопасного снятия медицинских перчаток, обеспечивается отсутствие дезинфицирующего средства на второй паре перчаток (рис. 5).

Предложенный безопасный способ снятия медицинских перчаток обоснован для профилактики контаминации биологическими жидкостями медицинских работников соответствует современным требованиям применения средств индивидуальной защиты при проведении профессиональных манипуляций.

Заключение

Безопасное снятие медицинских перчаток для защиты медицинского персонала от инфицирования во время выполнения профессиональных обязанностей имеет важное значение в предотвращении развития ИСМП.

Обучение с контролем исполнения технологии безопасного снятия медицинских перчаток медицинскими работниками, бесспорно, является важной задачей в каждой медицинской организации и не требует увеличения продолжительности рабочего времени.

Литература/References

1. *Сметанин Н.В.* Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, у медицинских работников. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(6): 59-65. [Smetanin N.V. Infections associated with the provision of medical care in medical workers. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2019; 12(6): 59-65. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(6).59-65.
2. *Никитина И.В., Герасимова А.В., Иванова Л.А., Крог-Йенсен О.А., Исаева Е.Л., Ленюшкина А.А., Припутневич Т.В., Дегтярев Д.Н.* Инфекции,

ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(3): 7-17. [Nikitina I.V., Gerasimova A.V., Ivanova L.A., Krog-Jensen O.A., Isaeva E.L., Lenyushkina A.A., Priputnevich T.V., Degtyarev D.N. Infections associated with medical care in critically ill premature newborns: Neonatology: news, opinions, training. 2020; 8(3): 7-17. (in Russian)].https://dx.doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17.

3. *Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е., Мелкумян А.Р., Трубинов С.С., Исаева Е.Л., Никитина И.В., Ионов О.В., Зубков В.В.* Организация микробиологической диагностики и мониторинга возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях неонатального профиля. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 177-86. [Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E., Melkumyan A.R., Trubinov S.S., Isaeva E.L., Nikitina I.V., Ionov O.V., Zubkov V.V. Organization of Microbiological Diagnostics and Monitoring of Infections Associated with Medical Care in Departments Obstetrics and gynecology. 2020; 8: 177-86. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.177-186.

4. *Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Быстрицкий А.А., Гордеев А.Б., Сердюкова Д.М., Шабанова Н.Е.* Место молекулярно-генетических методов в мониторинге и диагностике оппортунистических инфекций, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов неонатального и акушерско-гинекологического профиля. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(1): 53-60. [Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Trofimov D.Yu., Donnikov A.E., Bystritsky A.A., Gordeev A.B., Serdyukova D.M., Shabanova N.E. Place of molecular genetic methods in the monitoring and diagnosis of opportunistic infections, including those related to the provision of Obstetrics and gynecology: news, opinions, training 2020; 8(1): 53-60. (in Russian)].

5. *Припутневич Т.В., Зубков В.В., Трофимов Д.Ю., Шевырева М.П., Марьин Г.Г., Тутельян А.В., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Костенко Н.А., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т.* Эволюция технологий в микробиологии - ключ к формированию новых возможностей надзора и профилактики инфекций в родовспоможении. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74(6): 364-70. [Priputnevich T.V., Zubkov V.V., Trofimov D.Yu., Shevyryova M.P., Maryin G.G., Tutelyan A.V., Akimkin V.G., Briko N.I., Kostenko N.A., Baybarina E.N., Sukhikh G.T. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019; 74(6): 364-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/vramn1198.

6. *Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., Ежлова Е.Б., Игонина Е.П., Покровский В.И., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шестопалов Н.В., Краевой С.А., Костенко Н.А., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В., Козлов Р.С., Стасенко В.Л., Голубкова А.А., Сухих Г.Т., Припутневич Т.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В., Шкода А.С., Шумилов В.И., Митрохин С.Д., Ершова О.Н., Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Иванов И.В., Швабский О.Р.* Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; 1: 6-14. [Naigovzina N.B., Popova A.Yu., Biryukova E.E., Yezhlova E.B., Igonina E.P., Pokrovsky V.I., Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Shestopalov N.V., Kraevoy S.A., Kostenko N.A., Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Feldblum I.V., Shkarin V.V., Kozlov R.S., Stasenko V.L., Golubkova A.A., Sukhikh G.T., Priputnevich T.V., Shmakov R.G., Zubkov V.V., Skoda A.S., Shumilov V.I., Mitrokhin S.D., Ershova O.N., Selkova E.P., Grenkova T.A., Ivanov I.V., Swabian O.R. Optimization of the system of measures to combat and prevent infections related to the provision of medical care in the Russian Federation. Epidemiology and infectious diseases. Current issues. 2018; 1: 6-14. (in Russian)].

7. *Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Никитина И.В., Леньюшкина А.А., Скворцова М.А., Кормилицина Т.В., Припутневич Т.В., Минакова Е.Н., Авдеева О.В., Антонов А.Г., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н.* Система профилактики и контроля госпитальной инфекции в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах. Методические рекомендации. Неонатология. 2017; 3: 108-26. [Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Balashova E.N., Nikitin I.V., Lenyushkina A.A. et al. The system of prevention and control of hospital infection in intensive care units (wards) and intensive care for newborns in obstetric hospitals and children's hospitals. Methodological recommendations. Neonatology. 2017; 3: 108-26. (in Russian)].

8. *Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Дубоделов Д.В., Мелкумян А.Р., Игонина Е.П., Дегтярев Д.Н., Сухих Г.Т.* Эффективная профилактика и лечение ИСМП в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации: нерешенные вопросы организации и контроля. Вестник Росздравнадзора. 2017; 4: 34-41. [Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Dubodelov D.V., Melkumyan A.R., Igonina E.P., Degtyarev D.N., Sukhikh G.T. Effective prevention and treatment of ISMP in maternity care institutions of the Russian Federation: unresolved issues of organization and control. Bulletin of Roszdravnadzor. 2017; 4: 34-41. (in Russian)].

9. *Овчинников В.А., Абелевич И.Г., Овчинников Е.А.* К истории обработки рук в хирургической клинике Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. МедиАль. 2013; 3(8): 21-4. Доступно по: https://cyberleninka.ru/article/n/k-istorii-obrabotki-ruk-v-hirurgicheskoy-klinike-nizhegorodskoy-oblastnoy-klinicheskoy-bolnitsy-im-n-a-semashko [Ovchinnikov V.A., Abelevich I.G., Ovchinnikov E.A. On the history of hand treatment in the surgical clinic of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Medi Al. 2013; 3(8). Electronic resource: Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/k-istorii-obrabotki-ruk-v-hirurgicheskoy-klinike-nizhegorodskoy-oblastnoy-klinicheskoy-bolnitsy-im-n-a-semashko. (in Russian)].

10. Всемирная организация здравоохранения. Безопасность пациентов. Всемирный Альянс за безопасное здравоохранение. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении: резюме. 2013; 64с. Доступно по: https: //apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70126/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf;jsessionid=3803F2987074E8B0DAE2C51160547F8A?sequence=21 [WHO. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. 2013; 64p. Available at: whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf].

11. *Воробьев М.В., Тюрина О.В., Джураева Ш.Ф.* Международные подходы к обеспечению инфекционной безопасности при оказании медицинской помощи, в том числе стоматологической. Современные проблемы науки и образования. 2017; 5: 64. [Vorobyov M.V., Tyurina O.V., Juraeva Sh.F. International approaches to ensuring infectious safety in the provision of medical care, including dental care. Modern problems of science and Education. 2017; 5: 64. (in Russian)].

12. World Alliance for Patient Safety. The global patient safety challenge 2005-2006. Clean care is safer care. Geneva: World Health Organization; 2005. 35p.

13. *Grayson M.L., Jarvie L.J., Martin R., Johnson P.D.R., Jodoin M.E., McMullan C.* et al. Significant reductions in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia and clinical isolates associated with a multisite, hand hygiene culture-change program and subsequent successful statewide roll-out. Med. J. Aust. 2008; 188(11): 633-40. https://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb01820.x.

14. *Hilburn J., Hammond B.S., Fendler E.J., Groziak P.A.* Use of alcohol hand sanitizer as an infection control strategy in an acute care facility. Am. J. Infect. Control. 2003; 31(2): 109-16. https://dx.doi.org/10.1067/mic.2003.15.

15. Российская Федерация. Федеральный закон от 21.11.2011 года № 323-ФЗ. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ [Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 "On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (in Russian)].

16. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.05.2010 года № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». Доступно по: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12077989/ [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of

the Russian Federation of 18.05.2010 No. 58 (ed. of 10.06.2016) "On Approval of SanPiN 2.1.3.2630-10" Sanitary and epidemiological requirements for organizations engaged in medical activities". (in Russian)].

17. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). Гигиена рук медицинского персонала. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014. 31с. Доступно по: http://nasci.ru/?id=3373 [Federal clinical guidelines "Hand Hygiene of medical personnel", 2014. Electronic resource: http://nasci.ru/?id=3373. (in Russian)].

18. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.5.1. Эпидемиология. Дезинфектология. Дезинфекция. Использование перчаток для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях. Методические рекомендации. МР 3.5.1.0113-16. М.; 2017. 21с. [State sanitary and epidemiological rationing of the Russian Federation. 3.5.1. Epidemiology. Disinfectology. Disinfection. Use of gloves for prevention of infections related to medical care in medical organizations. Methodological recommendations. MR 3.5.1.0113-16. M.; 2017. 21p. (in Russian)].

19. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.12.2010 N 163 "Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами". (вместе с "СанПиН 2.1.7.2790-10. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы...") (Зарегистрировано в Минюсте РФ 17.02.2011 N 19871). М.; 2011. 18с. [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 09.12.2010 N 163 "On approval of SanPiN 2.1.7.2790-10" Sanitary and epidemiological requirements for the treatment of medical waste" (together with " SanPiN 2.1.7.2790-10. Sanitary and epidemiological rules and regulations...") (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on 17.02.2011 N 19871). (in Russian)].

20. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 06.11.2011). Доступно по: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/ [The national concept of prevention of infections associated with the provision of medical care (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 06.11.2011). Available at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/. (in Russian)].

21. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях. М.; 2015. 76с. Доступно по: http://www.niid.ru/documents/niid/145548/ [Federal clinical guidelines for the selection of chemical disinfection and sterilization products for use in Medical organizations, 2015. Available at: http://www.niid.ru/documents/niid/145548/. (in Russian)].

22. *Никишин А.В., Евстигнеев С.В., Мазурова Е.В.* Изучение мнения медицинских работников по вопросам обеспечения эпидемической безопасности медицинской помощи. В кн.: Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения. Москва, 16-17 ноября 2017 г. М.; 2017: 75. Доступно по: https://www.pasteurorg.ru/files/materials/Materiali_XIsiezda_VNPOEMP.pdf [Nikishin A.V., Evstigneev S. V., Mazurova E. V. Studying the opinion of medical workers on the issues of ensuring the epidemic safety of medical care. Proceedings of the XI Congress of VNPOEMP, Moscow, November 16–17, 2017. Available at: https://www.pasteurorg.ru/files/materials/Materiali_XIsiezda_VNPOEMP.pdf. (in Russian)].

23. *Шайхразиева Н.Д., Курбангалиева А.М., Лопушов Д.В., Нестерова Д.Ф.* Эпидемиологическая безопасность медицинских работников в многопрофильном стационаре. Медицинский альманах. 2016; 3: 79-80. [Shaykhrazieva N.D., Kurbangalieva A.M., Lopushov D.V., Nesterova D.F. Epidemiological safety of medical workers in a multidisciplinary hospital. Medical Almanac. 2016; 3(34): 79-80. (in Russian)].

24. *Verbeek J.H., Rajamaki B., Ijaz S., Sauni R., Toomey E., Blackwood B.* et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; (4): CD011621. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011621.pub4.

25. *Moralejo D., El Dib R., Prata R.A., Barretti P., Corrêa I.* Improving adherence to Standard Precautions for the control of health care-associated infections. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; (2): CD010768. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010768.pub2.

Поступила 09.04.2021
Принята в печать 22.04.2021
Received 09.04.2021
Accepted 22.04.2021

Сведения об авторах:
Хаматханова Елизавета Мухтаевна, д.м.н., заведующий отделом образовательных симуляционных технологий в медицине, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-75-83, liz39@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чучалина Лариса Юрьевна, к.м.н., заведующий методическим аккредитационно-симуляционным центром, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-75-83, chuchalina2008@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Титков Константин Валентинович, к.м.н., заведующий аккредитационно-симуляционным центром, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-75-83, k.v.titkov@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хлестова Галина Владимировна, к.м.н., специалист симуляционно-тренингового центра, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-75-83, Galina200189@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Марчук Нина Петровна, к.м.н., заместитель руководителя симуляционно-тренингового центра, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-75-83, gms1037@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-25-10, t_priputnevich@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elizaveta M. Khamatkhanova, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Educational Simulation Technologies in Medicine, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-75-83, liz39@yandex.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Larisa Yu. Chuchalina, PhD of Medical Sciences, Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-75-83, chuchalina2008@mail.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Konstantin V. Titkov, PhD of Medical Sciences, Director of Accreditation and Simulation Center, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-75-83, k.v.titkov@gmail.com, 4, Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Galina V. Khlestova, PhD of Medical Sciences, Doctor, Specialist of Simulation and Training Center, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-75-83, Galina200189@gmail.com, 4, Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Nina P. Marchuk, PhD of Medical Sciences, Deputy Head of Simulation and Training Center, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-75-83, gms1037@mail.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Tatyana V. Priputnevich, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology of Clinical Epidemiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-25-10, t_priputnevich@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russian Federation, 117997.

Р.С. МОЛДАСАРИНА[1], Г.К. МАНАБАЕВА[1], Ж.Е. АКЫЛЖАНОВА[2], А.М. РАШИДОВА[3]

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ АДЕНОМИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

[1]Медицинский университет Семей, Семей, Республика Казахстан
[2]Павлодарский филиал Медицинского университета Семей, Павлодар, Республика Казахстан
[3]Отделение акушерства и гинекологии, Группа клиник Эмиратов, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты

Актуальность *тематики научного исследования обуславливается серьезностью проблемы дефицита витамина D в организме женщины в период репродуктивного возраста.*
Цель: *Изучение проблем возникновения и развития аденомиоза у женщин в репродуктивном возрасте по причине нехватки в их организме витамина D и поиска путей эффективного разрешения данных проблем.*
Ведущими методами *работы являются системный и аналитический анализ. Статистический анализ данных позволил изучить распространение аденомиоза среди женщин репродуктивного возраста в Казахстане по состоянию на 2020 г.*
Основными результатами*, полученными в данной научно-исследовательской работе, следует считать определение роли витамина D в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста и перспектив его применения при необходимости лечения аденомиоза.*
Заключение: *Было обозначено два пути решения проблемы дефицита витамина D: 1) включение в рацион питания продуктов, отличающихся высоким содержанием данного витамина; 2) целенаправленный прием препаратов с повышенным содержанием витамина D. Перспективы последующих научных изысканий в данном направлении определяются насущной необходимостью поиска эффективных путей разрешения проблем дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста и создания условий для получения его ими в необходимом количестве.*

Ключевые слова: *женское здоровье, профилактика заболеваний, гинекология, витаминные комплексы.*

Вклад авторов: Молдасарина Р.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Манабаева Г.К. – сбор и обработка материала; Акылжанова Ж.Е., Рашидова А.М. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Молдасарина Р.С., Манабаева Г.К., Акылжанова Ж.Е., Рашидова А.М. Дефицит витамина D в патогенезе аденомиоза у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 165-169
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.165-169

R.S. MOLDASSARINA[1], G.K. MANABAYEVA[1], Z.YE. AKYLZHANOVA[2], A.M. RASHIDOVA[3]

VITAMIN D DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN

[1]Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan
[2]Pavlodar Branch, Semey Medical University, Pavlodar, Republic of Kazakhstan
[3]Department of Obstetrics and Gynecology, Emirates Hospital Clinics Group, Dubai, United Arab Emirates

The relevance *of the research topic is due to the severity of the problem of vitamin D deficiency in a woman's body during reproductive age.*
The purpose *of the study is to investigate the issues of the onset and development of adenomyosis in reproductive-aged women due to a lack of vitamin D in their body and to find ways to effectively solve these problems.*
The leading methods *of the investigation are systematic and analytical techniques. Statistical data analysis made it possible to study the spread of adenomyosis among the reproductive-aged women of Kazakhstan, as of 2020.*
The main results *obtained in this study should be considered the determination of the role of vitamin D in maintaining the health of reproductive-aged women and the prospects for its use, if necessary, to treat adenomyosis should be considered to be the main results obtained during this investigation.*
Conclusion: *The investigation has defined two ways to solve the problem of vitamin D deficiency: 1) inclusion of foods high in this vitamin into the diet; 2) targeted higher-dose vitamin D supplementation. The prospects for subsequent scientific research in this area are determined by the urgent need to find effective ways to solve the*

problems of vitamin D deficiency in reproductive-aged women and to create conditions for them to receive it in the required amount.

Keywords: *women's health, disease prevention, gynecology, vitamin complexes.*

Authors' contributions: Moldassarina R.S. – concept and design of the investigation; editing; Manabayeva G.K. – material collection and processing; Akylzhanova Z.Ye., Rashidova A.M. – writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared without sponsorship.
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: Moldassarina R.S., Manabayeva G.K., Akylzhanova Z.Ye., Rashidova A.M. Vitamin D deficiency in the pathogenesis of adenomyosis in reproductive-aged women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 165-169 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.165-169

Гормон D, также называемый витамином D, – это стероидный гормон, который принимает участие в физиологических процессах. Его недостаток часто приводит к развитию различных хронических заболеваний и патологических состояний [1–4]. Кроме того, витамин D принимает участие в формировании целостности эпителиального барьера и восстановительной функции эпителия толстой кишки, что играет значимую роль в предотвращении болезней желудочно-кишечного тракта. Современная наука доказала связь недостатка витамина D со снижением чувствительности к инсулину, что является причиной развития инсулинорезистентности. В вопросах генетики витамин D опосредовано принимает участие в регуляции синтеза половых гормонов, а также углеводного обмена. Таким образом, недостаток витамина D может привести к более высоким рискам ожирения [5].

В большом количестве научных исследований можно найти подтверждение тому факту, что витамин D оказывает непосредственное влияние на репродуктивную систему человека [6–9]. Было выявлено, что у женщин недостаток витамина D приводит к эндометриозу, поликистозу яичников, бесплодию, снижает возможность положительного исхода искусственного оплодотворения, а также является фактором возникновения миомы матки [7]. Витамин D принимает участие в стимуляции синтеза стероидных гормонов (эстроген, тестостерон и прогестерон), которые непосредственно влияют на созревание фолликулов, эндометрия и последующее наступление беременности [10].

Согласно отчету Ассоциации Эндометриоза Соединенного Королевства, диагноз «эндометриоз» ставится спустя 5 лет после первых проявлений болезни. При лечении эндометриоза необходимо основывать выбранную тактику не только на форме заболевания, но и на таких факторах, как возраст пациентки и ее репродуктивные установки, возможные риски лечения и осложнения.

Одним из последствий дефицита витамина D является системный воспалительный ответ, который с большой вероятностью приводит к возникновению аденомиоза [5; 10–12]. Аденомиоз является существенной проблемой для современной гинекологии, так как при возросшем количестве выявленных случаев заболеваемости у пациенток до 30 лет, врачами все еще не найдено эффективного метода консервативной терапии. Таким образом, на сегодняшний день единственным эффективным методом лечения аденомиоза остается гистерэктомия. При проведении данного оперативного вмешательства докторам крайне важно учитывать возраст и репродуктивные планы женщины [13–15].

Целью данного научного исследования является изучение проблем возникновения и развития аденомиоза у женщин в репродуктивном возрасте по причине нехватки в их организме витамина D и поиска путей эффективного разрешения данных проблем.

Материалы и методы

Объектом исследования выступают проблемы, возникающие у женщин репродуктивного возраста при недостатке в их организме витамина D, а также поиск вариантов благополучного решения данных проблем. Основу методологии данного научного исследования составляет сочетание системного анализа с аналитическим. В качестве материалов используются работы ученых-исследователей, занимающихся вопросами дефицита витамина D в организме, проблемами его получения из различных источников с целью профилактики и развития ряда заболеваний.

Аналитическое исследование вопросов устранения проблем нехватки витамина D в организме предполагает поиск возможностей получения данного витамина из внешних источников и эффективного разрешения проблем профилактики возникновения и развития заболеваний, связанных с его дефицитом. Также дается оценка статистическим данным распространения аденомиоза среди женщин репродуктивного возраста в Казахстане, по состоянию на 2020 г.

Материалы и методы статьи позволяют качественно оценить перспективы проведения профилактики аденомиоза у женщин репродуктивного возраста посредством употребления ими в пищу продуктов, характеризуемых повышенной концентрацией витамина D, а также оценить реальность перспектив употребления препаратов с содержанием указанного витамина в целях облегчения течения уже имеющихся заболеваний. В целом, методология данного научного исследования позволяет провести качественный анализ причин развития аденомиоза у женщин указанной возрастной группы, и устано-

вить связь между уровнем развития данного заболевания и уровнем дефицита витамина D.

Результаты

Дефицит витамина D в организме женщины является весьма распространенной проблемой и может стать причиной появления болей в суставах, шелушения кожи, ломкости ногтей, выпадения волос, а также возникновения ощущения общей слабости в организме. В более сложных и тяжелых ситуациях нехватка в организме женщины этого важного элемента может вызывать более серьезные проблемы, вплоть до развития аденомиоза, что неблагоприятно сказывается на здоровье.

По статистике, аденомиоз чаще всего поражает женщин, пребывающих в репродуктивном возрасте, и особенно часто, после 28–32 лет. На рисунке показана частота заболевания среди женщин репродуктивного возраста в Казахстане по данным 2020 г. Как видно на представленной диаграмме, у женщин после 30 лет наблюдается резкий рост рассматриваемого заболевания.

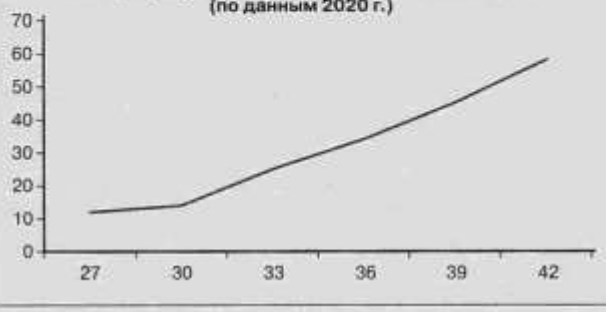
Витамин D в организме женщины: принимает участие в процессах гормонального синтеза; регулирует процессы кальциевого обмена; способствует повышению иммунитета; способствует транспортировке кальция, фосфора в организме и обеспечению их всасывания в кишечнике.

Дефицит витамина D в организме женщины выражается в снижении иммунитета, частых простудных заболеваниях, регулярном проникновении инфекций в организм; болях в мышцах и ощущении общей мышечной слабости; частых переломах костей и медленном их заживлении; повышенной утомляемости и общем ухудшении самочувствия; частых эмоциональных перепадах и смене настроения, депрессиях, остром реагировании на стрессовые ситуации.

В таблице 1 представлены продукты с повышенным содержанием витамина D, которые рекомендуется употреблять в пищу женщинам репродуктивного возраста для поддержания баланса витамина D и профилактики заболеваний, возникающих по причине его нехватки.

В таблице 2 представлены препараты, содержащие витамин D, рекомендуемые к приему при проблемах, связанных с дефицитом содержания данного витамина в организме в целом и в организме женщин репродуктивного возраста, в частности.

Рисунок. Рост частоты заболеваемости аденомиозом среди женщин репродуктивного возраста в Казахстане (по данным 2020 г.)



Обширная медицинская практика свидетельствует, что больные аденомиозом страдают бесплодием, однако отсутствует точно выясненная научная связь между заболеванием и невозможностью зачать и выносить ребенка. При этом часто анемия вызывается обильными кровотечениями. Именно обильные выделения крови при месячных в сочетании с сильными болями в нижней части живота крайне негативно сказываются на психологическом состоянии женщины и могут стать причиной невроза. Снижение уровня иммунной защищенности организма в сочетании с возникновением ряда хронических заболеваний, вызванных дефицитом витамина D в организме, могут привести к расстройствам функционирования пищеварительной системы, вызвать гипертонию и повышенную утомляемость. Как следствие, начинается прорастание внутренней оболочки (эндометрия) в мышечную ткань матки, что и является аденомиозом. В зависимости от степени прорастания различают четыре степени аденомиоза (табл. 3).

Лечение аденомиоза консервативными методами предполагает необходимость приема гормональных препаратов, противовоспалительных средств, витаминных комплексов (в том числе, с повышенным содержанием витамина D), иммуномодуляторов и средств, стимулирующих функцию печени. Следует отметить, что аденомиоз является заболеванием, для которого характерны рецидивы, проявляющиеся у каждой пятой женщины в течение полугода после проведения консервативной терапии. В течение пяти лет после проведения консервативной

Таблица 1. Продукты с повышенным содержанием витамина D

Продукты	Содержание витамина D (мкг/100)
Рыбий жир	300
Печень трески	150
Печень палтуса	120
Сельдь атлантическая	35
Консервированные шпроты с маслом	25
Скумбрия, кета	Более 16
Консервированные треска и макрель	17
Консервированные тунец и скумбрия	15
Горбуша, семга	12
Черная икра	9

Таблица 2. Препараты с содержанием витамина D

Препарат	Форма выпуска	Норма приема
Доктор Бест D_3	Мягкие таблетки	1 таблетка в сутки после еды
Кальцитриол	Капсулы	1 капсула в сутки
Аквадетрим	Капли	4 капли в сутки
Natures Answer	Капли	2 капли в обед
Вигантол	Капли	4 капли после еды

Таблица 3. Четыре степени аденомиоза

Степень аденомиоза	Проявления заболевания
I	Поражается подслизистый слой матки
II	Поражается до половины глубины мышечного слоя матки
III	Поражается свыше половины глубины мышечного слоя матки
IV	Поражается весь мышечный слой с распространением на прилегающие органы и ткани

терапии с включением препаратов с витамином D рецидивы аденомиоза отмечаются у 70% женщин. Таким образом, устранение проблемы нехватки витамина D существенно снижает риск возникновения аденомиоза и способствует укреплению женского здоровья в целом.

Обсуждение

Обсуждение вопросов аденомиоза у женщин репродуктивного возраста в контексте нехватки витамина D вызывает интерес среди специалистов, занимающихся изучением данной проблемы. В частности, А.И. Ищенко и др. [16] обращают внимание на то, что среди альтернативных методик лечения аденомиоза с сохранением органов (среди них аблация эндометрия; вылущивание узла аденомиоза и миометрэктомия с метропластикой; интерстициальная лазер-индуцированная термотерапия; дриллинг матки с помощью Ho-YAG-лазера; коагуляция восходящих ветвей маточных артерий; эмболизация маточных артерий; перевязка внутренних подвздошных артерий) лишь некоторые можно назвать достаточно эффективными, в то время как другие методы не позволяют сохранить репродуктивную функцию женщины, что на сегодняшний день является недопустимым. По мнению Е.Ф. Ваганова [17], при лечении заболеваний, которые вызывают маточные кровотечения, бесплодие и альгоменорею, необходима длительная гормональная терапия и гистерэктомия. Таким образом, исследователь косвенно признает актуальность вопросов применения витаминных комплексов в целом и комплексов, содержащих витамин D, в частности, для лечения аденомиоза.

И.С. Сидорова и А.Л. Унанян [18] в исследовании вопросов дифференцированного подхода к лечению эндометриоза отмечают, что современная медицина все еще не может объяснить это заболевание, при том, что распространение эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста во всем мире составляет от 12 до 50%. По мнению ученых, при лечении эндометриоза следует учитывать такие факторы, как индивидуальные особенности организма, клиническую активность эндометриоидного процесса и использовать для лечения болезни комплексный подход. Данный подход можно назвать высокоэффективным и таким, который поможет сохранить пациентке репродуктивные органы и их функции (что крайне ценно в репродуктивном возрасте) [18].

При этом Н.И. Фадеева и др. [19], утверждают, что выявление эндометриоза должно происходить с помощью клинических данных и результатов ультразвукового исследования с цветным допплеровским картированием и/или магнитно-резонансной томографии матки, а также гистероскопии, выполненной сразу после менструации. С помощью этих методов можно обнаружить эндометриоидные гетеротропии при их расположении в подслизистом слое стенки матки. Окончательный диагноз устанавливается в результате патоморфологического исследования изъятого во время операции органа, либо с помощью биопсии миометрия в условиях гистероскопии [19].

Следует отметить, что по мнению А.Л. Унанян и др. [20], основным принципом развития эндометриоза и аденомиоза является общий для обеих болезней процесс, в основе которого лежит патологическая маточная перистальтика, чаще всего связанная с дисменореей. Этот вывод способствует более широкому пониманию патофизиологии аденомиоза и эндометриоза и, как следствие, дает возможность использовать дополнительные методики диагностики, лечения и профилактики. Таким образом, исследователи подчеркивают важность своевременной и качественной диагностики аденомиоза у женщин репродуктивного возраста и возможность эффективного лечения данного заболевания с применением консервативных методов, включающих прием витаминных комплексов с витамином D.

Заключение

Витамин D играет очень важную роль в вопросах сохранения здоровья женщин, пребывающих в репродуктивном возрасте, что имеет большое значение с точки зрения его применения для профилактики и лечения многих заболеваний, вызванных его нехваткой в организме. В целом, проблема дефицита витамина D в организме женщин, пребывающих в репродуктивном возрасте, может быть решена двумя путями. Во-первых, разработкой специального меню либо целенаправленным включением в рацион питания продуктов, отличающихся высоким содержанием данного витамина. Во-вторых, целенаправленным приемом препаратов с повышенным содержанием витамина D. В том и в другом случае проблема дефицита витамина D может быть эффективно решена, что представляется чрезвычайно важным с точки зрения укрепления женского здоровья.

Литература/References

1. *Delbandi A.A., Torab M., Abdollahi E., Khodaverchi S., Rokhgireh S., Moradi Z.* et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for endometriosis in Iranian women. J. Reprod. Immunol. 2021; 143: 103266. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103266.
2. *Сафронова А.С., Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Черемин М.М.* Прогнозирование репродуктивных исходов у пациенток с глубоким эндометриозом после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 158-64. [Safronova A.S., Buralkina N.A., Chuprynin V.D., Cheremin M.M. Prediction of reproductive outcomes in patients with deep endometriosis after surgical treatment. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 158-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.158-164.

3. *Гависова А.А., Иванец Т.Ю., Долгушина Н.В.* Референсные интервалы для уровня андрогенов в крови у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 127-32. [Gavisova A.A., Ivanets T.Yu., Dolgushina N.V. Reference intervals for blood androgen levels in women of early and late reproductive age. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 8: 127-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.127-132.
4. *Litwack G.*, ed. Vitamin D hormone, 100. Elsevier Science; 2016. 502p.
5. *Жуковская И.Г., Якупова И.Р.* Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин. Медицинский совет. 2019; 21: 268-73. [Zhukovskaya I.G., Yakupova I.R. The effect of vitamin D on the state of somatic and reproductive health of women. Meditsinskiy Sovet/ Medical Council. 2019; 21: 268-73. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-268-273.
6. *Лебедева Я.А., Коваленко И.И., Молчанов О.Л., Байбуз Д.В., Куликова Н.В.* Роль дефицита витамина D как риска рецидива миомы матки после лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2019; 21(5): 20-4. [Lebedeva Ya.A., Kovalenko I.I., Molchanov O.L., Baybuz D.V., Kulikova N.V. The role of vitamin D deficiency in the risk for uterine fibroids relaps after laparoscopic conservative myomectomy in women of reproductive age. Ginekologiya/Gynecology. 2019; 21(5): 20-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190697.
7. *Wolfer M.M., Kuppers M., Rath W., Buck V.U., Meinhold-Heerlein I., Classen-Linke I.* Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. Ann. Anat. 2016; 206: 1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.aanat.2016.03.004.
8. *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: 93-9. [Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Sirotina S.S., Churnosov M.I. Analysis of the association of polymorphic variants of estrogen and progesterone receptor genes with the development of genital endometriosis. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 93-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.93-99.
9. *Asali F.F., Tayyem R.F., Allehdan S.S., Mahfouz I.A., Bawadi H.A.* Use of dietary supplements among pregnant women in the center of Jordan. NFS J. 2020; 20: 43-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.nfs.2020.07.001.
10. *Hewison M., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D.*, eds. Vitamin D. vol. 2. Health, disease and therapeutics. Elsevier Science; 2017. 1266p.
11. *Watson R.R.* Nutrition and functional foods for healthy aging. Elsevier Science; 2017. 367p.
12. *Xue J., Li L., Li F., Li N., Li T., Li C.* Expression of Lewis (b) blood group antigen interferes with oral dienogest therapy among women with adenomyosis. J. Reprod. Immunol. 2020; 137: 103079. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2019.103079.
13. *Рахимова З.А.* Оптимизация методов диагностики различных форм аденомиоза у женщин репродуктивного возраста. Биология и интегративная медицина. 2016; 5: 48-53. [Rakhimova Z.A. Optimization of diagnostic methods for various forms of adenomyosis in women of reproductive age. Biologiya i integrativnaya meditsina/Biology and Integrative Medicine. 2016; 5: 48-53. (in Russian)].
14. *Аксененко А.А., Гус А.И., Мишиева Н.Г., Сенина Д.Н.* Подготовительное лечение перед экстракорпоральным оплодотворением и его эффективность при диффузном аденомиозе. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 113-20. [Aksenenko A.A., Gus A.I., Mishieva N.G., Senina D.N. Preparatory treatment before in vitro fertilization and its effectiveness in diffuse adenomyosis. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 113-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.113-120.
15. *Takeuchi A., Koga K., Makabe T., Sue F., Miyashita M., Harada M.* et al. Dienogest reduces nerve growth factor expression in human adenomyosis. J. Reprod. Immunol. 2016; 115: 59-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.184.
16. *Ищенко А.И., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Чунаева Е.А., Агаджанян Э.С., Савельева Я.С.* Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7(3): 30-4. [Ishchenko A.I., Zhumanova E.N., Ishchenko A.A., Gorbenko O.Yu., Chunaeva Ye.A., Agadzhanyan E.S., Savelyeva Ya.S. Modern approaches in the diagnosis and organ-preserving treatment of adenomyosis. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya/Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2013; 7(3): 30-4. (in Russian)]
17. *Ваганов Е.Ф.* Современные методы лечения аденомиоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 60(2): 80-7. [Vaganov Ye.F. Modern methods of treatment of adenomyosis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney/Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2011; 2: 80-7. (in Russian)].
18. *Сидорова И.С., Унанян А.Л.* Дифференцированный подход к лечению аденомиоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 5(2): 16-20. [Sidorova I.S., Hunanyan A.L. Differentiated approach to the treatment of adenomyosis. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya/Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2011; 5(2): 16-20. (in Russian)].
19. *Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Долина О.В., Лучникова Е.В., Чубарова Г.Д., Ильичев А.В., Мальдов Д.Г.* Аденомиоз: новые возможности терапии. Медицинские новости. 2017; 5: 13-5. [Fadeyeva N.I., Yavorskaya S.D., Dolina O.V., Luchnikova Ye.V., Chubarova G.D., Ilyichev A.V., Maldov D.G. Adenomyosis: new treatment options. Meditsinskiye novosti/ Medical News. 2017; 5: 13-5. (in Russian)].
20. *Унанян А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д., Костина Ю.В., Кузенкова Н.Н., Елисаветская А.М., Бабурин Д.В.* Дисминорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. Гинекология. 2018; 20(1): 9-15. [Unanyan A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D., Kostina Yu.V., Kuzenkova N.N., Yelisavetskaya A.M., Baburin D.V. Dysminorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. Ginekologiya/Gynecology. 2018; 20(1): 9-15. (in Russian)].

Поступила 21.05.2021
Принята в печать 05.10.2021
Received 21.05.2021
Accepted 05.10.2021

Сведения об авторах:
Молдасарина Рымгуль Секеновна, кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский университет Семей, moldassarina6706@national-univesity.info, https://orcid.org/0000-0002-8183-2241, 071400, ул. Абая Кунанбаева, 103, Семей, Республика Казахстан.
Манабаева Гульшат Кабдрахмановна, кафедра перинатологии, Медицинский университет Семей, 071400, ул. Абая Кунанбаева, 103, Семей, Республика Казахстан.
Акылжанова Жансулу Егизбаевна, кафедра акушерства и гинекологии, Павлодарский филиал Медицинского университета Семей, 140002, ул. Торайгырова, 72/1, Павлодар, Республика Казахстан.
Рашидова Азима Муминовна, отделение акушерства и гинекологии, Группа клиник Эмиратов, Пальма Джумейра, 9, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты.
Автор, ответственный за переписку: Рымгуль Секеновна Молдасарина, moldassarina6706@national-univesity.info

Authors' information:
Rymgul S. Moldassarina, Department of Obstetrics and Gynecology, Semey Medical University, moldassarina6706@national-univesity.info, https://orcid.org/0000-0002-8183-2241, 071400, 103 Abay Kunanbayev str., Semey, Republic of Kazakhstan.
Gulshat K. Manabayeva, Department of Perinatology, Semey Medical University, 071400, 103 Abay Kunanbayev str., Semey, Republic of Kazakhstan.
Zhansulu Ye. Akylzhanova, Department of Obstetrics and Gynecology, Pavlodar Branch of the Semey Medical University, 140002, 72/1 Toraigyrov Str., Pavlodar, Republic of Kazakhstan.
Azima M. Rashidova, Department of Obstetrics and Gynecology, Emirates Hospital Clinics Group, 9 Palm Jumeirah, Dubai, United Arab Emirates.
Corresponding author: Rymgul S. Moldassarina, moldassarina6706@national-univesity.info

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.Ю. ЮПАТОВ, А.В. ФИЛЮШИНА

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, МЕНИНГИОМОЙ ЛОБНОЙ ДОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Актуальность: *В настоящее время одной из основных причин материнской смертности в Российской Федерации становится экстрагенитальная патология. Внедрение клинических протоколов и рекомендаций направлено на изменение ситуации. Сложившаяся практика накладывает на врача акушера-гинеколога ответственность за течение и исходы беременности и родов, в связи с чем врачам акушерам-гинекологам необходимо обладать более широким клиническим кругозором, постоянно совершенствуя свои знания. Одним из серьезных вызовов является коморбидность –сочетание ряда заболеваний, каждая из которых по отдельности может сыграть решающую роль в формировании исхода родов. Описание клинического наблюдения редкого сочетания экстрагенитальной патологии, по нашему представлению, послужит хорошим дополнением к образованию врачей акушеров-гинекологов. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), конвекситальная менингиома и отсутствие одной почки, все вместе является риском преждевременных родов, осложнением во время и после беременности.*

Описание: *В статье представлено клиническое наблюдение ведения пациентки с момента прегравидарной подготовки, в период беременности, родов и послеродового периода с сочетанием заболеваний: ХВДП, конвекситальная менингиома лобной доли, единственная почка, имевших клинические проявления в виде снижения вибрационной чувствительности нижних конечностей, походки с элементами атаксии. На протяжении всей беременности велось наблюдение за ростом менингиомы и за функциональным состоянием единственной почки. Решения представить клиническое наблюдение обусловлено редкостью сочетания вышеперечисленной патологии у одного индивидуума.*

Заключение: *Пациентки с сочетанной экстрагенитальной патологией составляют основную группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам. К сожалению, в настоящее время нет клинических рекомендаций по каждому шифру МКБ 10. Единственной верной тактикой ведения таких пациентов является полноценная прегравидарная подготовка, совместное наблюдение с врачами смежных специальностей в течение всего периода гестации. Адекватная организация перинатального наблюдения определяет возможность пролонгирования беременности и рождения здорового ребенка.*

Ключевые слова: *менингиома, одиночная почка, беременность высокого риска, сочетанная экстрагенитальная патология.*

Вклад авторов: Юпатов Е.Ю. –концепция и дизайн исследования, редактирование; Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. – сбор и обработка материала,
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Источник финансирования отсутствует.
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: Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Клиническое наблюдение течения беременности и родов у пациентки с хронической демиелинизирующей полинейропатией, менингиомой лобной доли головного мозга и единственной почкой. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 170-173
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.170-173

E.YU. YUPATOV, A.V. FILYUSHINA

A CLINICAL CASE OF THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN A FEMALE PATIENT WITH CHRONIC DEMYELINATING POLYNEUROPATHY, FRONTAL LOBE MENINGIOMA, AND SINGLE KIDNEY

Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Background: *Extragenital pathology is now becoming one of the main causes of maternal mortality in the Russian Federation. The introduction of clinical protocols and guidelines is aimed at changing the situation. The established practice imposes responsibility on an obstetrician/gynecologist for the course and outcomes of pregnancy and childbirth, and therefore the obstetricians/gynecologists need to have a broader clinical outlook, by constantly improving their knowledge. One of the serious challenges is comorbidity that is a combination of a number of diseases, each of which individually can play a decisive role in shaping the outcome of childbirth. The description of a clinical case of a rare combination of extragenital diseases will, in our opinion, serve as a good addition to the education of obstetricians/gynecologists. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), convexity meningioma, and the absence of a kidney, all together are a risk for premature birth and a complication during and after pregnancy.*

Case report: *The paper describes a clinical case of patient management from of pregravid preparation, during pregnancy and childbirth to the postpartum period with a combination of diseases, such as CIDP, convexity meningioma of the frontal lobe, and a single kidney, which had clinical manifestations as decreased vibration sensitivity in the lower extremities and as gait with ataxic elements. The growth of meningioma and the functional state of a single kidney were monitored throughout the pregnancy. The decision to present the clinical case is due to a rare combination of the above diseases in one individual.*

Conclusion: *Patients with concomitant extragenital diseases constitute a main risk group for unfavorable perinatal outcomes. Unfortunately, there are presently no clinical guidelines for each ICD-10 code. The only correct strategy for managing these patients is appropriate pregravid training, a joint follow-up with physicians of related specialties throughout the gestation period. Adequate organization of perinatal monitoring determines the possibility of prolonging pregnancy and the birth of a healthy baby.*

Keywords: *meningioma, single kidney, high-risk pregnancy, concomitant extragenital pathology.*

Authors' contributions: Yupatov E.Yu. – concept and design of the investigation; editing; Yupatov E.Yu., A.V. Filyushina A.V. – material collection and processing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: There is no source of funding.
Patients' Consent to Publication: The patient has signed an informed consent to 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: Yupatov E.Yu., Filyushina A.V. A clinical case of the course of pregnancy and childbirth in a female patient with chronic demyelinating polyneuropathy, frontal lobe meningioma, and single kidney. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 170-173 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.170-173

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) является приобретенным поражением периферической нервной системы аутоимунного характера, характеризующаяся снижением чувствительности в конечностях, снижением сухожильных рефлексов, поражением черепных нервов. Заболевание имеет свойство прогрессировать в послеродовом периоде, в результате резкого нарастания гиперчувствительности второго типа, а также способно подвергаться рецидивированию во время последующих беременностей. Особенно опасно возникновение ХВДП в III триместре, так как высок материнский риск респираторных осложнений и преждевременных родов [1]. Согласно исследованиям и наблюдениям зарубежных коллег, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия успешно поддается лечению плазмаферезом или посредством иммуносупрессии [2].

Что касается конвекситальной менингиомы, данный вид патологии встречается примерно в 25% случаев [3], так же было установлено, что беременность способствует быстрому росту опухолей головного мозга и чаще всего происходит в I триместре или в первые дни после родов [4], так же, как и ХВДП. Однако, быстрый рост опухоли в ряде случаев происходил из-за потенциально обратимых гемодинамических изменений, а не из-за гормональной пролиферации клеток [5]. Не исключен и гормональный аспект менингиальной опухоли головного мозга. Так, можно сказать, что в большом количестве случаев было обнаружено наличие эстрадиоловых и прогестероновых рецепто-

ров, причем количество последних насчитывалось в разы больше, а именно в соотношении 11 и 76% соответственно, а наличие рецепторов прогестерона может иметь определенное значение в выборе терапии опухолей данного типа [6].

Согласно европейским исследованиям, у беременных с одной почкой не регистрировались аномалии развития плода и материнской смертности [7]. Однако, у большого количества женщин наблюдалось снижение функции единственной почки, при этом острая почечная недостаточность не была отмечена. Часто встречались: пиелонефрит –77%, который вызывал внутриутробную инфекцию плода в 46% случаев, а также акушерские осложнения такие как преэклампсия –28%, преждевременные роды – 25% и угроза прерывания беременности –18% [8].

В литературе, и исходя из практического опыта, мы не встречали ситуацию, когда все три вышеуказанных патологии сочетались у одного пациента.

Клиническое наблюдение

В феврале 2020 г. в клинику «Мать и дитя. Казань» обратилась пациентка Х., 35 лет, с целью прегравидарной подготовки. В ходе сбора анамнеза выяснено, что в 1996 г. в возрасте 10 лет была выполнена нефрэктомия по поводу вторично сморщенной почки. На протяжении всей жизни периодически рецидивирует цистит. В 2013 г. впервые выявлена ХВДП, проявляющаяся снижением вибрационной чувствительности в обеих нижних конечностях, умеренным снижением мышечной силы в верхних и нижних конечностях. Так же в 2013 г. при проведении магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга по поводу ХВДП, была выявлена конвекситальная менингиома в проекции левой лобной доли, размерами 18 х 16 х 16 мм. Динамическое наблюдение менингиомы показало рост опухоли.

Оказалось, что пациентка обратилась уже будучи беременной на малом сроке. Пациенткой начат самостоятельный прием микронизированного прогестерона в дозировке 200 мг во влагалище через день. На момент осмотра принимает так же витамин D, препарат железа, витаминно-минеральный комплекс.

В I триместре проведена консультация невролога, во время которой было выявлено снижение темпа выполнения движений в стопах обеих ног, слабоположительная проба Барре для ног, грубое снижение коленного рефлекса справа и отсутствие коленного рефлекса слева, отсутствие ахилловых рефлексов на обеих ногах, снижение брюшных рефлексов; гипотрофия мышц правого плеча, мышц стопы, высокий свод стопы справа. Так же были отмечены: походка с элементами атаксии, умеренное снижение вибрационной чувствительности с двух сторон в нижних конечностях, покачивание в позе Ромберга, при закрытии глаз покачивание и отклонение вправо.

По поводу менингиомы в первом триместре консультирована нейрохирургом. В заключении осмотра, учитывая относительную стабильность процесса, основываясь на данных МРТ и не исключая роста новообразования было принято решение динамического наблюдения неврологом и при появлении симптомов интракраниальной гипертензии – повторное МРТ и консультация нейрохирурга.

Учитывая наличие единственной почки консультирована нефрологом.

По заключению нефролога данных за активное заболевание почек нет. Рекомендовано динамическое наблюдение, контроль общего анализа мочи, мочевины, креатинина, скорости клубочковой фильтрации 1 раз в месяц.

Наблюдение беременной осуществлялось в соответствии с приказом № 572н. В ходе наблюдения диагностирована анемия I степени, диффузный зоб I степени, эутиреоз I степени, недостаточность витамина D. В заключении ЭХО-КГ –митральная регургитация 1–2 ст. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Легочная регургитация 1–2 ст. умеренный гидроперикард.

За время беременности общая прибавка в весе 8,5 кг.

За период наблюдения у пациентки наблюдались жалобы на тянущую боль в стопе при потягивании, преимущественно утром, ставшие более выраженными во II и III триместре.

В соответствии с локальными нормативными документами по маршрутизации беременных пациентка была направлена на консультацию в поликлинику при акушерском стационаре 3-й группы. По решению консилиума от 15.09.2020 принято решение о родоразрешении путем кесарева сечения на сроке 39 недель в Перинатальном Центре Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

16.10.2020 на сроке 39 недель произведена лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение по Дерфлеру. Родился доношенный живой мальчик весом 3180 г. Патологии и осложнений не выявлено.

Послеродовой период протекал без особенностей. Пациентка выписана из стационара на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с роебенком. Диагноз при выписке: Беременность I, роды I на сроке 39 недель. ХВДП. Конвекситальная менингиома в проекции левой лобной доли. ВДП с рецидивирующим течением в стадии ремиссии. Митральная регургитация 1–2 ст. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Легочная регургитация 1–2 ст. умеренный гидроперикард. Диффузный зоб 1 ст. Единственная почка. Киста единственной почки. Анемия 1 ст. Лапаротомия по Пфаненштилю. Кесарево сечение по Дерфлеру.

Данные лабораторных анализов при выписке в пределах норм.

После выписки из акушерского стационара пациентка продолжает наблюдаться в клинике «Мать и дитя. Казань».

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение пациентки Х., 35 лет, имеющей в анамнезе конвекситальную менингиому, ХВДП, проявляющуюся незначи-

тельными клиническими симптомами, отсутствием одной почки, гепатомегалией демонстрирует обязательное привлечение смежных специалистов к ведению таких пациентов. Ведение беременности в данном случае проводилось совместно с участием таких специалистов как нейрохирурги, неврологи, нефрологи. Была поставлена объективная оценка состояния беременной при выборе метода и времени родоразрешения, с учетом возможных негативных последствий. Необходимо отметить, что даже при наличии описанной коморбидности пролонгирование беременности у подобных пациентов возможно.

Можно сделать вывод о том, что наличие в анамнезе таких заболеваний как ХВДП, конвекситальная менингиома и отсутствие одной почки не являются критерием невынашивания и противопоказанием к пролонгированию беременности. Однако в некоторых случаях воспалительная демиелинезирующая полинейропатия может усугубляться в позднем послеродовом периоде в результате быстрого увеличения гиперчувствительности замедленного типа, а также рецидивировать во время последующих беременностей, но при этом успешно поддаваться терапии плазмаферезом [1, 2]. Конвекситальная менингиома может давать рост во время беременности, поэтому необходимо вести наблюдение за состоянием пациентки и, в случае ухудшения прогноза провести оперативное вмешательство по удалению патологического участка. Так же, при наличии в диагнозе менингиомы, необходимо исключить II период родов и провести кесарево сечение [9].

В данном клиническом наблюдении не было отмечено роста опухоли, клинические проявления демиелинизирующей полинейропатии были незначительными и поддавались коррекции. Велось наблюдение за состоянием мочевыделительной системы.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует эффективность совместного с профильными специалистами ведения беременности с наличием комплекса экстрагенитальной патологии.

Благоприятный перинатальный исход в данном случае зависит в том числе и от своевременности проведения консультаций того или иного специалиста и, безусловно, от готовности пациента сотрудничать с лечебной командой.

К сожалению, в Российской Федерации в целом и в Республике Татарстан в частности имеется тенденция к росту доли экстрагенитальных заболеваний в числе случаев материнской смертности. Напомним, что в соответствии с п. 7 Приказа №1130 от 20.10.2020 врачом акушером-гинекологом делается заключение о возможности вынашивания беременности до 11–12 и 20 недель, в связи с чем мы надеемся, что приведенное клиническое наблюдение поможет коллегам в принятии решения о возможности пролонгирования беременности.

Считаем целесообразным рекомендовать практикующим врачам акушерам гинекологам более тесно взаимодействовать с врачами других специальностей.

Литература/References

1. *Goyal V., Misra B.K., Singh S., Prasad K., Behari M.* Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with pregnancy. Neurol. India. 2004; 52(2): 283-4.
2. *Zeeman G.A.* Case of acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in early pregnancy. Am. J. Perinatol. 2001; 18(4): 213-5. https://dx.doi.org/10.1055/s-2001-15506.
3. *Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И.* Неврология и нейрохирургия. Учебник. 4-е изд. т.1-2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. Neurology and neurosurgery. Textbook in 2 volumes. M.: GEOTAR-Media; 2009. 420 p. (in Russian)].
4. *Саввина И.А., Хачатрян В.А., Ким А.В., Забродская Ю.М.* Клинический случай родоразрешения путем кесарева сечения и последовательного удаления гигантской конвекситальной менингиомы у девочки-подростка. Анестезиология и реаниматология. 2013; 1: 51-4. [Savvina I.A., Khachatryan V.A., Kim A.V., Zabrodskaya Yu.M. Clinical case of cesarean, combined with convexital giant meningioma resection in adolescent girl. Anesthesiology and Resuscitation. 2013; 1: 51-4. (in Russian)].
5. *Eriks A.L., Bernd W.S., Anthony T.Y., Bernhard R.F., Michael R.C., Werner P.* et al. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. Neurosurgery. 2012; 71(5): 951-61. https://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826adf65.
6. *Lesch K.P., Fahlbusch M.D.* Simultaneous estradiol and progesterone receptor analysis in meningiomas. Surg. Neurol. 1986; 26(3): 257-63. https://dx.doi.org/10.1016/0090-3019(86)90159-X.
7. *Wrenshall L.E., McHugh L., Felton P., Dunn D.L., Matas A.J.* Pregnancy after donor nephrectomy. Transplantation. 1996; 62(12): 1934-6. https://dx.doi.org/10.1097/00007890-199612270-0008.
8. *Шехман М.М., Петрова С.Б.* Беременность и роды у женщин с единственной почкой. Терапевтический архив. 2000; 72(6): 39-42. [Shekhtman M.M., Petrova S.B. Pregnancy and labor in females with solitary kidney. Ter Arkh. 2000; 72(6): 39-42. (in Russian)].
9. *Габелова К.А., Яценко Д.С.* Особенности ведения беременности и родов у женщин с патологией центральной нервной системы. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018; 2: 23-9. [Gabelova K.A., Yatsenko D.S. Features of pregnancy and childbirth in women with pathology of the central nervous system. Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg. 2018; 2: 23-9. (in Russian)].

Поступила 29.03.2021
Принята в печать 26.04.2021
Received 29.03.2021
Accepted 26.04.2021

Сведения об авторах:
Юпатов Евгений Юрьевич, к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии КГМА, +7(917)873-87-21, evguenii@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-8945-8912, 420012, Россия, Казань ул. Бутлерова, д. 36.
Филюшина Алина Витальевна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии КГМА, +7(987)219-42-08, alina-filjushina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4872-3975, 420012, Россия, Казань ул. Бутлерова, д. 36.
Authors' information:
Evgeniy Yu. Yupatov, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, +7(917)873-87-21, evguenii@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-8945-8912, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 36.
Alina V. Filyushina, resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, +7(987)219-42-08, alina-filjushina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4872-3975, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 36.

Е.А. РАССКАЗОВА[1], А.Д. ЗИКИРЯХОДЖАЕВ[1], А.Д. КАПРИН[1,2]

ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Актуальность: *Актуальность лечения пациенток с диагнозом «рак молочной железы на фоне беременности» неоспорима. Число пациенток в последние годы увеличивается за счет повышения возраста беременных, увеличения числа процедур ЭКО.*
Описание: *В статье приведено наблюдение за пациенткой 24 лет на момент постановки диагноза, период наблюдения составил 6 лет за женщиной и ребенком. Пациентка на фоне беременности получала курсы полихимиотерапии с последующими родоразрешением, продолжением лекарственной терапии с включением курсов химиотерапии и таргетной терапии, хирургическим лечением. Пациентке с наличием мутации в гене BRCA1 в связи с носительством мутации выполнена профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией, таким образом, выполнено двустороннее хирургическое вмешательство с реконструкцией молочных желез, что является методом хирургической реабилитации.*
Заключение: *Обязательным методом диагностики при беременности является ультразвуковое исследование молочных желез, при наличии узлового образования в молочной железе необходима морфологическая верификация любого образования.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, беременность, подкожные мастэктомии, профилактическая подкожная мастэктомия, комбинированное лечение.*

Вклад авторов: Рассказова Е.А. – написание текста, поиск литературных источников; Зикиряходжаев А.Д. – написание текста, анализ материала; Каприн А.Д. – редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.
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: Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Лечение рака молочной железы на фоне беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 174-178
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.174-178

E.A. RASSKAZOVA[1], A.D. ZIKIRYAKHODZHAEV[1], A.D. KAPRIN[1,2]

TREATMENT FOR BREAST CANCER DURING PREGNANCY

[1]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Background: *The relevance of treating patients diagnosed with breast cancer during pregnancy is indisputable. In recent years, the number of patients has become larger due to increases in the age of pregnant women and in the number of IVF procedures.*
Case report: *The paper describes an observation of a 24-year-old patient at diagnosis; the follow-up of the patient and her child lasted 6 years. The patient received combination chemotherapy cycles during pregnancy, which were followed by delivery, continuation of drug therapy involving chemotherapy and targeted therapy cycles and by surgical treatment. The patient having a VRCA1 gene mutation underwent preventive subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction for mutation carriage; thus, bilateral breast reconstruction surgery that is a method of surgical rehabilitation was performed.*
Conclusion: *An ultrasound study of the breasts is a mandatory diagnostic technique during pregnancy; if any breast nodule is present, its morphological verification is needed.*

Keywords: *breast cancer, pregnancy, subcutaneous mastectomy, preventive subcutaneous mastectomy, combination treatment.*

Authors' contributions: Rasskazova E.A. – writing the text; search for literary sources; A.D. Zikiryakhodzhaev A.D. – writing the text; material analysis; A.D. Kaprin A.D. – editing the article.
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: Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Kaprin A.D. Treatment for breast cancer during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 174-178 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.174-178

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных образований у женщин, как в мире, так и в России.

За последние десятилетия в связи с улучшением диагностических методов отмечен рост числа начальных стадий РМЖ, а также выявления cancer *in situ*, и, как следствие, растет число органосохраняющих операций на молочной железе, что является методом хирургической реабилитации пациенток.

Средний возраст выявления РМЖ у женщин составляет 50 лет, в последние годы наметилась устойчивая тенденция к увеличению числа молодых пациенток до 40 лет и количество пациенток данной возрастной группы по отношению к общему числу пациенткок с РМЖ возросло с 6 до 16% [1].

РМЖ на фоне беременности выявляют реже по сравнению с раком шейки матки и по частоте выявления РМЖ занимает второе место. На 1500–4000 беременностей выявляют один случай РМЖ, при этом средний срок гестации, на котором диагностируют заболевание, – 21 неделя [2].

Международный термин PABC: Pregnancy associated breast cancer («Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с беременностью» – РМЖСБ). РМЖСБ включает три ситуации: 1) рак диагностируют на фоне беременности, 2) рак диагностируют на фоне лактации и 3) рак диагностируют в течение одного года после завершения беременности.

Универсальной онкологической точки зрения по поводу тактики ведения пациенток с РМЖ на фоне беременности на сегодняшний день не существует, так как каждый случай индивидуален, в зависимости от стадии заболевания, срока гестации, локализации процесса, гистологических характеристик опухоли, решении пациентки о продолжении беременности. Так как время наступления беременностей и родов увеличивается у женщин в возрастной группе 35 лет и старше, то и рост выявления РМЖ на фоне беременности очевиден [6].

При сохранении беременности в III триместре возможны ранние преждевременные роды, а именно с 34-й недели.

Влияние беременности на течение и прогноз РМЖ не доказано. Несомненно, диагностика РМЖ у беременных имеет особенности, по этой причине высока вероятность ошибок, и, как следствие, выявляют местно-распространенные формы РМЖ. Также существует зависимость лечения от триместра беременности, в котором выявлена опухоль молочной железы.

Хирургическое лечение РМЖ при беременности не противопоказано и не зависит от триместра беременности; объем хирургического вмешательства зависит от стадии, локализации опухолевого узла и соотношения размера опухоли к размеру молочной железы. В I триместре беременности лекарственную терапию не проводят, так как практически все препараты проникают через плаценту и оказывают токсическое влияние на плод. По данным литературы, во II–III триместрах беременности цитостатические препараты не увеличивают частоту развития пороков у плода. Доказано, что препараты таксанового ряда во II–III триместрах беременности не влияют на риск патологии развития плода.

В случае HER2 положительного молекулярного типа опухолевого узла назначение трастузумаба приводит к маловодию и, как следствие, вызывает осложнения у плода, поэтому при беременности не назначают таргетные препараты. После родов целесообразно прекращение лактации особенно при продолжении курсов полихимиотерапии или гормонотерапии [2].

Лучевая терапия и гормонотерапия на фоне беременности не возможны из-за риска развития осложнений у плода.

Клиническое наблюдение

В МНИОИ им. П.А. Герцена обратилась пациентка З., 24 лет, диагноз: фиброаденома левой молочной железы (цитологическое исследование узлового образования левой молочной железы №2414/15 – фиброаденома). Данное исследование было выполнено по месту жительства, из обследований проведено УЗИ молочных желез, где описано ровное образование размером 15 мм, края образования четкие, локализация узла – верхне-внутренний квадрант, заключение УЗИ: фиброаденома левой молочной железы.

К ошибке можно отнести проведение только цитологического исследования образования молочной железы, в данном случае необходимо было выполнить гистологическое исследование опухолевого узла, но положительный момент в том, что пациентка была направлена на ультразвуковое исследование молочных желез, несмотря на моло-

дой возраст, и что в итоге была выполнена секторальная резекция, которая позволила диагностировать онкологическое заболевание.

Пациентке в МНИОИ им. П.А. Герцена 15.05.2015 г. выполнена секторальная резекция левой молочной железы под местной анестезией, осложнений не было. Пациентка беременна (26 недель).

При плановом гистологическом исследовании Э 93533-36 узел 1,5×1 см. Микро-инвазивный рак без признаков специфичности солидного строения, 2-й степени злокачественности, опухолевый рост по краю резекции.

ИГХ –РЭ 0, РП 0, HER2 2+, Ki-67 15%, FISH-амплификация обнаружена – нелюминальный HER2 позитивный тип.

С учетом молодого возраста, неблагоприятного молекулярно-биологического типа опухоли на онкологическом консилиуме принято решение о проведении курсов полихимиотерапии (ПХТ) во время беременности.

С 15 июня 2015 г. проведено 2 курса ПХТ по схеме АС, лечение пациентка перенесла удовлетворительно, токсических и гематологических реакций не выявлено. Рекомендовано плановое кесарево сечение, которое выполнено 22.07.2015 г. на 36-й неделе, ребенок в анамнезе у пациентки второй, родилась доношенная девочка. Лактация медикаментозно остановлена.

Далее пациентке продолжены 2 курса химиотерапии по схеме АС и 4 курса ТН до 23.11.2015 г. с последующим продолжением таргетной терапии до года.

У пациентки, по данным генетического исследования крови, выявлена мутация в гене *BRCA1*, в связи с этим хирургическое лечение решено выполнить двустороннее, с профилактической подкожной мастэктомией справа с одномоментной реконструкцией молочной железы – на рисунке 1 пациентка до операции.

26.01.2016 г. выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной подкожной мастэктомии слева с реконструкцией эндопротезом (425 см^3) и сетчатым имплантатом (parietex), профилактическая подкожная мастэктомия справа с реконструкцией эндопротезом (425 см^3) и сетчатым имплантатом (parietex).

На рисунке 2 пациентка через 2 недели после хирургического лечения, косметический результат хороший, молочные железы симметричные.

Гистологическое исследование послеоперационного материала АА 83830-58: 1) правая молочная железа 13×10×3 см, 2) левая молочная железа 15×12×3 см с клетчаткой и 14 лимфоузлами.

Микро – 1,2 в ткани левой и правой молочных желез фиброзно-кистозные изменения, опухолевого роста нет. В 14 лимфоузлах без метастазов.

После операции с учетом данных послеоперационного гистологического исследования рекомендована таргетная терапия до года.

В позднем послеоперационном периоде, через 4 месяца, выявлена протрузия импланта левой молочной железы, далее удаление импланта, повторная реконструкция левой молочной железы экспандером, замена экспандера на имплант, ротация импланта и реоперация реконструированной левой молочной железы из-за ротации импланта. Все этапы хирургических вмешательств выполнены с 2016 по 2021 гг. На рисунке 3 вид пациентки после хирургических вмешательств на левой молочной

Рис.1. Пациентка до хирургического лечения (а – справа; б – прямая проекция; в – слева)

Рис. 2. Вид пациентки после радикальной подкожной мастэктомии слева и профилактической подкожной мастэктомии справа (а – справа; б – прямая проекция; в – слева)

Рис. 3. Вид пациентки после двусторонней реконструкции молочных желез после радикальной подкожной мастэктомии слева и профилактической подкожной мастэктомии справа (05.2021) (а – справа; б – прямая проекция; в – слева)

железе, симметрия сохранена, эстетический результат хороший.

В настоящее время дочери 6 лет, отклонений в развитии не выявлено, девочка посещает детский сад, здорова.

При контрольном обследовании в июле 2021 г. пациентка находится в ремиссии, данных за прогрессирование РМЖ не выявлено.

Обсуждение

РМЖ у беременных имеет одинаковый прогноз при сравнении с небеременными молодыми женщинами, а сам прогноз зависит от стадии, молекулярно-биологического типа опухолевого узла, морфологических данных. Часто у беременных пациенток с диагнозом РМЖ преобладают нелюминальные типы опухоли (ЭР-/ПР-), на которые гормональные изменения в организме беременной женщины не влияют.

Выявление РМЖ в I триместре представляет дилемму для онколога. Если пациентка настаивает на сохранении молочной железы, лечение может представлять опасность как для эмбриона, так и для матери, поскольку включает обязательно лучевую терапию.

Если необходимый компонент лечения предполагает проведение химиотерапии, то это возможно во II–III триместрах. Наиболее часто применяют циклофосфамид и доксорубицин с 5-фторурацилом [3].

В работе Волочаевой М.В. (2014) показано, что новорожденные дети, которые родились у матерей, получавших курсы ПХТ во время беременности при РМЖ, практически не отличаются от группы сравнения, и наличие патологии новорожденных связана с досрочным родоразрешением, морфофункциональной незрелостью и недоношенностью, а не с проведением противоопухолевой терапии у беременных в анамнезе [4].

Надо признать, что в последние годы парадигма от прерывания беременности при РМЖ сменилась на возможности лечения во время беременности в случае желания пациентки сохранить беременность и возможность рождения здорового ребенка [5, 6], который прошел совместный путь противоопухолевого лечения матери, при этом необходимо дальнейшее наблюдение за данной группой детей.

Так же актуальным является вопрос о планировании беременности после лечения РМЖ, а именно, через какой период времени это возможно, какая беременность предпочтительна – самостоятельная или с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, криоконсервация яичниковой ткани, яйцеклеток), необходимость суррогатного материнства. Данные вопросы необходимо решать онкологам и гинекологам совместно.

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 24 лет, у которой во время беременности, по данным ультразвукового исследования, было диагностировано образование в молочной железе и выполнена пункция узлового образования. Следует отметить, что при наличии узловых образований в молочной железе на фоне беременности необходимо выполнять биопсию с гистологическим исследованием. Пациентка направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена для хирургического лечения, по результатам которого при плановом гистологическом исследовании диагностирован рак молочной железы нелюминальный HER2 позитивный, с последующими курсами ПХТ, выполненными во время беременности, с последующим родами, продолжением хирургического лечения, таргетной терапией до 1 года. Обязательным является исследование крови на наличие мутаций у пациенток молодого возраста с РМЖ, несмотря на отсутствие отягощенного онкологического анамнеза, а также при всех биологических типах опухолевого узла, что и было выполнено у данной пациентки. Выявлена мутация гена *BRCA1*, которая изменила хирургическую тактику лечения, была проведена подкожная радикальная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией, а также профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией, что безусловно, является хирургическим методом профилактики РМЖ.

Пациентка реабилитирована проведенными реконструкциями молочных желез эндопротезами. Период наблюдения за пациенткой и ребенком более 6 лет, и мама, и дочь здоровы, проводится дальнейшее наблюдение.

Заключение

Данным клиническим наблюдением мы хотим обратить внимание на наличие онкологической

настороженности среди гинекологов, врачей женских консультаций, терапевтов и проведение у молодых пациенток на фоне беременности обязательного ультразвукового исследования молочных желез, а также рекомендовать УЗИ и после родов при наличии лактации для ранней диагностики узловых образований молочных желез и морфологической верификации методом трепан-биопсии.

Литература/References

1. *Параконная А.А.* Рак молочной железы и беременность. В кн.: Параконная А.А., ред. Рак и репродукция. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов; 2011: 40-5. [Parokonnaya A.A. Breast cancer and pregnancy. Cancer and reproduction. M.; 2011: 40-5. (in Russian)].
2. *Снежко О.А.* Рак молочной железы и беременность. Главный врач Юга России. 2018; 4: 49-51. [Snezhko O.A. Breast cancer and pregnancy. Chief Physician of the South of Russia. 2018; 4: 49-51. (in Russian)].
3. *Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., Криворотько П.В., Донских Р.В., Табагуа Т.Т, Гречухина И.А., Джукаева Ц.С.* Диагностика и лечение рака молочной железы, развившегося на фоне беременности. Вопросы онкологии. 2011; 57(5): 584-91. [Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Topuzov E.E., Krivorotko P.V., Donskikh R.V., Tabagua T.T, Grechukhina I.A., Dzhukaeva Sc.S. Diagnosis and treatment of breast cancer that developed on the background of pregnancy. Questions of Oncology. 2011; 57(5): 584-91. (in Russian)].
4. *Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В.* Здоровье детей, рожденных женщинами с раком молочной железы, связанным с беременностью. Акушерство и гинекология. 2014; 7: 33-7. [Volochaeva M.V., Shmakov R.G., Zubkov V.V. Health of children born to women with breast cancer associated with pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2014; 7: 33-7. (in Russian)].
5. *Тер-Ованесов М.Д., Шаль Е.П., Кукош М.Ю., Оганисян А.Н.* Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: диагностика, лечение, прогноз. Медицинский алфавит. 2018; 29: 10-6. [Ter-Ovanesov M.D., Shal E.P., Kukosh M.Yu., Oganisyan A.N. Breast cancer associated with pregnancy: diagnosis, treatment, prognosis. Medical Alphabet. 2018; 29: 10-6. (in Russian)].
6. *Azim H.A. Jr., Santoro L., Russell-Edu W., Pentheroudakis G., Pavlidis N., Peccatori F.A.* Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analyses of 30 studies. Cancer Treat. Rev. 2012; 38(7): 834-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004.

Поступила 02.07.2021
Принята в печать 02.08.2021
Received 02.07.2021
Accepted 02.08.2021

Сведения об авторах:
Рассказова Елена Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, +7(910)423-91-35, rasskaz2@yndex.ru, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
Зикиряходжаев Азизжон Дилшодович, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, +7(495)945-88-50, azizz@mail.ru, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, заслуженный врач Российской Федерации, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России; директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета, РУДН; главный внештатный онколог Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Information about authors:
Elena A. Rasskazova, PhD, Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, rasskaz2@yandex.ru, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky passage, 3.
Aziz D. Zikiryakhodzhayev, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, azizz@mail.ru, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky passage, 3.
Andrey D. Kaprin, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Academician of RAE, Honored Doctor of the Russian Federation, CEO, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the Course of Oncourology, Faculty of Medicine, RUDN University; Chief freelance oncologist of the Ministry of Health of Russia, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky passage, 3.

Е.Е. ВОРОПАЕВА[1,2], Л.С. ИЩЕНКО[1,2], С.А. МИХАЙЛОВА[1,2],
Д.И. АЛЕКСАНДРОВ[2], Ю.В. ХАЙДУКОВА[2], Э.А. КАЗАЧКОВА[1], Е.Л. КАЗАЧКОВ[1]

БЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ С ТОТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ОСТРЫМ МИОКАРДИТОМ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

[1]ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия
[2]ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2», Челябинск, Россия

Актуальность: *Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у беременных протекает в различных формах –от бессимптомных до крайне тяжелых с развитием полиорганной недостаточности и сепсиса. Инфицирование SARS-CoV-2 на клеточном уровне осуществляется посредством связи вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), присутствие которых в миокарде и эндотелиальных клетках сосудов объясняет механизм возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений НКИ. Развитие последних продемонстрировано в немногочисленных исследованиях, а благоприятные исходы для матери и плода при тотальном поражении легких и остром коронарном синдроме не нашли отражения в литературных источниках.*

Описание: *Представлены описание и анализ благоприятного исхода крайне тяжелого течения НКИ COVID-19 у беременной женщины с тотальным поражением легких, развитием острого миокардита и инфаркта миокарда в послеродовом периоде.*

Заключение: *Своевременная маршрутизация беременной женщины с крайне тяжелым течением НКИ COVID-19 в акушерский стационар инфекционного госпиталя для пациентов с НКИ COVID-19 с целью оказания специализированной медицинской помощи с применением мультидисциплинарного подхода, учет возможных кардиологических осложнений при данной патологии, их своевременная диагностика и коррекция позволили эффективно предупредить неблагоприятный исход для матери и плода.*

Ключевые слова: *COVID-19, новая коронавирусная инфекция, беременность, тотальное поражение легких, коагулопатия, острый миокардит, инфаркт миокарда.*

Вклад авторов: Воропаева Е.Е., Михайлова С.А., Александров Д.И., Хайдукова Ю.В. – сбор и обработка материала; Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С. – анализ полученных данных, написание статьи; Казачков Е.Л. – обзор публикаций по теме статьи, Казачкова Э.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Публикация 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: Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Михайлова С.А., Александров Д.И., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 179-186
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186

E.E. VOROPAEVA[1,2], L.S. ISHCHENKO[1,2], S.A. MIKHAILOVA[1,2], D.I. ALEKSANDROV[2],
YU.V. KHAIDUKOVA[2], E.A. KAZACHKOVA[1], E.L. KAZACHKOV[1]

FAVORABLE OUTCOME OF THE EXTREMELY SEVERE COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 DURING PREGNANCY IN THE PRESENCE OF OVERALL LUNG DAMAGE, ACUTE MYOCARDITIS, AND MYOCARDIAL INFARCTION

[1]South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia
[2]Regional Clinical Hospital No. 2, Chelyabinsk, Russia

Background: *The new coronavirus infection (NCI) COVID-19 in pregnant women occurs in various types from asymptomatic to extremely severe ones with the development of multiple organ failure and sepsis. SARS-CoV-2 infection occurs at the cellular level through viral binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, the presence of which in the myocardium and vascular endothelial cells explains the mechanism of severe cardiovascular complications of NCI. The development of the latter has been demonstrated in few studies, whereas*

favorable outcomes for the mother and fetus in the presence of overall lung damage and acute coronary syndrome have not been reflected in the literature.

Case report: *The article describes and analyzes the favorable outcome of extremely severe NCI Covid-19 in a pregnant woman with overall lung damage, the development of acute myocarditis and myocardial infarction in the postpartum period.*

Conclusion: *The timely referral of a pregnant woman with extremely severe NCI COVID-19 to the obstetric hospital of an infectious diseases hospital for patients with NCI COVID-19 for specialized medical care using a multidisciplinary approach, as well as the consideration of possible cardiac complications in this disease, their timely diagnosis and correction made it possible to effectively prevent an unfavorable outcome for the mother and fetus.*

Keywords: *COVID-19, new coronavirus infection, pregnancy, overall lung damage, coagulopathy, acute myocarditis, myocardial infarction.*

Authors' contributions: Voropaeva E.E., Mikhailova S.A., Aleksandrov D.I., Khaidukova Yu.V. – material collection and processing; Voropaeva E.E., Ishchenko L.S. – analysis of the findings; writing the article; Kazachkov E.L. – review of publications on the topic of the article; Kazachkova E.A. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The publication 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: Voropaeva E.E., Ishchenko L.S., Mikhailova S.A., Aleksandrov D.I., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 179-186 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызванная штаммом вируса SARS-CoV-2 (COVID-19), протекает у женщин в период беременности в различных формах – от бессимптомных до крайне тяжелых с развитием двусторонней пневмонии, полиорганной недостаточности и сепсиса [1–7]. По данным метаанализа M. Jafari (2021), у беременных отмечена более высокая частота летальных исходов по сравнению с небеременными (11,3% (9,6–13,3) против 6,4% (4,4–8,5)) [8].

SARS-CoV-2 инфицирует клетку, связываясь с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), экспрессия которых выявлена в легочной ткани, почках, эндотелии сосудов, миокарде, эпителии кишечника [9]. Присутствие рецепторов АПФ2 в миокарде и эндотелиальных клетках сосудов объясняет механизм возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений НКИ. Развитие последних продемонстрировано в немногочисленных исследованиях [10–13], а благоприятные исходы для матери и плода при тотальном поражении легких и остром коронарном синдроме не нашли отражения в данных литературы.

Представляем клиническое наблюдение благоприятного исхода крайне тяжелого течения НКИ COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, развитием острого миокардита и инфаркта миокарда в послеродовом периоде.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ю., 38 лет, жительница Магнитогорска, индивидуальный предприниматель. В соматическом анамнезе отмечены редкие простудные заболевания в течение жизни, синдром дисплазии соединительной ткани (пролапс митрального клапана (ПМК), варикозное расширение вен нижних конечностей). Гинекологические заболевания отрицает. Репродуктивная функция не нарушена. 1 самопроизвольный выкидыш в сроке 6 недель (2004), своевременные роды через естественные родовые пути (2005, 2008), своевременные оперативные роды (2017) по поводу ПМК 2 степени с регургитацией 3 степени. Диспансерный учет в женской консультации в связи с настоящей беременностью с 12 недель. С 22 недель принимает препараты железа по поводу анемии беременных легкой степени.

Заболела 11.12.2020 г., когда повысилась температура тела до 38°С, появилась общая слабость, сухой кашель, была осмотрена терапевтом, но назначенное им лечение не получала. Самостоятельно проводила фитотерапию. С 19.12.2020 г. отметила резкое ухудшение общего состояния, выраженную одышку в покое, лихорадку до 39°С, аускультативно определялись дистанционные хрипы в легких. Госпитализирована в инфекционное отделение Магнитогорска 20.12.2020 г. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких диагностирована двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония (высокая вероятность вирусной COVID-19 этиологии, КТ-4 – 95% поражения легких). Вертолетом медицины катастроф на 10-е сутки от начала заболевания 20.12.2020 г. в 21.40 доставлена в родильный дом ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2». ОКБ № 2 перепрофилирована 03.04.2020 г. в инфекционный госпиталь по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с НКИ COVID-19, а также их новорожденным на территории Челябинска и Челябинской области. При поступлении госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Жалобы на выраженную одышку в покое, боли в грудной клетке, малопродуктивный кашель. Состояние тяжелое, в сознании, по

шкале Глазго 15 баллов, NEWS 10 баллов, SOFA 3 балла. Рост 164 см, вес 68,7 кг, индекс массы тела 25,5. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые, бледные, теплые. Температура тела 36,3°С. Одышка до 30 дыханий в минуту, SpO_2 91% при респираторной поддержке транспортным аппаратом CPAP. Продолжена неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в режиме CPAP PEEP 12 мм вод. ст., FiO_2 50%, достигнуты частота дыханий 24–25 в минуту, SpO_2 94–95%, индекс оксигенации (ИО) – 215. При аускультации легких дыхание ослаблено во всех отделах. Гемодинамика стабильная, без поддержки вазопрессорами, частота сердечных сокращений (ЧСС) до 120 ударов в минуту. Диурез 40 мл/час, моча по постоянному катетеру, светлая. Живот увеличен за счет беременной матки, безболезненный во всех отделах. Матка в нормальном тонусе. Положение плода косое. Шевеления плода активные. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 128–136 ударов в минуту. Околоплодные воды целы. Обследована, проконсультирована смежными специалистами согласно действующим на описываемый момент методическим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при НКИ COVID-19 (версия 2)» [14]. При лабораторном обследовании выявлены анемия легкой степени (гемоглобин 99 г/л, эритроциты $2{,}97\times10^{12}$/л, гематокрит 26%), палочкоядерный сдвиг до 19%, выраженная лимфопения до 2%, ускорение СОЭ до 63 мм/ч; уровни лейкоцитов, тромбоцитов, печеночных трансаминаз, глюкозы, креатинина, ферритина, фибриногена, АЧТВ, ПТИ, МНО, прокальцитонина в пределах нормы; С-реактивный белок (СРБ) 35 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 851 Е/л, D-димер 6500 нг/мл, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) 24 мг/%, хагеманзависимый фибринолиз > 20 мин, лактат 6,6 ммоль/л, общий билирубин 30,5 мкмоль/л. По данным электрокардиографии (ЭКГ), ритм синусовый с ЧСС 110 ударов в минуту, интервал QT 342 с. При ультразвуковом исследовании плод соответствует 28 неделям беременности, единственная артерия пуповины, полное предлежание плаценты. При допплерометрическом исследовании гемодинамики в системе мать-плацента-плод – нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) II степени. Начата комплексная интенсивная терапия НКИ в соответствии с методическим рекомендациям [14] с учетом противопоказаний к применению во время беременности ряда препаратов и методов: НИВЛ (CPAP PEEP 12 мм вод. ст., FiO_2 45%), позиционная терапия (латеропозиция), антибактериальная (имипенем/циластатин 500/500, внутривенно, капельно (в/в, кап) по 1 г 4 раза в сутки (раз/сут)), противовирусная (интерферон альфа-2b, 10000 МЕ/мл, эндоназально, 3 капли в каждый носовой ход 5 раз/сут), гепаринотерапия (надропарин натрия 0,4 мл подкожно (п/к) 2 раза/сут), муколитики (ацетилцистеин, в/в, кап 300 мг 2 раза/сут), глюкокортикостероиды (гидрокортизон, в/в, кап 1000 мг). Лечение плацентарной недостаточности включало респираторную поддержку матери, антианемическую и гепаринотерапию. Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного не проводилась в связи с введением высоких доз гидрокортизона в соответствии со схемой лечения НКИ COVID-19.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки остается тяжелым. Жалобы сохраняются, дополнительно отмечает общую слабость. Сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована. По шкале Глазго 15 баллов. Температура тела 36,2°С. ЧД 24 в минуту с SpO_2 95% на НИВЛ (CPAP PEEP 12 мм вод. ст., FiO_2 45%), со снижением SpO_2 до 84% на потоке кислорода 14 л/мин, а при дыхании атмосферным воздухом – снижение SpO_2 до 70%, ИО в диапазоне 242–224. Гемодинамика стабильная, без вазопрессоров: ЧСС 90–112 ударов в минуту, АД 115/74 мм рт.ст. Диурез 50 мл/ч, моча по постоянному катетеру, светлая. Методом полимеразной цепной реакции идентифицирован антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале (забор материала при поступлении). Сердцебиение плода выслушивается, до 122 ударов в минуту. В общем анализе крови в динамике нарастают лейкоцитоз до $16{,}3\times10^9$/л, палочкоядерный сдвиг до 22%, СОЭ 69 мм/ч, уровень лактата до 9,6 ммоль/л, РФМК 26 мг/%, хагеманзависимый фибринолиз >15 мин, сохраняется лимфопения – 2%, общий билирубин – 29,5 мкмоль/л, ферритин – 89 нг/мл. По данным эхокардиографии, дилатация полостей обоих предсердий и полости левого желудочка сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, регургитация на митральном клапане 3-й степени, на остальных клапанах сердца – 1-й степени, фракция выброса левого желудочка 63%. Систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт.ст. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек –без патологии, дуплексное сканирование вен нижних конечностей – признаков венозного тромбоза не выявлено. При оценке МППК в динамике – признаки декомпенсации, в фазу диастолы в артерии пуповины регистрируется «нулевой» кровоток с элементами реверса. Клинический диагноз: НКИ COVID-19, вирус идентифицирован, крайне тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение, КТ-4 (95% паренхимы легких), PORT 3 класс риска (58 баллов). Легочная гипертензия. Дыхательная недостаточность (ДН) 2 степени. Острый респираторный дистресс-синдром. Беременность 27 недель 5 дней. Анемия легкой степени. ПМК 2 степени с регургитацией 3 степени. Варикозное расширение вен нижних конечностей и наружных половых органов. Полное предлежание плаценты. Рубец на матке после операции кесарева сечения. Дистресс плода. Единственная артерия пуповины.

Мультидисциплинарным консилиумом (акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, пульмонолог, кардиолог, инфекционист) определена тактика ведения пациентки: экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения по жизненным показаниям со стороны плода (декомпенсированная плацентарная недостаточность, дистресс плода) на фоне крайне тяжелого течения НКИ COVID-19 у матери (поражение 95% паренхимы легких, ДН

2 степени) с последующим продолжением лечения в условиях ОРИТ.

21.12.2020 г. под спинномозговой анестезией произведена нижнесрединная лапаротомия, донное кесарево сечение, в целом плодном пузыре вместе с последом извлечен мальчик 1200 г/36 см, в состоянии тяжелой интранатальной асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 3–4 балла. Новорожденному проведены реанимационные мероприятия в полном объеме, на 10-й минуте переоценка по шкале Апгар 5 баллов, эндотрахеально введен сурфактант 240 мг, через 30 минут на искусственной вентиляции легких в транспортном кювезе переведен в ОРИТ новорожденных. После извлечения плода пациентке проведена профилактика послеродового кровотечения карбетоцином 100 мкг/мл – 1,0 в/в, болюсно. Дополнительные гемостатические швы и аргоноплазменная коагуляция в области плацентарной площадки по передней стенке матки в нижнем маточном сегменте. Произведена хирургическая стерилизация по желанию женщины. Общая кровопотеря 1100 мл (гравиметрически). Интраоперационно – в/в введение транексамовой кислоты 1,5 г, трансфузия свежезамороженной плазмы 830 мл.

После родоразрешения терапия НКИ COVID-19 проводилась в соответствии с действующими на описываемый момент временными методическим рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 9 от 26.10.2020 г.) [15] для пациентов вне беременности: респираторная поддержка (с 0-х суток в постоянном режиме НИВЛ (CPAP PEEP 12 мм вод. ст., FiO_2 45%), прон-позиция до 16 часов в сутки, противовирусная терапия (фавипиравир *per os* 1600 мг 2 раза в 0-е сутки, 600 мг 2 раза/сут с 1-х суток), упреждающая противовоспалительная терапия (тоцилизумаб, в/в, капельно, 400 мг, однократно, сразу после родоразрешения) в соответствии с показаниями (значительный объем поражения легочной паренхимы – 95% КТ-4, снижение SpO_2 до 70–84% без проведения НИВЛ, прогрессирующая лихорадка до 39°С на 9-е сутки от начала заболевания [14, 15], антибактериальная терапия (имипенем/циластатин 500/500, в/в, капельно, по 1 г 4 р/сут), противогрибковая терапия (флюконазол, в/в, кап, 400 мг/сут на 2, 5, 8-е сутки), антиковидная патогенредуцированная плазма (трансфузия 2 доз по 230 мл на 1-е и 4-е сутки), высокие дозы глюкокортикостериодов (дексаметазон, в/в, кап, 20 мг/сут с постепенным снижением дозы на 20–25% каждые 1–2 суток в течение 3–4 суток, далее на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены; метилпреднизолон *per os* 16 мг/сут до 3 суток, 12 мг/сут на 3–17-е сутки, далее с постепенным снижением и отменой к 21-м суткам), муколитики (ацетилцистеин, в/в, кап, 300 мг 2 раза/сут до 17-х суток, далее амброксол *per os* 30 мг/таблетка 3 раза/сут), гепарины (надропарин натрия, п/к, 0,4 мл 2 раза/сут, введение возобновлено через 12 часов после операции кесарева сечения). Также проводилась антианемическая терапия (сульфат двухвалентного железа в количестве, эквивалентном 100 мг Fe^{2+} и 60 мг аскорбиновой кислоты *per os* 2 таблетки в сутки), обезболивание (кеторолак, 30 мг/мл, в/м, 1 мл 2 раза/сут), профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта (омепразол *per os* 20 мг/капсула 1 раз/сут с 0-х суток), диуретики (фуросемид, в/в, 10 мг 2 раза/сут на 2-е сутки), высокобелковое питание.

На фоне комплексной интенсивной терапии в послеродовом периоде показатель ИО имел следующую динамику: 0-е сутки – 323, 1–2-е сутки –280–250. На 3-и сутки послеродового периода снижение ИО до 93 при сохраняющемся снижении в динамике на фоне проводимой антианемической терапии уровней эритроцитов ($2{,}57\times10^{12}$/л), гемоглобина (87 г/л) и гематокрита (23,6%) при отсутствии признаков кровотечения. С целью коррекции гемической гипоксии проводилась трансфузия 540 мл одногруппной эритроцитной лейкоредуцированной взвеси. После гемотрансфузии в течение суток ИО 215–347. На 4, 5 и 6-е сутки – трансфузия 20% альбумина по 200 мл ежедневно для коррекции гипоальбуминемии (снижение уровня альбуминов до 22 г/л при снижении уровня общего белка до 52 г/л). С 4-х суток послеродового периода ИО выше 200, с 8-х суток – выше 300.

Оценка динамики клинико-лабораторных показателей после родоразрешения на фоне проводимой терапии свидетельствует о нормальных уровнях тромбоцитов, общего белка, билирубина, печеночных трансаминаз, глюкозы, креатинина и прокальцитонина. Критически высоких уровней СРБ у пациентки в течение всего периода госпитализации не наблюдалось, максимальный – в день поступления 35 мг/л с последующим снижением до 2 мг/л к 13-м суткам послеродового послеоперационного периода. Можно предположить, что концентрация СРБ не повышалась до критических уровней в связи со своевременным проведением упреждающей противовоспалительной терапии тоцилизумабом, что стало возможным после родоразрешения, и введением антиковидной патогенредуцированной плазмы. При этом в клиническом анализе крови в 1–2-е сутки от момента поступления отмечался небольшой лейкоцитоз (с максимальным уровнем $12{,}8\times10^9$/л на 1-е сутки после родоразрешения) со сдвигом формулы влево, высоким уровнем СОЭ.

На 4-е сутки послеродового послеоперационного периода отмечена гипокоагуляция с клиническими проявлениями в виде петехий и экхимозов на коже, длительной кровоточивости из мест инъекций, снижение уровня фибриногена до 0,69 г/л (при этом уровень РФМК 10 мг/%, хагеманзависимый фибринолиз > 15 мин, остальные показатели гемостазиограммы в динамике при ежедневном контроле в пределах нормы), с целью коррекции проведена трансфузия криопреципитата (6 доз – 180 мл).

По данным рентгенографии легких на 4-е и 7-е сутки послеродового периода отмечена отрицательная динамика – появление новых инфильтративных затемнений без четких контуров сливного характера в нижних долях, свидетельствующих о тотальном поражении легких. К лечению добавлен антибиотик фторхинолонового ряда левофлоксацин, в/в, кап, 500 мг/сут, в остальном комплексная терапия продолжена в том же объеме.

На 7-е сутки послеродового периода, при отсутствии кардиальных жалоб, на ЭКГ в динамике –синусовая брадикардия, подъем сегмента ST 1 мм с двухфазным зубцом T в 1, AVL, V1–3, отрицательный зубец T в V 4–6. Одиночные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы. По данным эхокардиоскопии – дилатация обоих предсердий и левого желудочка сердца, регургитация на митральном клапане 3 ст., на остальных клапанах сердца 1 ст., фракция выброса левого желудочка 63% – без существенной динамики с момента поступления. Систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт.ст. При изучении последующих ЭКГ выявлена картина инфаркта миокарда нижне-боковой стенки и верхушки левого желудочка, при этом в сыворотке крови отмечено повышение креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) до 86 Ед/л на фоне отрицательного уровня тропонина, а также повышение уровней ферритина до 199–268 мкг/л и ЛДГ до 996 Е/л.

Проведен мультидисциплинарный консилиум с участием кардиолога, установлен диагноз: Острый очаговый миокардит с развитием коронарного эндартериита на фоне крайне тяжелого течения НКИ COVID-19. Острый неQ-инфаркт миокарда перегородки, верхушки, боковой стенки левого желудочка. Killip 1. Синусовая брадикардия. К лечению добавлены атропин, внутримышечно 0,1% – 0,5 мл 1 раз/сут при ЧСС менее 50 в минуту, ацетилсалициловая кислота *per os* 125 мг/сут, триметазидин *per os* 35 мг 2 раза/сут. Противовирусная терапия с применением фавипиравира прекращена в связи с его потенциально возможным кардиотоксическим эффектом [16]. Продолжена НИВЛ (CPAP PEEP 12 мм вод. ст., FiO_2 45%, с постепенным снижением до 7 мм вод. ст. к 13-м суткам, с 14-х суток CPAP-терапия проводится только в ночное время, днем осуществляется респираторная поддержка высокопоточной инсуффляцией кислорода 30 л в минуту, FiO2 30% SpO_2 до 97–98%), прон-позиция не менее 16 часов в сутки до 24-х суток), антибактериальная терапия (имипенем/циластатин 500/500, в/в, кап, по 1 г 4 раза/сут в течение 12 дней, левофлоксацин отменен на 12-е сутки в связи с аллергической реакцией в виде крапивницы), муколитики (ацетилцистеин в прежнем режиме до 18-х суток включительно, далее амброксол *per os* 30 мг/таблетка 3 р/сут), диуретики (спиронолактон *per os* 10 мг/сут на 9–21-е сутки), антианемическая терапия, низкомолекулярные гепарины, профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта в прежнем режиме, высокобелковое питание, эубиотики.

К 12-м суткам на фоне проводимой комплексной терапии отмечена положительная динамика по данным ЭКГ, за исключением сохраняющейся синусовой брадикардии (45–55 уд/мин), нормализация уровней ферритина и ЛДГ сыворотки крови. Показатели D-димера на протяжении всего периода госпитализации сохранялись высокими (>3000 нг/мл до 20-х суток после родоразрешения), на момент выписки из стационара (44-е сутки) показатель составил 1269 нг/мл. Уровни РФМК и хагеманзависимого фибринолиза нормализовались к 7-м суткам послеродового послеоперационного периода.

На 15-е сутки по МСКТ органов грудной клетки – уменьшение зоны инфильтрации легочной ткани до 80%, отсутствие новых очагов «матового стекла» (КТ-4). Сохраняется брадикардия до 55 ударов в минуту в покое. С 17-х суток пациентка переведена на круглосуточную высокопоточную инсуффляцию кислородом. С 24-х суток SpO_2 на атмосферном воздухе 96–98%, переведена в акушерское отделение. На 44-е сутки лечения маршрутизирована на базу долечивания по месту жительства в Магнитогорск (терапевтическое отделение).

Ребенок экстубирован на 31-е сутки жизни, масса тела 1600 г, маршрутизирован на 2-й этап выхаживания.

При микроскопическом изучении плаценты выявлены морфологические признаки перестройки тканей, характерные для децидуальной васкулопатии. Обнаружены очаги фибриноидных изменений гипертрофированных стенок децидуальных артериол вплоть до некроза. При этом явления ремоделирования спиральных артерий минимальны. Зарегистрированы структурные изменения, характерные для ускоренного созревания ворсин в виде очагов их агглютинации с повышенным представительством синцитиальных узелков на фоне пониженного уровня разветвленных ворсин. В ряде полей зрения зафиксированы мозаично расположенные участки межворсинкового тромбоза с явлениями продуктивного интервиллузита и инфаркта единичных ворсин.

Обсуждение

Крайне тяжелое течение НКИ COVID-19 с развитием тотальной пневмонии и ДН у пациентки, вероятнее всего, обусловлено такими факторами, как поздний репродуктивный возраст, имеющиеся заболевания сердечно-сосудистой системы, анемия беременных, а также длительное амбулаторное лечение без выполнения врачебных рекомендаций.

Преждевременное абдоминальное родоразрешение пациентки на сроке 27 недель 5 дней беременности проведено по сочетанным показаниям: декомпенсированная плацентарная недостаточность, дистресс плода на фоне крайне тяжелого течения НКИ COVID-19 с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-4 (95% паренхимы легких)), ДН 2 степени, острый респираторный дистресс-синдром взрослых (на фоне проводимой регламентированной комплексной интенсивной терапии НКИ). Показания к экстренному кесареву сечению для спасения жизни матери и плода определены в соответствии с актуальными на тот момент времени методическими рекомендациями: прогрессирование дыхательной недостаточности или невозможность устранения гипоксии на фоне ИВЛ, альвеолярный отек легких, рефрактерный септический шок, острая органная недостаточность или дистресс плода [14, 15]. Родоразрешение позволило в дальнейшем использовать весь спектр терапевтических мероприятий НКИ, регламентированных для пациентов вне беременности (ингибиторы интерлейкина-6, ряд антибактериальных и противовирусных препаратов, противопоказанных при беременности, в частности, тоцилизумаб,

фавипиравир, фторхинолоны, высокие дозы глюкокортикостероидов, прон-позицию) и ограничиться НИВЛ в плане респираторной поддержки [15].

Согласно литературным данным, у пациентов с НКИ COVID-19 имеют место изменения показателей системы гемостаза, свидетельствующие о тяжелой коагулопатии, в частности, высокие уровни фибриногена, D-димера и продуктов деградации фибрина. Эти нарушения прямо коррелируют с тяжестью заболевания [17–20]. Наиболее частым маркером COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногенемия [21–23]. Основной причиной повышения содержания фибриногена при НКИ COVID-19 рассматривается системное воспаление [23, 24]. В то же время в представленном случае отмечена гипофибриногенемия. Однако сведения о гипофибриногенемии при НКИ COVID-19 ограничены, частота и причины ее развития не изучены. Но имеющиеся данные свидетельствуют о гипофибриногенемии как крайне неблагоприятном прогностическом факторе относительно повышения риска летального исхода при НКИ COVID-19 [20, 23]. В исследовании А.Ю. Буланова и соавт. выявлена значимая связь снижения уровня фибриногена с тромбоцитопенией, которая в большинстве случаев не переходит за пределы 100×10^9/л, при этом не получено признаков избыточного фибринолиза у пациентов с гипофибриногенемией ни с высоким, ни с нормальным уровнем D-димера [23]. Обсуждается роль поражения печени в развитии гипофибриногенемии в результате прямого воздействия на гепатоциты вируса, гипоксии на фоне НКИ COVID-19, а также прямого токсического влияния применяемых лекарственных средств, в частности, ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба, антибактериальных препаратов [23, 25]. Динамический контроль показателей гемостазиограммы обеспечивает возможность своевременной коррекции выявленных изменений и предотвращения как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов с НКИ COVID-19.

Кардиологические осложнения в представленном наблюдении могут быть связаны с изменениями показателей системы гемостаза [13, 17–19, 26], с общей гипоксией, вызывающей альтерацию кардиомиоцитов и ангиоспазм, с прямым повреждающим действием SARS-CoV-2 на выстилку коронарных артерий [27], с токсическим воздействием на миокард противовирусных средств (фавипиравир) [16, 28].

В связи с имеющимся риском тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у беременных с НКИ COVID-19 [10–13] должен осуществляться динамический контроль данных ЭКГ, при необходимости – эхокардиоскопия, УЗИ вен нижних конечностей. В представленном случае острое повреждение миокарда развилось на 17-е сутки заболевания и на 7-е сутки интенсивной терапии в послеродовом послеоперационном периоде, а остаточные явления в виде стойкой брадикардии купировались лишь на 10-е сутки, после отмены противовирусной терапии.

Описанные структурные изменения плаценты могут быть проявлениями нарушений перфузии крови в ворсинах плаценты, связанных с общей гипоксемией беременной и, вероятно, прямым действием возбудителя НКИ COVID-19 на эндотелий сосудов плаценты [29].

Заключение

Таким образом, благоприятный исход для матери и плода крайне тяжелого течения НКИ COVID-19 у беременной с тотальным поражением легких, развитием острого очагового миокардита и острого инфаркта миокарда в послеродовом периоде стал возможным благодаря своевременной маршрутизации пациентки в акушерский стационар инфекционного госпиталя для пациентов с НКИ COVID-19 Челябинска и Челябинской области, своевременному ее родоразрешению и слаженной командной работе высококвалифицированной мультидисциплинарной бригады в составе акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, пульмонологов, инфекционистов, неонатологов, подготовленного среднего медицинского персонала. Учет риска кардиологических осложнений при НКИ COVID-19 в период беременности, родов, послеродовом периоде и осуществление необходимого спектра обследования (ЭКГ в динамике, эхокардиоскопия, уровень тропонина, КФК МВ сыворотки крови,) позволили своевременно диагностировать и корригировать данный вид осложнений.

Литература/References

1. *Breslin N., Baptiste C., Guamfi-Bannerman C., Miller R., Martinez R., Bernstein K.* et al. Coronavirus disease 19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020; 2(2): 100118. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
2. *Ghi T., di Pasquo E., Mekinian A., Calza L., Frusca T.* Sars-Cov-2 in pregnancy: why is it better than expected? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 252: 476-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.025.
3. *Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Шифман Е.М.* Новая короновирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020; 2: 41-8. [Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Shifman E.M. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova/Annals of Critical Care. 2020; 2: 41-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-41-48.
4. *Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L.* et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. Am. J. Roentgenol. 2020; 215(1): 127-32. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23072.
5. *Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M., Li S., Biswas A.* et al. Coronavirus disease 2019 pandemic and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 222(6): 521-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021.
6. *Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И.* Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 48-54. [Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 2: 48-54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54.

7. *Воропаев Д.Д., Кошкина А.И.* Частота встречаемости различных форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин. В кн.: Материалы международного молодежного форума «Неделя науки – 2020». Ставрополь; 2020: 12-4. [Voropaev D.D., Koshkina A.I. The frequency of occurrence of various forms of new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women. In: Materials of the international youth forum «Science Week-2020». Stavropol'; 2020: 12-4. (in Russian)].
8. *Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S.* et al. Clinical characteristics andoutcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev. Med. Virol. 2021; 31(5): 1-16. https://dx.doi.org/10.1002/rmv.2208.
9. *Li M.Y., Li L., Zhang J., Wang X.-S.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect. Dis. Poverty. 2020; 9(1): 45. https://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x.
10. *Liu K., Fang J.J., Deng J., Liu W., Wang M.-F., Ma J.-P.* et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Clin. Med. J. (Engl). 2020; 133(9): 1025-31. https://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744.
11. *Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D.* et al. Cardiac involvement in a pacient with COVID-19. J.A.M.A. Cardiol. 2020; 5(7): 819-24. https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096.
12. *Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J., Wang F.-X., Wu W.-B., Li J.-X.* et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Infection. 2020; 48(5): 773-7. https://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5.
13. *Канорский С.Г.* COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 28(1): 16-31. [Kanorskii S.G. COVID-19 and the heart: direct and indirect impact. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik/Kuban Scientific Medical Bulletin. 2020; 28(1): 16-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-1-16-31.
14. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции Covid-19». Версия 2 (утвержденная МЗ РФ май 2020). Доступно по: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74089861/ [Methodological recommendations "Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection Covid-19". Version 2 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation May 2020). Available at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74089861/ (in Russian)].
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 9. 26.10.2020. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (Covid-19). Version 9. 26.10.2020. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (in Russian)].
16. Фавипиравир (Favipiravirum). Доступно по: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7093.htm [Favipiravir (Favipiravirum). Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7093.htm (in Russian)].
17. *Еремеева Д.Р., Беженарь В.Ф., Зайнулина М.С., Глоба Ю.С.* Патогенез Covid-19. Роль гепаринов в терапии тяжелых состояний у пациентов с Covid-19. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 25-33. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.25-33. [Eremeeva D.R., Bezhenar V.F., Zainulina M.S., Globa Y.S. Pathogenesis of Covid-19. Role of heparins in the therapy of severe conditions in patients with Covid-19. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 25-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.25-33.
18. *Маркелов М.И., Безнощенко О.С., Иванец Т.Ю., Пырегов А.В., Есаян Р.М., Гаврилова Т.Ю., Кречетова Л.В.* Особенности системы плазменного гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 138-44. [Markelov M.I., Beznoshchen o O.S., Ivanets T.Yu., Pyregov A.V., Esayan R.M., Gavrilova T.Yu. et al. Plasma hemostatic system in patients with the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 138-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.138-144.
19. *Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V.* et al. Hypercoagulability of Covid-19 pacients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parametres of hemostasis. J. Thromb. Haemost. 2020; 18(7): 1738-42. https://dx.doi.org/10.1111/jth.14850.
20. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z.* et al. Clinical course and risk factors for mor- tality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a ret- rospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054-62. https://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(20)30566–3.
21. *Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Hemost. 2020; 18(4): 844-7. https://dx.doi.org/10.1111/jth 14768.
22. *Huan H., Lan Y., Liu R., Liu F., Wu K.-L., Li J.* et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-Cov2 infection. Clin. Chem. Lab. Med. 2020; 58(7): 1116-20. https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0188.
23. *Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Феклистов А.Ю., Работинский С.Е., Катрыш С.А.* Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2020; 4: 42-7. [Bulanov A.Yu., Simarova I.B., Bulanova E.L., Siniavkin D.O., Feklistov A.Yu., Rabotinsky S.E. et al. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen level. Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova/Annals of Critical Care. 2020; 4: 42-7. (in Russian)].
24. *Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M.* et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J. Thromb. Haemost. 2020; 18(7): 1747-51. https://dx.doi.org/10.1111/jth.14854.
25. *Работинский С.Е., Буланова Е.Л.* Патогенетические механизмы развития гипофибриногенемии при COVID-19. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021; 1: 26-30. [Rabotinskiy S.E., Bulanova E.L. Pathogenetic mechanisms of hypofibrinogenemia in COVID-19. Tromboz, gemostaz i reologiya/Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2021; 1: 26-30. (in Russian)].
26. *Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J., Rasekhi R.T., Bozorgnia B., Amanullah A.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. Life Sci. 2020; 253: 117723. https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723.
27. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf [Guidelines for the diagnosis and treatment of Circulatory diseases (CCS) in the context of the COVID-19 pandemic. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf (in Russian)]
28. *Галиуллина Ф.Ф., Максумова Н.В.* Роль электрокардиографии в ведении пациентов с Covid-19, наблюдения из практики. Дневник Казанской медицинской школы. 2020; 4: 15-9. [Galiullina F.F., Maksumova N.V. The role of electrocardiography in the management of patients with Covid-19, observation from practice. Dnevnik Kazanskoi meditsinskoi shkoly/The Diary of the Kazan Medical School. 2020; 4: 15-9. (in Russian)].
29. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н.* Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 44-52. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 44-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52.

Поступила 27.04.2021
Принята в печать 18.06.2021
Received 27.04.2021
Accepted 18.06.2021

Сведения об авторах:
Воропаева Екатерина Евгеньевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ЮУГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия, +7(351)217-70-42, katya_voropaeva@mail.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Ищенко Людмила Станиславовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(351)741-22-83, +7(919)352-91-14, lyudalyn@mail.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Михайлова Светлана Александровна, д.м.н., главный врач, Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия; профессор кафедры факультетской хирургии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(902)867-65-88, samih@bk.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, д. 18.
Александров Демьян Игоревич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2, Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия, +7(351)217-70-42, dema_alex@mail.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, д. 18.
Хайдукова Юлия Владимировна, заведующий 2-м акушерским отделением, Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия, +7(351)217-70-42, jumi.06@mail.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, д. 18.
Казачкова Элла Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(912)478-62-90, doctorkel@narod.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Казачков Евгений Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ЮУГМУ Минздрава России, +7(351)232-01-45, doctorkel@narod.ru, 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Автор, ответственный за переписку: Людмила Станиславовна Ищенко, lyudalyn@mail.ru

Authors' information:
Ekaterina E. Voropaeva, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Regional Clinical Hospital No. 2, +7(351)217-70-42, katya_voropaeva@mail.ru, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Lyudmila S. Ishchenko, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(351)741-22-83, +7(919)352-91-14, lyudalyn@mail.ru, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Svetlana A. Mikhailova, Dr. Med. Sci., Chief Physician of the Regional Clinical Hospital No. 2; Professor of the Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(902)867-65-88, samih@bk.ru, 18 Gagarina str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Demyan I. Alexandrov, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 2, Regional Clinical Hospital No. 2, +7(351)217-70-42, dema_alex@mail.ru, 18 Gagarina str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Yulia V. Khaydukova, Head of the 2nd Obstetric Department, Regional Clinical Hospital No. 2, +7(351)217-70-42, jumi.06@mail.ru, 18 Gagarina str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Ella A. Kazachkova, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(912)478-62-90, doctorkel@narod.ru, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Evgeny L. Kazachkov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(351)232-01-45, doctorkel@narod.ru, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia.
Corresponding author: Lyudmila S. Ishchenko, lyudalyn@mail.ru

Н.А. ИВАНОВА[1], Т.А. КОЛОСОВА[2], М.А. ЛЯШЕНКО[2]

БЕССИМПТОМНЫЙ ПЕРЕКРУТ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия
[2]ГБУЗ «Родильный дом им. К.А. Гуткина», Петрозаводск, Россия

Актуальность: *Перекрутом матки называют ее вращение по вертикальной оси более чем на 45 градусов. Эта патология встречается крайне редко. Для большинства акушеров такая ситуация встречается один раз в жизни. Перекрут матки является потенциально опасной акушерской ситуацией. Основными факторами, предрасполагающими к перекруту матки, являются лейомиома матки, пороки развития матки, неправильные положения плода, многоводие, многоплодная беременность, кесарево сечение в анамнезе, однако в 16–30% случаев любая известная причина отсутствует. Клинические проявления при перекруте матки неспецифичны и вариабельны. Нередко имеется клиника острого живота, при которой проводится дифференциальный диагноз с преждевременной отслойкой плаценты, разрывом матки по рубцу, перекрутом образований придатков матки, острым аппендицитом, перитонитом. Однако в 11% случаев описан бессимптомный перекрут матки. В отечественной литературе мы не нашли публикаций, касающихся данной проблемы.*

Описание: *Представляем клиническое наблюдение бессимптомного перекрута матки с благоприятным исходом для матери и плода. Повторнородящая 29 лет была родоразрешена путем операции кесарева сечения при сроке 34 недели 5 дней по сочетанным показаниям. После проведенной гистеротомии обращала на себя внимание большая толщина стенки матки (3–4 см), края разведены с трудом и с техническими трудностями за головку с помощью чашечки вакуум-экстрактора "Kiwi" после дополнительного разреза по центру вверх извлечена живая недоношенная девочка весом 2280 г, ростом 46 см с оценкой по Апгар 7/8 баллов. Матка выведена в рану и обнаружен ее перекрут в области нижнего сегмента на 180 градусов вправо. Произведена деротация матки. Обнаружено, что произведена гистеротомия по задней стенке матки. Общая кровопотеря составила 750 мл. Послеоперационный период протекал без особенностей.*

Заключение: *Перекрут матки является чрезвычайно редким осложнением беременности. Он может происходить при отсутствии известных факторов риска и протекать бессимптомно. Следует помнить, что при любой операции кесарева сечения необходимо тщательно оценивать анатомические ориентиры, чтобы избежать ранения крупных сосудов, мочеточников и мочевого пузыря.*

Ключевые слова: *перекрут матки, вращение матки, осложнения беременности, дистоция, задняя гистеротомия, кесарево сечение*

Вклад авторов: Иванова Н.А. – обработка данных, написание текста; Колосова Т.А., Ляшенко М.А. – проведение хирургической операции, стационарное ведение пациентки, сбор данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии любой финансовой и спонсорской поддержки при подготовке данной рукописи.
Согласие пациента 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: Иванова Н.А., Колосова Т.А., Ляшенко М.А. Бессимптомный перекрут матки при беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 187-190
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.187-190

N.A. IVANOVA[1], T.A. KOLOSOVA[2], M.A. LYASHENKO[2]

ASYMPTOMATIC UTERINE TORSION DURING PREGNANCY

[1]Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
[2]K.A. Gutkin Maternity Hospital, Petrozavodsk, Russia

Background: *Torsion of the uterus is defined as its rotation of more than 45° along its vertical axis. This pathology is extremely rare. Most obstetricians are faced with this situation once in a lifetime. Uterine torsion is a potentially dangerous obstetric situation. The main factors predisposing to uterine torsion are uterine leiomyoma or malformations, abnormal fetal positions, polyhydramnios, multiple pregnancies, cesarean section history, but any known cause is absent in 16–30% of cases. The clinical manifestations of uterine torsion are nonspecific and variable. There are often clinical presentations of an acute abdomen, in which a differential diagnosis is made in the presence of premature placental abruption, uterine scar rupture, torsion of the uterine appendages, acute*

appendicitis, and peritonitis. However, asymptomatic uterine torsion has been described in 11% of cases. The authors have not found any publications related to this problem in the Russian literature.

Case report: *The article describes a clinical case of asymptomatic uterine torsion with favorable maternal and fetal outcomes. A 29-year-old secundipara underwent cesarean section delivery at 34 weeks and 5 days, as concomitantly indicated. Attention is drawn to the fact that after hysterotomy, there is a large (3–4 cm) thickness of the uterine wall, the edges were separated with difficulty; a live premature girl (weight 2280 g; height 46 cm) with an Apgar score of 7/8 was extracted by the head with technical difficulties, by using a Kiwi vacuum cup after an additional incision in the center. The uterus was removed into the wound and its torsion was found in the lower segment by 180° to the right. Uterine derotation was done. It was found that hysterotomy was performed on the posterior uterine wall. The total blood loss was 750 ml. The postoperative period was uncomplicated.*

Conclusion: *Uterine torsion is an extremely rare complication of pregnancy. Uterine torsion can occur in the absence of known risk factors and be asymptomatic. It should be remembered that during any cesarean section operation, it is necessary to carefully evaluate anatomical landmarks in order to avoid injury to large vessels, ureters, and bladder.*

Keywords: *uterine torsion, uterine rotation, pregnancy complications, dystocia, posterior hysterotomy, cesarean section.*

Authors' contributions: Ivanova N.A. – data processing; writing the text; Kolosova T.A., Lyashenko M.A. – surgical operation; inpatient management: data collection.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The authors declare that there is no any financial and sponsoring support in the preparation of this manuscript.
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: Ivanova N.A., Kolosova T.A., Lyashenko M.A. Asymptomatic uterine torsion during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 187-190 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.187-190

Небольшой поворот матки вправо при беременности является нормой. Перекрутом матки называют ее вращение более чем на 45 градусов по вертикальной оси [1–12]. Перекрут матки при беременности происходит чрезвычайно редко. Самый большой обзор случаев перекрута матки был представлен в работе Jensen et al. в 1992 г., который включал 212 случаев с 1876 по 1992 гг. [3–5, 8–11, 13]. После этого Wilson et al. было опубликовано только 38 сообщений о перекруте матки во время беременности с 1996 по 2006 гг. [4, 13]. Далее встречались единичные работы, в которых описывались клинические случаи [1–15]. Таким образом, за последние 150 лет опубликовано менее 300 случаев. Для большинства акушеров, такая ситуация встречается только один раз в жизни [3, 8, 11].

Предрасполагающими факторами считают наличие лейомиомы матки, пороки развития матки (полное удвоение или двурогая матка), неправильные положения плода, многоплодную беременность, многоводие, спаечный процесс в малом тазу, кесарево сечение в анамнезе [2–5, 7–9, 11]. Однако в 16–30% случаев не выявляется никаких известных причин [2, 3, 5, 7, 9]. Перекрут матки – это потенциально опасная акушерская ситуация, которая может приводить к увеличению перинатальной и материнской заболеваемости и даже смертности [3, 5–7, 13, 14], чаще всего в результате преждевременной отслойки плаценты. Перинатальная смертность составляет 12–18% [2–5, 8, 10, 13]. С 1960 г. в литературе зафиксировано только 3 случая материнской смертности [3, 9].

Симптоматическими проявлениями могут быть боль в животе, вагинальное кровотечение, шок, кишечные и мочевые симптомы, затрудненные роды (дистоция шейки матки) и признаки дистресса плода [2, 3, 5, 6, 10, 11]. Нередко перекрут матки протекает с клиникой острого живота, что связано с болевым синдромом на фоне ишемии матки в связи с нарушением кровотока в маточных сосудах, и может приводить к преждевременной отслойке плаценты. [3–5, 10, 11]. Однако в литературе сообщается о случаях бессимптомного перекрута матки примерно у 11% беременных [2–5, 7–12]. Антенатальная диагностика перекрута матки чрезвычайно сложна, диагноз чаще всего ставится во время операции кесарева сечения [3, 6–8, 11, 14]. Следует отметить, что многие исследователи одним из возможных симптомов перекрута матки отмечают отсутствие готовности родовых путей [2, 4–6, 10, 11], а с началом родовой деятельности «дистоцию» шейки матки, что приводит к завершению родов операцией кесарева сечения. При подозрении на перекрут матки предлагается использование УЗИ, при котором можно определить изменение положения плаценты по сравнению с предыдущими исследованиями, кровоток в необычно расположенных маточных сосудах при допплеровском исследовании [2, 4, 7, 8, 10]. Более информативным является метод МРТ, при котором определяется Х-образная конфигурация влагалища по сравнению с нормальной Н-образной [2–4, 7–10]. Однако использование МРТ ограничено по двум причинам: при отсутствии симптоматики нет показаний для применения метода, а при наличии симптомов имеется клиника острого живота, признаки дистресса плода и требуется немедленная лапаротомия [3].

Клиническое наблюдение

Мы представляем клиническое наблюдение бессимптомного перекрута матки, который, вероятнее всего, произошел в I триместре беременности и завершился при доношенном сроке благополучно и для матери, и для плода. У пациентки было получено информированное согласие на обработку персональных данных.

Пациентка 29 лет поступила в ГБУЗ «Родильный дом им. К.А. Гуткина» г. Петрозаводска по направлению врача женской консультации при сроке беременность 34 недели 2 дня в связи с умеренной преэклампсией. Настоящая беременность четвертая. В анамнезе 1 срочные роды в 2011 г. двойней, вес детей 2800 г и 3000 г, 1 медицинский аборт в 2015 г. и 1 самопроизвольный выкидыш при сроке 19 недель 4 дня в 2015 г. Соматические заболевания: гипертоническая болезнь 1 стадия риск 2, хронический холецистит, хроническая герпетическая инфекция, ожирение I степени (ИМТ – 32). На учете по данной беременности в ЖК пациентка состоит с 11 недель. С 30 недель беременности диагностирован гестационный сахарный диабет, корригированный диетой. С 32 недель отмечались явления холестаза беременных. УЗ скрининги выполнены трижды, в установленные сроки, никакой патологии не выявлено. Отметим, что при всех исследованиях описано расположение плаценты по передней стенке матки с переходом на правую боковую.

При поступлении жалоб не предъявляла. Шевеления плода ощущала хорошо. Состояние удовлетворительное. АД 150/100 мм рт. ст. Пульс 78 ударов в минуту, удовлетворительных свойств и качеств. Отмечаются умеренные отеки голеней и стоп. При вагинальном осмотре шейка матки «незрелая», наружный зев закрыт. При лабораторном обследовании в анализе мочи обнаружен белок 0,24 г/л, суточная протеинурия 0,34 г/сут. В биохимическом анализе крови повышение АЛТ 89,9 Ед/л, АСТ 66,7 Ед/л, остальные показатели в пределах нормы. В отделении патологии беременных проводилась антигипертензивная терапия, терапия гепатопротекторами, профилактика РДС плода. Через 3 дня после поступления в стационар на фоне проводимой терапии отмечено повышение АД до 160/110 мм рт. ст., появились жалобы на головную боль, суточная протеинурия 1 г/сут. По КТГ – начальные признаки дистресса плода. По сочетанным показаниям было решено родоразрешить беременную в срочном порядке при сроке 34 недели 5 дней путем операции кесарева сечения в связи с отсутствием готовности родовых путей. Проведена лапаротомия по Пфанненштилю. В рану предлежит беременная матка, при этом придатки справа фиксированы неподвижно, слева придатки не определялись. Стенка матки вскрыта поперечным разрезом в нижнем сегменте, при этом из-за большой толщины мышечного слоя (3–4 см) края раны разведены с трудом. Плод за головку извлечен с техническими трудностями с помощью чашечки вакуум-экстрактора «Kiwi» после дополнительного разреза по центру вверх. Извлечена живая недоношенная девочка весом 2280 г, рост 46 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Послед располагался по «передней» стенке, удален. Матка выведена в рану и обнаружен перекрут в области нижнего сегмента на 180 градусов вправо. Произведена деторсия матки. Обнаружено, что гистеротомия выполнена по задней стенке матки. Ушивание стенки матки выполнено двухрядным викриловым швом (мышечно-мышечный и серозно-мышечный). Матка сократилась хорошо. Общая кровопотеря составила 750 мл. Течение послеоперационного периода без особенностей. Проводилась профилактика ВТО цибором, антибактериальная терапия цефтриаксоном, антигипертензивная терапия допегитом, ферротерапия сорбифером. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии вместе с ребенком на 7-е сутки.

Обсуждение

Перекрут матки при беременности у человека является очень редким явлением. Вращение может происходить на 60–720 градусов, но наиболее часто на 180 градусов [1–15] что наблюдалось и у нашей пациентки. В 2/3 случаях происходит правовращение матки [2, 4, 5, 8, 10, 11], которое имело место в представленном нами наблюдении. Одной из причин, приводящей к перекруту матки, о которой сообщается в литературе, является перерастяжение связочного аппарата матки [3–5, 7–11]. У нашей пациентки из известных факторов риска можно предполагать несостоятельность и перерастяжение связочного аппарата матки в результате предшествующей многоплодной беременности. Других факторов риска мы не обнаружили. При беременности у пациентки не было никаких симптомов, которые бы могли указывать на возможный перекрут матки. В описанных в литературе случаях у 11% беременных симптомы отсутствуют [2–5, 7–12], как и в представленном нами случае. Самый ранний срок беременности с перекрутом матки, описание которого нам удалось найти, это 6 недель [4]. Можно предполагать, что у нашей пациентки перекрут произошел до срока 11 недель беременности, так как уже тогда по УЗИ описано расположение плаценты по «передней» стенке матки с переходом на правую боковую, которое отмечалось при последующих УЗИ и во время операции кесарева сечения. Как и в большинстве описанных в литературе случаев [1–3, 6–9, 13], перекрут матки был диагностирован нами во время операции кесарева сечения после извлечения плода. При выполнении кесарева сечения нами была произведена «непреднамеренная» задняя гистеротомия, описание которой имеется во многих работах [3–5, 9, 11, 13]. В случае постановки диагноза перекрута матки, необходимо произвести деторсию матки для выполнения разреза по передней стенке. При невозможности произвести деторсию проводится «преднамеренная» задняя гистеротомия [7, 8, 10, 14]. Влияние задней гистеротомии на последующие беременности неизвестно, поэтому в дальнейшем рекомендуется родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке [2, 3 ,5, 6, 9, 15].

Заключение

Представленное нами клиническое наблюдение имеет практический интерес в связи с редкостью акушерской патологии и риском осложнений. Необходима более высокая осведомленность акушеров-гинекологов об этой патологии. Необычность ситуации и неготовность акушеров предвидеть ее объясняет диагностику перекрута матки в основном лишь при операции кесарева сечения и, соответственно, проведение «непреднамеренной» задней гистеротомии. Вероятно, это происходит при бессимптомном течении. Важно учитывать известные факторы риска при появлении болевого синдрома и признаков дистресса плода. Следует помнить, что при проведении каждой операции кесарева сечения необходимо тщательно оценивать анатомические ориентиры, чтобы избежать ранения крупных сосудов, мочеточников и мочевого пузыря. Своевременная диагностика и оперативное вмешательство при перекруте матки будут способствовать снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература/References

1. *Farhadifar F., Nikkhoo B., Shahgheibi S., Soofizadeh N., Rezaie M.* Asymptomatic uterine torsion in a pregnant woman. Indian J. Surg. 2014; 76(4): 321-2. https://dx.doi.org/10.1007/s12262-013-0981-6.
2. *Anne S., Garg A., Sen D.* Asymptomatic levo uterine torsion of 90 degrees during caesarean section. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2017; 6(10): 4700-2. https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174468.
3. *Mokhtar H., Faridz S., Ismail R., Yaacob N., Ramli R.* Uterine torsion in pregnancy, expect the unexpected: case report. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2020; 9(8): 3473-6. https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20203343.
4. *Ahmed F., Zubair S., Haris N., Ambreen A.* Torsion of the term uterus. J. Coll. Physicians Surg. Pakistan. 2016; 26(6, Suppl.): S50-1.
5. *Hoffmann S., Jayaratnam S.* Uterine torsion – A case report and literature review. Glob. J. Reprod. Med. 2018; 5(3): 555-64. https://dx.doi.org/10.19080/GJORM.2018.05.555664.
6. *Jahee R., Kadrekar M.* A rare case of third trimester uterine torsion. Int. J. Sci. Res. 2016; 5(8): 626-8.
7. *Tanouti S., Chakri M., Taheri H., Saadi H., Mimouni A.* Uterine torsion of 90 degrees: case report. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2020; 9(4):1743-5. https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20201259.
8. *Varsha S., Prameela D., Bharathi T., Padma P., Sreenivasa R., Israel Y.* A twist in the diagnosis ... and the uterus! A case report of third trimester uterine torsion. J. Clin. Sci. Res. 2015; 4(2): 240-3. https://dx.doi.org/10.15380/2277- 5706.JCSR.14.049.
9. *Homam H., Moukhah S., Alizadeh M.* Asymptomatic torsion of a gravid uterus. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2013; 52(4): 599-601. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2013.10.029.
10. *Digafe T., Kumera K., Bekele E., Yadeta B.* Asymptomatic torsioned term gravida uterus. EC Gynaecology. 2019; 8(12): 1-4.
11. *Fatih F.F., Gowri V., Rao K.* Uterine torsion in second trimester of pregnancy followed by a successful-term pregnancy. BMJ Case Rep. 2012; Aug 21: bcr2012006359. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-006359.
12. *Kopko J., Stańczak R., Warzecha D., Wielgos M.* Uterine torsion in the second trimester of pregnancy. Neuro Endocrinol. Lett. 2018; 39(6): 423-6.
13. *Krishnaveni R., Saraswathi K.* Third trimester uterine torsion. J. Reprod. Infertil. 2013; 4(3): 36-9. https://dx.doi.org/10.5829/idosi.jri.2013.4.3.84259.
14. *Albayrak M., Berian A., Ozdenir I., Deniraran Y., Guralp O.* Deliberate posterior low transverse incision at cesarean section of gravid uterus in 180 degrees of torsion: a case report. J. Reprod. Med. 2011; 56(3-4): 181-3.
15. *Vavrinkova B., Binder T.* Uterine torsion in pregnancy. Case Report. Neuro Endocrinol. Lett. 2015; 36(3): 241-2.

Поступила 02.06.2021
Принята в печать 03.08.2021
Received 02.06.2021
Accepted 03.08.2021

Сведения об авторах:
Иванова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, дерматовенерологии, Петрозаводский государственный университет, natalia-691969@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5380-6006, 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33.
Колосова Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая родильным отделением, Родильный дом им. К.А. Гуткина, 185035, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул Кирова, д. 15.
Ляшенко Мария Анатольевна, врач-ординатор родильного отделения, Родильный дом им. К.А. Гуткина, 185035, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул Кирова, д. 15.
Автор, ответственный за переписку: Наталья Александровна Иванова, natalia-691969@mail.ru

Authors' information:
Natalya A. Ivanova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dermatovenereology, Petrozavodsk State University, natalia-691969@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5380-6006, 185910, Petrozavodsk, Lenina str., 33, Republic of Karelia, Russia.
Tatyana A. Kolosova, PhD, Head of the Maternity Department, K.A. Gutkin Maternity Hospital, 185035, Petrozavodsk, Kirova str., 15, Republic of Karelia, Russia.
Mariya A. Lyashenko, doctor of the Maternity Department, K.A. Gutkin Maternity Hospital, 185035, Petrozavodsk, Kirova str., 15, Republic of Karelia, Russia.
Corresponding author: Natalya A. Ivanova, natalia-691969@mail.ru

ЖЕНЩИНЫ В ЭЛЕГАНТНОМ ВОЗРАСТЕ: ЖИЗНЬ ПРОДОЛЖАЕТСЯ!

В рамках XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя – 2021», который прошел в Москве с 29 сентября по 1 октября, состоялся круглый стол, посвященный здоровью женщин в период менопаузы и возможностям менопаузальной гормональной терапии. В качестве поддержки данного мероприятия выступила компания «Байер».

Менопаузальная гормональная терапия – часть стратегии ведения пациентки в зрелом возрасте

С первым докладом выступила гинеколог-эндокринолог, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор Светлана Владимировна Юренева. Она рассказала о том, какие возможности несет в себе менопаузальная гормональная терапия (МГТ) при ведении пациенток зрелого возраста.

Внимание, менопауза!

В начале своего выступления С.В. Юренева обратила внимание на то, что, к сожалению, проблемам менопаузы в настоящее время не уделяется должного внимания. Медицина в области женского здоровья главным образом фокусируется на вопросах фертильности и рождаемости. По этой причине многие женщины в постменопаузе тратят несколько лет жизни на попытки подобрать правильное лечение методом проб и ошибок.

Несмотря на то что менопауза не является заболеванием, патологическое ее течение с симптомами может нарушать нормальный ход жизни женщин, в том числе на пике карьеры и семейной жизни. Светлана Владимировна подчеркнула, что на данный момент более 20 млн женщин в России могут испытывать менопаузальные симптомы.

Те или иные вазомоторные проявления в среднем испытывают до 80% женщин. Симптомы менопаузы могут продолжаться от 3 до 15 лет. Причем большинство пациенток (около 70%) не готовы обсуждать с врачом проблемы, которые считают «интимными», а у врача зачастую не хватает времени на приеме, чтобы качественно расспросить пациентку. В настоящее время применение МГТ в Российской Федерации (РФ) у женщин в возрасте от 45 до 69 лет составляет всего 1,3%, что в 2,5 раза ниже, чем в странах Европейского Союза, и примерно в 5 раз ниже реальной потребности населения РФ [1].

Главное – индивидуальный подход

Основными звеньями патогенеза менопаузы являются дефицит эстрогена с формированием относительной гиперандрогенемии, дефицит прогестерона. Все это становится не только причиной появления менопаузальных симптомов, но и перераспределения жировой ткани с риском формирования висцерального ожирения, нарушения липидного спектра и других метаболических нарушений. На фоне снижения уровня прогестерона могут повышаться риски гиперпластических процессов эндометрия. Еще одним патологическим механизмом в менопаузальном периоде становится реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение активности ангиотензина II. Одними из наиболее опасных последствий менопаузы можно назвать повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, артериальной гипертензии [2, 3]. Увеличение относительного риска развития ССЗ более чем на 30% после менопаузы может привести к развитию ишемической болезни сердца, инсульта и других сердечно-сосудистых нарушений [4, 5]. В связи с этим вопрос о повышении риска ССЗ в менопаузе и роли менопаузальной терапии в ведении женщин с климактерическими симптомами становится крайне важным.

По данным Американской кардиологической ассоциации, ключевую роль играет время начала назначения МГТ. Снижение риска ССЗ может быть достигнуто при старте терапии в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [6].

С.В. Юренева подчеркнула, что особую роль в МГТ играет гестагенный компонент [7]. Дроспиренон, благодаря сочетанию антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов, действует патогенетически и обладает рядом преимуществ в плане влияния на глюкозо-инсулиновый обмен.

Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г. составлены в соответствии с современными международными гайдлайнами. Особое внимание в них уделено персонифицированному подходу к каждой пациентке при назначении МГТ [8].

Важно, что такое лечение позволяет не только уменьшать проявления климактерического синдрома, но и может способствовать повышению качества жизни, а по некоторым данным, и увеличению ее продолжительности. Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения и возраста. Рекомендуется придерживаться так называемой «временной гипотезы»: начинать лечение в возрасте моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы может быть целесообразно снижение дозы назначаемых препаратов [8].

Что можно назначить?

Далее С.В. Юренева остановилась на новых данных по препарату «Анжелик Микро» (эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,25 мг) [9], а именно на наблюдательном исследовании его применения в реальной клинической практике у женщин в постменопаузе, страдающих от вазомоторных симптомов и нуждающихся в лечении климактерического синдрома при применении ультранизких доз (ANGEL) [10].

В исследование были включены 1569 пациенток. После 13 циклов применения препарата 99,3% женщин выразили удовлетворенность лечением. Причем 98,5% отметили удовлетворенность уже после 3–4 циклов [10].

Лечение препаратом «Анжелик Микро» в целом хорошо переносилось большинством пациенток. У 32 (2,04%) из них были зарегистрированы несерьезные нежелательные реакции (НР). Серьезные НР были зарегистрированы у 2 женщин (0,13%) и включали в себя новообразования яичника и гиперплазию эндометрия. Таким образом, препарат «Анжелик Микро» продемонстрировал значимое снижение вазомоторных симптомов, а также благоприятный профиль безопасности.

Подбор дозы препарата МГТ проводится индивидуально, в первые 1–3 года после менопаузы препаратом выбора может стать стандартная доза 1 мг, такая доза содержится в препарате «Анжелик» (эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг) [11].

Микродозированный препарат «Анжелик Микро», содержащий 0,5 мг эстрадиола, может быть препаратом выбора у женщин через 3–6 лет после менопаузы. Как правило, в этот период микродозы эстрадиола достаточно для снижения проявлений вазомоторных симптомов. «Анжелик Микро» может также способствовать сохранению качества жизни пациенток на длительную перспективу.

Взгляд кардиолога

Врач-кардиолог, член Президиума Правления Российского кардиологического общества, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2 Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, д.м.н., профессор Наталья Андреевна Козиолова выступила с докладом «Менопаузальная гормональная терапия: взгляд кардиолога на ведение пациентки в постменопаузе».

В начале доклада Н.А. Козиолова обратила внимание на рост распространенности факторов сердечно-сосудистого риска во всем мире. В значительной степени данному риску подвержены женщины в период менопаузы. Это может быть связано с тем, что дефицит эстрогенов способен запускать патологический каскад реакций, приводящих к росту факторов, влияющих на развитие ССЗ [12]. В частности, происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13].

У женщин, которые испытывают вазомоторные и другие симптомы менопаузы, в том числе депрессию, тревогу и приступы паники, опасность развития ССЗ увеличивается [14].

Не навреди!

Назначение МГТ в период менопаузы может быть необходимо и женщинам, страдающим ССЗ. Однако при этом важно выявить абсолютные противопоказания к назначению МГТ и соблюдать принципы, позволяющие уберечь пациентку от возможных рисков.

Существует ряд заболеваний, при которых назначение МГТ противопоказано. Это тромбозы (артериальные и венозные), тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии), инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения [8].

По данным проведенных исследований, комбинированная МГТ не увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [15, 16], а также госпитализаций, связанных с хронической сердечной недостаточностью у кардиологических пациентов как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

В российских и международных рекомендациях гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность не являются абсолютными противопоказаниями для МГТ [8].

Есть данные, подтверждающие, что у женщин, получавших МГТ на протяжении 10 лет в период ранней постменопаузы, наблюдалось значимое снижение риска общей смертности, сердечной недостаточности или инфаркта миокарда [17].

В целом риск развития ССЗ при назначении МГТ зависит от препаратов, используемых в комбинации, сроков начала МГТ, а также исходных факторов риска ССЗ.

Анализируя действие различных прогестагенов, специалисты обнаружили, что дроспиренон, используемый в низких и микродозах, не является калийсберегающим диуретиком, представляет собой нейромодулятор в отношении РААС и может обладать собственными антигипертензивными свойствами у женщин с артериальной гипертензией (при лечении вазомоторных симптомов в постменопаузе) [18].

В заключение своего выступления Н.А. Козиолова сделала вывод, что комбинированная МГТ может быть назначена пациенткам с ССЗ и факторами сердечно-сосудистого риска консилиумом врачей, в состав которого следует включить кардиолога.

Литература/References

1. *Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020; 6(4): 23-53. https://dx.doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002
2. *Liu Y., Ding J., Bush T.L., Longenecker J.C., Nieto F.J., Golden S.H., Szklo M.* Relative androgen excess and increased risk after a hypothesized relation. Am J Epidemiol. 2001; 154(6): 489-94. https://dx.doi.org/10.1093/aje/154.6.489.
3. *Caprio M., Zennaro M.-C., Fève B., Mammi C., Fabbri A., Rosano G.* Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt via interaction with

the mineralocorticoid receptor. Climacteric. 2008; 11(3): 258-64. https://dx.doi.org/10.1080/13697130802162608.

4. *Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J.S.E., Fauser B.C.J.M., Chowdhury R., Kavousi M., Franco O.H.* Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2016; 1(7): 767-76. https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415.
5. *Franco O.H., Muka T., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury Kavousi M.* Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2015; 81(3): 353-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.016.
6. *El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D., Limacher M.C., Manson J.E., Stefanick M.L., Allison M.A.,* American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020; 142(25): e506-e532. https://dx.doi.org/ 10.1161/CIR.0000000000000912.
7. *Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В.* Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. Гинекология. 2016; 18(1): 24-9.
8. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М.; 2021.
9. Инструкция ЛП-002845.
10. 19022; ANGEL; OS Report; v 2.0, 26 APR 2021.
11. Инструкция П N016029/01.
12. *Сметник В.П.*, ред. Медицина климактерия. М.: Издательство Литтерра; 2006. 848 с.
13. *Vitale C., Rosano G.* Hypertension: the most relevant modifiable risk factor for cardiovascular disease during the menopause. Gynecol Forum. 2007; 2: 6-10.
14. *Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Kavousi M., Franco O.H.* Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11(6): e0157417. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157417.
15. *Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., LethabyA., Lee J.* Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD004143. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5.
16. *Kim J.-E., Chang J.-H., Jeong M.-J., Chol J.* et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. Sci Rep. 2020; 10(1): 20631. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9.
17. *Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L., Stilgren L., Eiken P., Mosekilde L., Kober L., Beck Jensen J.-E.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomisedtrial. BMJ. 2012; 345: e6409. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e6409.
18. *Carranza-Lira S.* Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenoneand estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. Clin IntervAging. 2009;4:59-62. https://dx.doi.org/10.2147/cia.s4117.

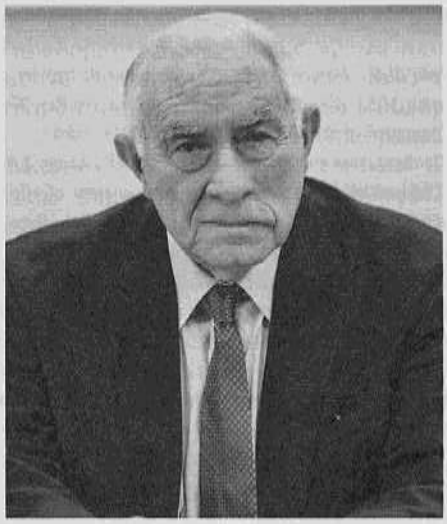
Статья подготовлена при поддержке АО «Байер» (Россия)

PP-ANG-RU-0192

ЮБИЛЕЙ

СЕРОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ

Академик РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Владимир Николаевич Серов родился 24 ноября 1931 г. в Свердловске. В 1955 г. окончил Горьковский государственный медицинский институт и в течение трех лет работал врачом-хирургом, акушером-гинекологом в районной больнице села Усть-Кулом (Коми АССР).

В 1958 г. Владимир Николаевич поступил в аспирантуру Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Минздрава СССР, в 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Кисты яичников», а в 1968 г. – докторскую диссертацию, в которой обобщены проблемы диагностики и лечения послеродовых нейроэндокринных заболеваний. После окончания аспирантуры в течение 10 лет работал ассистентом кафедры акушерства и гинекологии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, с 1970 по 1995 гг. – заведующим кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института. Одновременно в течение 26 лет был главным акушером-гинекологом Минздрава РФ. В 1982 г. Владимир Николаевич избран член-корреспондентом АМН СССР, а в 1999 г. – академиком РАМН. С 1995 по 2007 гг. В.Н. Серов – заместитель директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

Академик В.Н. Серов – один их ведущих ученых и организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка РФ. Научная деятельность Владимира Николаевича охватывает широкий круг наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, его исследования отличаются новизной и клинической значимостью. Основные работы В.Н. Серова посвящены акушерским кровотечениям, перитониту и сепсису, критическим состояниям и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии, проблемам гинекологической эндокринологии.

В.Н. Серов впервые обосновал концепцию фатально опасных акушерских кровотечений и систему научных представлений по профилактике материнской смертности. Особое внимание было уделено диагностике геморрагического шока, разработке параметров инфузионной терапии при геморрагических осложнениях, эмболии околоплодными водами. За исследования по изучению акушерских кровотечений и тромбозов Владимир Николаевич (и соавт.) в 1987 г. был удостоен премии В.Ф. Снегирева АМН СССР. В 2002 г. за исследования по гемаферезу при критических состояниях в акушерстве и гинекологии академик В.Н. Серов с группой ученых был удостоен премии Правительства РФ в области науки и техники.

Большой вклад в науку и практику внесли работы В.Н. Серова по проблемам преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний у беременных. Изучение периферической и центральной гемодинамики, функции внешнего дыхания, гемостаза, состояния фетоплацентарного комплекса позволили разработать оптимальную тактику ведения беременности и родов у женщин, страдающих сердечно-сосудистой патологией, а также с оперированным сердцем. На основании оригинальных исследований эндотоксемии при преэклампсии, перитоните и акушерском сепсисе были предложены новые современные методы их терапии. Впервые были выявлены признаки бактериальной транслокации синдрома системной воспалительной реакции при осложненном течении беременности, акушерских кровотечениях и сепсисе, сформулирована концепция общих и специфических компонентов интенсивной терапии при неотложных состояниях в акушерстве.

Исследования В.Н. Серова внесли существенный вклад в изучение патогенеза и диагностики таких заболеваний, как нейроэндокринный синдром, функциональная аменорея-галакторея, «вторичный» поликистоз яичников, предложены эффективные методы их терапии. В результате фундаментальных исследований, посвященных изучению нарушений менструальной и генеративной функций, было показано значение физиологической ассимметрии в регуляции репродуктивной функции, обосновано понятие эколого-репродуктивного диссонанса, установлена фазность патологических процессов в гинекологической эндокринологии.

На основании изучения влияния гормональных контрацептивов на репродуктивную функцию и здоровье женщин В.Н. Серов установил их защитное действие в отношении развития гиперпластических процессов и предраковых состояний эндоме-

трия, а также благоприятное лечебное воздействие на течение как метаболического синдрома у больных послеродовыми нейроэндокринными заболеваниями, так и не связанного с родами нейроэндокринного синдрома.

Академик В.Н. Серов опубликовал более 600 научных работ, включая монографии, национальные руководства по акушерству, гинекологии, руководства по проблеме экстремальных состояний у беременных, профилактике материнской смертности, различным аспектам гинекологической эндокринологии, патологии эндометрия, опухолевидных образований яичников. Владимир Николаевич имеет 22 авторских свидетельства на изобретения по новым способам диагностики и терапии неотложных состояний в акушерстве и гинекологии. Под его руководством и консультированием защищены 144 диссертации, их которых 54 докторские. Среди подготовленных докторов и кандидатов медицинских наук 22 возглавляют кафедры акушерства и гинекологии в Москве и различных городах России, многие являются ведущими специалистами в акушерско-гинекологических научных учреждениях.

Занимая активную гражданскую позицию, В.Н. Серов ведет большую общественную работу, являясь Президентом Российского общества акушеров-гинекологов, членом Совета Национальной медицинской палаты РФ, Координационного совета по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России. В разные годы В.Н. Серов – главный редактор ведущих специализированных изданий для практикующих акушеров-гинекологов: «Журнал РОАГ», «ОРЖИН. Акушерство, гинекология и репродуктология», заместитель главного редактора журналов «Акушерство и гинекология», «Гинекология», «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», «АГ-инфо». В настоящее время В.Н. Серов – заместитель главного редактора журнала «Акушерство и гинекология», член редколлегий ведущих отечественных журналов по специальности, сопредседатель всероссийских и региональных форумов «Мать и Дитя», научный руководитель проекта по непрерывному медицинскому образованию акушеров-гинекологов «Региональные образовательные школы РОАГ».

За достижения в научной деятельности, организаторский талант и творческие способности, практический вклад в здравоохранение академик В.Н Серов награжден орденом «Знак почета», медалью «Ветеран труда», медалью «В память 850-летия Москвы», нагрудным знаком «Милосердие», удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ».

Высокие профессиональные и человеческие качества снискали ему авторитет и уважение среди коллег, учеников и врачей во всех регионах России.

Сердечно поздравляем Владимира Николаевича с юбилеем, желаем крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов на благо будущего поколения России!

Коллектив ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

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 мета-анализов – 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., Леваков 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., Полуровская 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)]

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КЛИНДАМИЦИН[1]

ДАЛАЦИН®

Pfizer

Лечение бактериального вагиноза на *раз-два-три!**

Эффективен против шести возбудителей бактериального вагиноза и включен в клинические рекомендации[2,3,5]

Доказанно снижает риск рецидивов[1,2,3,5]

Самый короткий интравагинальный курс лечения: всего 3 дня[1,3,4]

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДАЛАЦИН®

Формы выпуска: крем вагинальный 2%, суппозитории вагинальные 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик - линкозамид. Показания к применению: бактериальный вагиноз. Противопоказания: повышенная чувствительность к клиндамицину, линкомицину или любому компоненту препарата; антибиотик-ассоциированный колит в анамнезе; возраст до 18 лет (данные по безопасности, эффективности отсутствуют). Способ применения и дозы: один суппозиторий интравагинально предпочтительно перед сном в течение 3-х последовательных дней; крем интравагинально один полный аппликатор (5 г крема, примерно 100 мг клиндамицина) предпочтительно перед сном в течение 3 или 7 дней подряд. Применение при беременности: при применении клиндамицина интравагинально во II или III триместре беременности увеличения частоты врожденных аномалий плода не отмечалось. Применение препарата во II-III триместре беременности возможно, если потенциальная польза для матери превосходит риск для плода. Адекватных контролируемых исследований по применению препарата в I триместре беременности не проводилось, поэтому ДАЛАЦИН® можно назначать женщинам в I триместре беременности только по абсолютным показаниям, т.е. когда потенциальная польза терапии препаратом превосходит потенциальный риск для плода. Побочное действие: часто встречаются следующие побочные явления: вульвовагинальный кандидоз, грибковые инфекции, инфекции, вызываемые грибами рода Candida, вульвовагинальная боль, вульвовагинальные расстройства, головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, зуд кожи. Особые указания: до назначения препарата с помощью соответствующих лабораторных методов должны быть исключены Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans и Herpes simplex virus, часто вызывающие вульвовагинит. Пациенток следует предупредить о том, что во время терапии препаратом не следует вступать в половые сношения, а также применять другие средства для интравагинального введения (тампоны, спринцевание). Препарат содержит компоненты, которые могут уменьшить прочность изделий из латекса или каучука, поэтому использование презервативов, влагалищных противозачаточных диафрагм и других средств из латекса для интравагинального применения во время терапии препаратом и в течение 72 часов после применения не рекомендуется. Не рекомендуется применение препарата в период менструации. Следует отложить начало терапии до окончания менструации. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Отпуск из аптек: по рецепту. Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с инструкциями: крем 1№ 011553/01, суппозитории П №011553/02.

Лицо на изображении не является реальным пациентом

* Вагинальные суппозитории однократно в течение трех дней. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Далацин® крем – П N011553\01; суппозитории П N011553\02. 2. Пустотина О. А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Акушерство и гинекология, №3/2018. 3. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров- гинекологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. Акушерство и гинекология, № 4/2016. 4. CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. 5. Савичева А М, Шипицына Е. В и др. Частота выявления *Gardnerella Vaginalis* и *Atopobium Vaginae* у женщин с выделениями из влагалища и их связь с бактериальным вагинозом. Status Praesens. №6 Москва, 2016.

Реклама

Служба Медицинской Информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте: www.pfizermedinfo.ru

PP-CLT-RUS-0173 от 19.07.2021

ООО «Пфайзер Инновации»,
123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С), 22 этаж
тел. +7 (495) 287-50-00
факс: +7 495 287 53 00
https://www.pfizer.ru