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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

100 лет журналу

2 /2022

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

Российское общество акушеров-гинекологов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2022

НИЖНИЙ НОВГОРОД
3-4 февраля

ТАМБОВ
11 февраля

ВОЛГОГРАД
14-15 февраля

ЧЕБОКСАРЫ
28 февраля

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
3-4 марта

ЯКУТСК
28 марта

МАХАЧКАЛА
4 апреля

НОВОСИБИРСК
14-15 апреля

СОЧИ
29 апреля

СУРГУТ
16-17 мая

УФА
26-27 мая

РОСТОВ-НА-ДОНУ
2-3 июня

ВЛАДИВОСТОК
15-16 сентября

ЧЕЛЯБИНСК
6-7 октября

САМАРА
17-18 октября

КРАСНОДАР
27-28 октября

КАЗАНЬ
10-11 ноября

ЕКАТЕРИНБУРГ
17-18 ноября

БЕЛГОРОД
25 ноября

МОСКВА
1-2 декабря

Организационные вопросы:
Сергей Хилов
Моб.:+7 (929) 909-01-32
E-mail: school@roag-portal.ru

WWW.ROAG-PORTAL.RU

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

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

2 /2022

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 – 0,868, 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 22.02.2022

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)

2 /2022

https://aig-journal.ru

Scientific and Practical Journal

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 – 0.868, 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 22.02.2022

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. Selivestrova
Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Open price
Indexes in Russian Post
ПР282 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky Lane, 3, floor 1, room 1/32.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

У.Л. ПЕТРОВА, Р.Г. ШМАКОВ

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ 2019 И БЕРЕМЕННОСТЬ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ?

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

Пандемия COVID-19, возникшая в результате появления вируса SARS-CoV-2, остается серьезной проблемой глобального здравоохранения. Проведен анализ доступной современной зарубежной и отечественной литературы, посвященной актуальным вопросам новой коронавирусной инфекции 2019 во время беременности. Несмотря на «цунами» опубликованной информации, многие вопросы остаются спорными и противоречивыми и требуют дальнейшего изучения. На сегодняшний день мало что известно о влиянии новой коронавирусной инфекции 2019 на беременность. В этом обзоре мы рассмотрели физиологические изменения во время беременности, в результате которых беременные становятся уязвимой группой по инфицированию и тяжелому течению инфекции, а также возможность внутриутробной передачи, лактации на фоне COVID-19 и специфические меры профилактики.
Заключение: *Понимание того, что беременные являются уязвимой группой населения, подверженной тяжелому течению инфекции COVID-19, имеет важное значение для улучшения родовспомогательной помощи в условиях пандемии. Медицинский персонал должен проводить просветительные беседы с беременными и/или родильницами о важности соблюдения неспецифических мер профилактики и вакцинации для снижения неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов.*

Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция 2019, SARS-CoV-2, COVID-19, беременность, вертикальная трансмиссия, вакцинация, грудное вскармливание.*

Вклад авторов: Петрова У.Л. – разработка концепции обзора, анализ данных литературы, написание текста; Шмаков Р.Г. – редактирование текста, финальное утверждение рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Петрова У.Л., Шмаков Р.Г. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем? Акушерство и гинекология. 2022; 2: 4-11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.4-11

U.L. PETROVA, R.G. SHMAKOV

THE 2019 NOVEL CORONAVIRUS INFECTION AND PREGNANCY: WHAT DO WE KNOW?

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

The COVID-19 pandemic resulting from the emergence of the SARS-CoV-2 virus remains a serious global health problem. An analysis has been made of the available modern foreign and Russian literature on topical issues of the 2019 novel coronavirus infection during pregnancy. Despite the tsunami of published information, many issues remain disputable and controversial and require further study. To date, little is known about the impact of the 2019 novel coronavirus infection on pregnancy. This review considers the physiological changes during pregnancy, which make pregnant women vulnerable to contamination and severe infection, as well as the possibility of intrauterine transmission, lactation during COVID-19, and specific preventive measures.
Conclusion: *Understanding that pregnant women are a vulnerable population at high risk for severe COVID-19 infection is essential to improve obstetric care during a pandemic. Medical personnel should conduct educational conversations with pregnant women and/or puerperas about the importance of adhering to non-specific prevention and vaccination measures to reduce adverse obstetric and neonatal outcomes.*

Keywords: *2019 novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, pregnancy, vertical transmission, vaccination, breastfeeding.*

Authors' contributions: Petrova U.L. – development of the concept of the review, literature data analysis, writing the text; Shmakov R.G. – editing the text, final approval of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no potential conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Petrova U.L., Shmakov R.G. The 2019 novel coronavirus infection and pregnancy: What do we know? Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 4-11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.4-11

Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил возбудителю официальное название – SARS-CoV-2. Первый случай заболевания был зарегистрирован в городе Ухань провинции Хубэй (Китайская Народная Республика) в декабре 2019 г. [1].

Стремительный рост заболеваемости и молниеносное распространение вируса по всему миру вызвали большую озабоченность среди медицинского сообщества. 11 марта 2020 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 пандемией. Несмотря на меры, предпринимаемые правительствами многих стран, эпидемиологическая обстановка остается тяжелой, а вирус продолжает распространяться. Особое опасение представляют группы риска повышенной восприимчивости и тяжелого течения инфекции COVID-19, к которым относят беременных [2].

Согласно прошлому опыту течения респираторных вирусных инфекций, во время беременности отмечалась высокая частота материнских осложнений, таких как самопроизвольные выкидыши, преждевременное излитие околоплодных вод и преждевременные роды, потребность перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимость в искусственной вентиляции легких [3, 4]. Установлено, что вирусная пневмония, протекающая на фоне таких сопутствующих заболеваний, как хронические сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, ожирение, сахарный диабет, увеличивает материнскую и неонатальную смертность [5].

Учитывая накопленные знания о неблагоприятных исходах беременностей, ассоциированных с SARS-CoV или MERS-CoV, было высказано много опасений по поводу влияния SARS-CoV-2 на течение и исходы беременности [6]. Это привело к каскаду многочисленных исследований, проводимых во всем мире по изучению влияния SARS-CoV-2 на течение беременности, акушерские и неонатальные исходы.

Физиологические изменения во время беременности

Согласно данным, опубликованным за последний год, здоровые беременные, вероятно, более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, чем небеременные женщины репродуктивного возраста [7]. Это связано с адаптационно-приспособительными изменениями, которые происходят в организме беременной.

Особенности ответных иммунных реакций во время беременности делают женщину уязвимой к инфекционным агентам. Анатомические изменения, которые происходят в дыхательной системе беременной: высокое стояние диафрагмы, уменьшение вертикального объема грудной клетки, приводят к снижению функциональной остаточной емкости легких, объема конечного выдоха и к компенсаторному увеличению частоты дыхания, способствуют повышенной восприимчивости к респираторным заболеваниям. Миорелаксанты и прогестерон расширяют дыхательные пути и подавляют активность мукоцилиарного клиренса, приводящие в конечном итоге к снижению местных защитных функций. В связи с тем, что потребность в кислороде при беременности увеличивается, беременные труднее, чем небеременные, переносят гипоксию любого генеза и степени тяжести [8, 9]. Это наиболее значимые факторы, которые позволяют отнести беременных к группе риска по заболеваемости и тяжелому течению респираторных инфекций, включая COVID-19.

Гиперкоагуляция во время беременности увеличивает риск развития осложнений и летальных исходов, связанных с инфицированием беременных SARS-CoV-2. Гемостазиологический статус при беременности характеризуется увеличением потенциала свертывания крови, повышением структурных свойств сгустка, угнетением ферментативной фибринолитической активности, повышенной выработкой тромбина, плазминогена, VII, VIII, X факторов свертывания, усиление внутрисосудистого воспаления. Беременные подвергаются повышенному риску развития тромбоэмболических осложнений, а при присоединении новой коронавирусной инфекции 2019 этот риск многократно увеличивается. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелиальных клеток играет большую роль в возникновении и прогрессировании острого респираторного дистресс-синдрома, который является основной причиной смерти при COVID-19. Дисфункция эндотелиальных клеток также наблюдается у пациенток с преэклампсией [10]. В результате исследования INTERCOVID были получены данные, что преэклампсия увеличивает риск инфицирования COVID-19 и связанных с ним осложнений [11]. Уникальные физиологиче-

ские изменения затрудняют распознавание легочной патологии во время беременности, а широкий спектр симптомов инфекции COVID-19 осложняет своевременную постановку диагноза и начало лечения у беременных (рисунок) [12].

Течение инфекции COVID-19

Большинство беременных, инфицированных SARS-CoV-2, имеют бессимптомное течение. В систематическом обзоре PregCOV-19, посвященном скринингу на COVID-19 во время беременности, включающем более 64 000 беременных женщин по всему миру с подозрением или подтвержденным COVID-19 (до 29 ноября 2020 г.), было показано, что 74% женщин имели бессимптомное течение. Другое исследование из США сообщило, что 86% беременных, которые были госпитализированы во время родов и обследованы на SARS-CoV-2, имели положительный результат теста, но при этом не имели симптомов инфекции. При симптоматическом течении инфекции COVID-19 женщины отмечают легкие или умеренные жалобы; аналогичная картина наблюдается при ОРВИ или гриппе. Наиболее распространенными симптомами COVID-19 у беременных были кашель (41%) и лихорадка (40%). Менее частыми симптомами были одышка (21%), миалгия (19%), аносмия/агевзия (14%) и диарея (8%). Беременные с COVID-19 реже страдали лихорадкой и миалгией, чем небеременные женщины того же возраста. Подобные результаты были опубликованы и в других обзорах [13].

Исследование PRIORITY – реестр исходов COVID-19 во время беременности, продолжающееся проспективное когортное исследование беременных в США, показало, что наиболее распространенными первыми симптомами у инфицированных женщин были кашель (20%), боль в горле (16%), миалгия (12%) и лихорадка (12%). В этой группе из 594 женщин с симптомами у 25% сохранялись стойкие симптомы через 8 недель и более после начала заболевания. В настоящее время не ясно, является ли беременность фактором, который влияет на развитие длительных признаков или симптомов после острой инфекции COVID-19 (так называемое «длительное заболевание COVID-19», или постковидное состояние) [13].

По данным метаанализа, проведенного группой авторов из Австралии, Пакистана и Канады, беременные с тяжелым течением COVID-19 были примерно на 3,7 года старше, и риск тяжелого COVID-19 был выше среди женщин в более высокой возрастной группе (>35 лет). Риск развития тяжелой формы COVID-19 также был выше среди женщин, страдающих ожирением, сахарным диабетом или гестационным сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, преэклампсией, курением. Сопутствующие заболевания были идентифицированы как фактор риска госпитализации беременной в отделение реанимации и интенсивной терапии. Почти половина всех женщин имели бессимптомное течение. Лихорадка, кашель, слабость, аносмия/агевзия являются наиболее распространенными симптомами у беременных; 7% женщин были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, 8% потребовалась искусственная вентиляция легких, 15% – неинвазивная вентиляция легких и 0,3% переведены на экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Около 50% беременных были родоразрешены путем операции кесарева сечения, причем 60% имели акушерские показания, а около 40% – показания, связанные с COVID-19; 25% всех родов были преждевременными. Частота кесарева сечения была почти в 1,5 раза выше в группе беременных с тяжелой формой течения COVID-19 [14, 15].

По мнению ВОЗ, беременные не подвержены более высокому риску заражения SARS-CoV-2. Тем не менее, по данным ряда исследований, в случае заражения беременные подвержены более высокому риску развития тяжелого течения COVID-19 по сравнению с небеременными аналогичного возраста [16].

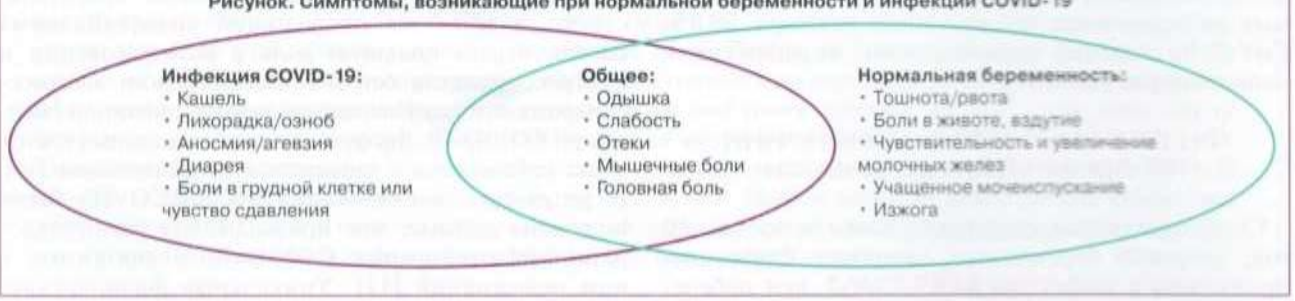
Вертикальная трансмиссия

Вопрос о возможности внутриутробной передачи вируса от матери плоду остается открытым. Вертикальная передача – это способ передачи патогенов от матери к плоду/новорожденному в период до и после рождения. Она включает передачу через плаценту во время беременности, через родовые пути в процессе родов и через грудное молоко во время грудного вскармливания.

Плацента выполняет барьерную функцию, защищая плод от патогенов, однако некоторые инфекционные агенты способны проходить через плацентарный барьер, вызывая врожденные инфекции [9].

В ранних сообщениях из Китая отмечалось, что внутриутробная передача маловероятна [17–19]. Однако обнаружение антител в пуповинной крови

Рисунок. Симптомы, возникающие при нормальной беременности и инфекции COVID-19



и в венозной крови у новорожденных вызвало озабоченность [20]. Для подтверждения вертикальной передачи необходимо провести тестирование плацентарной ткани, амниотической жидкости (до разрыва околоплодных оболочек), пуповинной крови, крови новорожденного в первые 12 ч и мазка из носоглотки новорожденного методом ПЦР в раннем неонатальном периоде [21]. Первоначальные исследования, в ходе которых были протестированы данные образцы, не обнаружили никаких доказательств, подтверждающих вертикальную трансмиссию [22–24]. Однако недавно опубликованные отчеты свидетельствуют об обратном [25–28]. Отсутствие внутриутробной передачи предполагает, что роды через естественные родовые пути не могут быть фактором риска передачи COVID-19 новорожденному, что подтверждается многими исследованиями, документирующими отсутствие SARS-CoV-2 во влагалищных выделениях [21, 29, 30]. Но нельзя с уверенностью исключить внутриутробную передачу, поскольку для ее диагностики требуется исследование мазка из носоглотки новорожденного сразу после рождения и в течение 24–48 ч. В большинстве сообщений новорожденные впервые проходили тестирование более чем через 24–48 ч после рождения. Кроме того, в последнее время SARS-CoV-2 также был зарегистрирован во влагалищных выделениях [27, 31].

Saadaoui M. et al. проанализировали 38 исследований, в которых оценивалось влияние COVID-19 на беременность, используя биологические образцы новорожденных, взятые у матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19. Авторы пришли к выводу, что вертикальная передача COVID-19 в III триместре возможна, но происходит очень редко. Вертикальная трансмиссия SARS-CoV-2 составила примерно 2,9% по результатам неонатального исследования ПЦР мазка из носоглотки и 7,7 и 2,9% – при исследовании плаценты и пуповинной крови соответственно, в то время как это не было подтверждено при анализе околоплодных вод и мочи новорожденных. При этом возможность вертикальной передачи была отмечена в 9,7% при анализе проб кала и мазков из прямой кишки новорожденных [32].

Raschetti R. et al. провели метаанализ, включивший 174 случая неонатальной инфекции, и показали, что 70 и 30% инфекций вызваны окружающей средой и вертикальной передачей соответственно. У 55% инфицированных новорожденных было симптоматическое течение, которое включало лихорадку (44%), желудочно-кишечные (36%), респираторные (52%) и неврологические симптомы (18%). Данные CDC и других исследований показали, что у большинства инфицированных новорожденных наблюдались бессимптомное или легкой степени тяжести течение. Однако в ходе национального популяционного когортного исследования в Великобритании у 42% инфицированных новорожденных наблюдались тяжелые симптомы. Крупномасштабное международное исследование показало, что новорожденные у женщин с COVID-19 во время беременности имели значительно более высокий риск тяжелой перинатальной заболеваемости и смертности. Эти риски оставались статистически значимо высокими после корректировки на недоношенность, что указывает на прямое влияние COVID-19 на новорожденных [33].

Song D. et al. провели анализ 145 родильниц, у которых был положительный результат теста на SARS-CoV-2 во время беременности. У 86 пациенток было симптоматические течение, из них 78 женщин перенесли инфекцию COVID-19 легкой и средней степени тяжести, а 8 беременных – тяжелого и крайне тяжелого течения. Авторы оценили показатель серопозитивности женщин при родах, который составил 65%, и пуповинной крови – 58%. Уровни IgG достоверно коррелировали между материнской и пуповинной кровью. Коэффициент трансплацентарного переноса IgG был значительно выше, когда первый положительный результат ПЦР был получен за 60–180 дней до родов, по сравнению с теми, у кого отмечалось менее 60 дней. Частота серореверсии IgG у младенцев в течение периодов наблюдения 1–4, 5–12 и 13–28 недель составила 8% (4/48), 12% (3/25) и 38% (5/13) соответственно. Серопозитивность IgG у новорожденных была достоверно связана с уровнем IgG в пуповинной крови и сохранялась до 6-месячного возраста. У 2 новорожденных в возрасте 2 недель наблюдалась сероконверсия с высокими уровнями IgM и IgG, в том числе у 1 недоношенного ребенка с подтвержденной внутриутробной инфекцией. Антитела класса G к SARS-CoV-2 эффективно переносятся через плаценту, когда инфекции возникают более чем за 2 месяца до родов. Пассивный иммунитет, полученный от матери, сохраняется у младенцев до 6 месяцев жизни. Новорожденные способны вырабатывать сильный антигенный ответ на перинатальную инфекцию SARS-CoV-2 [34].

Грудное вскармливание

Научные исследования последних лет доказали неоспоримые преимущества грудного вскармливания не только для новорожденных, но и для матерей. Грудное молоко способствует нервно-психическому развитию, защищает новорожденных от инфекционных и хронических болезней. Исключительно грудное вскармливание способствует снижению смертности детей первого года жизни. Особый интерес представляет роль грудного вскармливания в вертикальной передаче SARS-CoV-2 от матери новорожденным через грудное молоко и потенциальные защитные свойства целевых антител и других иммунопротекторных компонентов грудного молока против COVID-19 [35, 36].

В начале пандемии из-за отсутствия знаний о новой коронавирусной инфекции 2019 рекомендации носили консервативный и осторожный характер. Подтвержденная инфекция COVID-19 являлась противопоказанием к грудному вскармливанию [37].

Chen H.J. et al. и Hascoët J.M. et al. в своих исследованиях показали отсутствие проникновения SARS-CoV-2 в грудное молоко [38, 39].

При этом Tam P.C. et al. и Bastug A. et al. в своих работах обнаружили вирус SARS-CoV-2 в грудном

молоке методом ПЦР [40, 41]. Важно отметить, что обратной стороной диагностических тестов ПЦР является то, что они определяют вирусную нуклеиновую кислоту в течение 12 недель, даже если человек больше не заразен [42]. Обнаружение вирусной РНК с помощью ПЦР в режиме реального времени не обязательно означает контагиозность пациента.

Несколько крупных исследований продемонстрировали отсутствие передачи вируса SARS-CoV-2 от матери новорожденному через грудное молоко [37]. В ряде исследований показано, что грудное молоко, вырабатываемое инфицированными матерями, является источником антител IgA и IgG к SARS-CoV-2 и нейтрализует активность вируса [37].

По мнению ВОЗ, при бессимптомном или легком течении COVID-19 грудное вскармливание может быть продолжено при соблюдении защитных мер. Перед каждым кормлением женщина должна тщательно вымыть руки, обработать молочные железы, обработать руки антисептиком, кормление осуществлять в маске [43].

R.M. Pace et al. в своем исследовании не обнаружили РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке женщин с легким и среднетяжелым течением COVID-19. Кроме того, они показали, что грудное молоко содержит антитела против SARS-CoV-2, и что их концентрация коррелирует со способностью грудного молока эффективно нейтрализовать SARS-CoV-2. Они обнаружили РНК SARS-CoV-2 в области ареолы/соска нескольких женщин. Однако наличие РНК на поверхности кожи молочных желез не говорит о жизнеспособности вируса. По мнению авторов, инфицированные женщины не должны регулярно обрабатывать молочные железы перед грудным вскармливанием или сцеживанием молока. Авторы рекомендуют поддерживать грудное вскармливание женщинам с легким и среднетяжелым течением COVID-19 [44].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать выводы о вертикальной передаче COVID-19 через грудное молоко. У новорожденных риск заражения COVID-19 невысокий, а при инфицировании заболевание в большинстве случаев протекает в легкой форме или бессимптомно, в то время как последствия отказа от грудного вскармливания и разделение новорожденного и матери могут нанести большой урон как для физического, так и ментального здоровья. На данный момент инфекция COVID-19 у новорожденных представляет меньшую угрозу для выживания и здоровья, чем другие потенциальные инфекции, от которых защищает грудное молоко. Беременные, которые переболели COVID-19 в III триместре и выздоровели к моменту родов, должны быть нацелены на грудное вскармливание.

Вакцинация

Острая необходимость внедрения методов профилактики новой коронавирусной инфекции 2019 индуцировала многочисленные исследования, направленные на разработку эффективных вакцин против COVID-19. Несмотря на подверженность беременных тяжелому течению инфекции, данная категория женщин не была включена в клинические испытания имеющихся вакцин против COVID-19 в связи с этическими нормами. Профессиональные сообщества во всем мире рекомендуют проведение вакцинации данной категории женщин для снижения неблагоприятных воздействий COVID-19 на течение и исходы беременности [13, 45].

Министерство здравоохранения Российский Федерации разрешило использовать вакцину от инфекции COVID-19 «Спутник V» в конце июня 2021 г. для беременных с высоким риском тяжелого течения заболевания. На сегодняшний день нет данных, свидетельствующих о негативном влиянии вакцинации на течение беременности и перинатальные исходы. Проанализированы данные 773 женщин, вакцинированных от COVID-19 во время беременности, предоставленные 26 субъектами Российской Федерации. Заболеваемость COVID-19 у вакцинированных пациенток была низкой – 2%, из них 93,7% пациенток перенесли инфекцию в легкой форме. Беременность завершилась у 20,3% женщин, у 79,7% беременность пролонгируется. Преждевременные роды произошли в 5,9% случаев от общего числа родов. Самопроизвольная потеря беременности до 22 недель произошла в 13,3%, из них в 86,2% – в I триместре, в 13,8% – во II триместре. Частота осложнений беременности у пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности, была не выше, чем в популяции, и значительно ниже, чем при заболевании COVID-19 во время беременности, что свидетельствует в пользу вакцинации беременных женщин с целью профилактики неблагоприятных перинатальных исходов [46]. В 5-й версии временных клинических рекомендаций «Организация оказании медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной COVID-19» от ноября 2021 г. рекомендуется проведение вакцинации в группе риска тяжелого течения COVID-19 с 12 недель беременности. Лактация не является противопоказанием [47].

После того, как было выдано разрешение на использование вакцин мРНК BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) и мРНК-1273 (Moderna), группы населения с наибольшим риском заболеваемости и смерти, связанных с коронавирусной инфекций 2019, были в приоритете для вакцинации. Среди них были беременные, несмотря на то, что они были исключены из первоначальных испытаний вакцины. В недавней публикации Центра по контролю и профилактики заболеваний (CDC) [48] сообщается, что более 30 000 женщин подверглись воздействию мРНК-вакцин в США. Боль в месте инъекции отмечалась чаще у беременных, чем у небеременных, в то время как головные боли, миалгия, озноб и лихорадка отмечались реже. Беременные не сообщали о серьезных реакциях чаще, чем небеременные женщины, за исключением тошноты и рвоты, о которых сообщалось несколько чаще только после введения второго компонента. В общей сложности было проанализировано 827 исходов беременности среди 5230 беременных женщин, включенных в проспективный реестр v-safe pregnancy. В результате исследования 712 случаев беременности (86,1%) закончились живорождением, самопроизвольным абортом – 12,6% (104 случая), мертворождением – 0,1% (1 случай) и

искусственным прерыванием беременности или внематочной беременностью – 1,2% (10 случаев). Среди 724 живорожденных младенцев, включая 12 случаев многоплодной беременности, 9,4% родились недоношенными (60 из 636 вакцинированных до 37 недель), 3,2% имели низкую массу тела для гестационного срока и 2,2% – серьезные врожденные аномалии. На момент опроса не было зарегистрировано ни одной смерти новорожденного. Случаи самопроизвольного выкидыша, осложнений беременности, недоношенности и врожденных дефектов были сопоставимы с общепопуляционными.

Предварительные данные американских коллег продемонстрировали передачу материнских антител плоду через плаценту, хотя еще слишком рано делать вывод о том, что это защитит будущих новорожденных [49].

Неживые вакцины не увеличивают риск развития врожденных пороков развития. Данные о других неживых вакцинах, таких как вакцина против гриппа, обнадеживают [50]. Известно, что мРНК-вакцины действуют локально (в месте инъекции) и быстро удаляются лимфатической системой. Вероятность того, что вакцина достигнет плаценты и пройдет ее, считается низкой. Учитывая эти данные, вакцинацию можно считать для беременных условно безопасной со II триместра (период наименьшего риска тератогенного действия и прерывания беременности) и необходимой, особенно при наличии факторов риска тяжелого течения COVID-19 или высокого риска заражения [51].

Заключение

Пандемия COVID-19 оказала катастрофическое влияние на мир с начала декабря 2019 г. Новая коронавирусная инфекция 2019 стала главной головоломкой для врачей всех специальностей.

Повышенный риск неблагоприятных исходов у беременных подчеркивает необходимость национальных и/или международных рекомендаций и руководствующих принципов для оптимизации существующих мер профилактики и лечения, снижения материнской смертности от COVID-19 во время беременности и в послеродовом периоде. Активная и пассивная профилактика COVID-19 одобрена в качестве эффективной стратегии для женщин, которые находятся на прегравидарном этапе, во время беременности и в период грудного вскармливания. Понимание того, что беременные являются уязвимой группой населения, имеет важное значение для улучшения медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что большинство беременных перенесут инфекцию COVID-19 бессимптомно. Врожденная инфекция возможна, но заболеваемость крайне низка, и чаще всего трансмиссия происходит при горизонтальной передаче при контакте с инфицированной мамой или бессимптомным медицинским персоналом. Доктора и медицинские сестры должны проводить профилактические беседы с беременными и/или родильницами о важности грудного вскармливания в эпоху пандемии и о возможных способах профилактики.

Литература/References

1. *Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 87-93. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. Novel coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. Arkhiv vnutrennej mediciny/ Internal Medicine Archive. 2020; 10(2): s 87-93. (In Russian)]
2. *Subbaraman N.* Pregnancy and COVID: what the data say. Nature. 2021; 7849(591): 193-5. https://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-00578-y.
3. *Papapanou M., Papaioannou M., Petta A., Routsi E., Farmaki M., Vlahos N., Siristatidis C.* Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(2): 596. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18020596.
4. *Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y., Racicot K., Aldo P., Mor G.* Viral infections during pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 2015; 73(3): 199213. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12355.
5. *Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M.* Influenza virus infection in pregnancy: a review. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015; 94(8): 797-819. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12680.
6. *Babarinsa I.A., Okunoye G.O., Odukoya O.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in pregnancy - An overview. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 263: 171-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.020.
7. *Nana M., Nelson-Piercy C.* COVID-19 in pregnancy. Clin. Med. (Lond). 2021; 21(5): e446-50. https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2021-0503.
8. *Лязгиян К.С.* Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 у беременных женщин (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021; 80: 91-9. [Lyazgiyan K.S. Clinical and immunological features of the novel coronavirus infection SARS-COV-2 in pregnant women (literature review). Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya/ Bulletin of Physiology and Respiratory Pathology. 2021; 80: 91-9. (in Russian)].
9. *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., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. Obstetrics. 2018. (in Russian)].
10. *Nowakowski F., Krajewska K., Klimek K., Wierzba W., Jakimiuk A.J.* COVID-19 during pregnancy one year on--what lessons did we learn? Ginekol. Pol. 2021; 92(5): 383-6. https://dx.doi.org/10.5603/GP.a2021.0095.
11. *Papageorghiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B., Rauch S., García-May P.K., Mhatre M.* et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(3): 289.e1-289.e17. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.014.
12. *Hapshy V., Aziz D., Kahar P., Khanna D., Johnson K.E., Parmar M.S.* COVID-19 and pregnancy: risk, symptoms, diagnosis, and treatment. SN Compr. Clin. Med. 2021 Apr 21:1-7. https://dx.doi.org/10.1007/s42399-021-00915-2.
13. RCOG. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 14: Published Wednesday 25 August 2021. Available at: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/
14. *Lassi Z.S., Ana A., Das J.K., Salam R.A., Padhani Z.A., Irfan O., Bhutta Z.A.* A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity. J. Glob. Health. 2021; 11: 05018. https://dx.doi.org/10.7189/jogh.11.05018.
15. *Parums D.V.* Maternal SARS-CoV-2 infection and pregnancy outcomes from current global study data. Med. Sci. Monit. 2021; 27: e933831-1. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.933831.
16. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/coronavirus-disease-answers?query=pregnancy+and+covid&referrerPageUr

l=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Femergencies%2Fdiseases%2Fnovel-coronavirus-2019%2Fcoronavirus-disease-answers

17. *Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W.* et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. lancet. 2020; 395(10226): 809-15. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
18. *Peng Z, Wang J., Mo Y., Duan W., Xiang G., Yi M., Bao L, Shi Y.* Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: a case report. J. Infect. Public Health. 2020; 13(5): 818-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.004.
19. *Schwartz D.A.* An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Arch. Pathol. Lab. Med. 2020; 144(7): 799-805. https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA.
20. *Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X.* Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA. 2020; 323(18):1848-9. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4861.
21. *Shah P.S., Diambomba Y., Acharya G., Morris S.K., Bitnun A.* Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020; 99(5): 565-8.
22. *Fan C., Lei D., Fang C., Li C., Wang M., Liu Y.* et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? Clin. Infect. Dis. 2021; 72(5): 862-4. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa226.
23. *Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X.* et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect. Dis. 2020; 20(5): 559-64. https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6.
24. *Wang X., Zhou Z., Zhang J., Zhu F., Tang Y., Shen X.* A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. Clin. Infect. Dis. 2020; 71(15): 844-6. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa200.
25. *Buonsenso D., Costa S., Sanguinetti M., Cattani P., Posteraro B., Marchetti S.* et al. Neonatal late onset infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Am. J. Perinatol. 2020; 37(8): 869-72. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710541.
26. *Zamaniyan M., Ebadi A., Aghajanpoor S., Rahmani Z., Haghshenas M., Azizi S.* Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. Prenat. Diagn. 2020; 40(13): 1759-61. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5713.
27. *Kirtsman M., Diambomba Y., Poutanen S.M., Malinowski A.K., Vlachodimitropoulou E., Parks W.T.* et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. CMAJ. 2020; 192(24): 647-50. https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200821.
28. *Sukhikh G., Petrova U., Prikhodko A., Starodubtseva N., Chingin K., Chen H., Bugrova A., Kononikhin A., Bourmenskaya O., Brzhozovskiy A., Polushkina E., Kulikova G., Shchegolev A., Trofimov D., Frankevich V., Nikolaev E., Shmakov R.* Vertical transmission of SARS-CoV-2 in second trimester associated with severe neonatal pathology. Viruses. 2021; 13(3): 447. https://dx.doi.org/10.3390/v13030447.
29. *Qiu L., Liu X., Xiao M., Xie J., Cao W., Liu Z.* et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. Clin. Infecti. Dis. 2020; 71(15): 813-7. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa375.
30. *Wu Y., Liu C., Dong L., Zhang C., Chen Y., Liu J.* et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. BJOG. 2020; 127(9): 1109-15. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16276.
31. *Elshafeey F., Magdi R., Hindi N., Elshebiny M., Farrag N., Mahdy S.* et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int. J. Gynecol. Obstet. 2020;150(1): 47-52. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13182.
32. *Saadaoui M., Kumar M., Al Khodor S.* COVID-19 Infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes. J. Pers. Med. 2021; 11(6): 483. https://dx.doi.org/10.3390/jpm11060483.
33. *Raschetti R., Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Loi B., Benachi A., De Luca D.* Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. Nat. Commun. 2020; 11(1): 5164. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18982-9.
34. *Song D., Prahl M., Gaw S.L., Narasimhan S., Rai D., Huang A.* et al. Passive and active immunity in infants born to mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: Prospective cohort study. medRxiv. 2021; 2021.05.01.21255871. https://dx.doi.org/10.1101/2021.05.01.21255871. Preprint.
35. *Stuebe A.* The risks of not breastfeeding for mothers and infants. Rev. Obstet. Gynecol. 2009; 2(4): 222-31.
36. *Smith E.R., Locks L.M., Manji K.P., McDonald C.M., Kupka R.* et al. Delayed breastfeeding initiation is associated with infant morbidity. J. Pediatr. 2017; 191: 57-62e.2. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.069.
37. *Singh A.P., Kumar V.H.S., Panda S.* Supporting breastfeeding in 2021 and beyond—lessons from the pandemic. Pediatr. Rep. 2021;13(2): 289-301. https://dx.doi.org/10.3390/pediatric13020037.
38. *Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W.* et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. lancet. 2020; 395(10226): 809-15. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
39. *Babata K.L., Yeo K.T., Chan C.S., Mazzarella K., Adhikari E.H., Kong J.Y., Hascoët J.M., Brion L.P.* Feeding strategies to prevent neonatal SARS-CoV-2 infection in term or late preterm babies born to mothers with confirmed COVID-19. Cochrane Database Syst. Rev. 2020(8). https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013691.
40. *Tam P.C.K., Ly K.M., Kernich M.L., Spurrier N., Lawrence D., Gordon D.L., Tucker E.C.* Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). et al. Clin. Infect. Dis. 2021; 72(1): 128-30. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa673.
41. *Bastug A., Hanifehnezhad A., Tayman C., Ozkul A., Ozbay O., Kazancioglu S., Bodur H.* Virolactia in an asymptomatic mother with COVID-19. Breastfeed. Med. 2020; 15(8): 488-91. https://dx.doi.org/10.1089/bfm.2020.0161.
42. *Flannery D.D., Puopolo K.M.* Perinatal COVID-19: guideline development, implementation, and challenges. Curr. Opin. Pediatr. 2021; 33(2): 188-94. https://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000997.
43. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19
44. *Pace R.M., Williams J.E., Järvinen K.M., Belfort M.B., Pace CD.W., Lackey K.A.* et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies, and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. mBio. 2021; 12(1): e03192-20. https://dx.doi.org/10.1128/mBio.03192-20.
45. RANZCOG, COVID-19 vaccination in pregnant and breastfeeding women. Updated Wednesday 10 March 2021. Available at: https://ranzcog.edu.au/statements- guidelines/covid-19-statement/covid-19-vaccination-information
46. *Сухих Г.Т., Долгушина Н.В., Шмаков Р.Г., Климов В.А., Яроцкая Е.Л., Петрова У.Л.* Исходы беременности пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности: предварительные данные. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 5-8. [Sukhikh G.T., Dolgushina N.V., Shmakov R.G., Klimov V.A., Yarotskaya E.L., Petrova U.L. Pregnancy outcomes in patients vaccinated against COVID-19 during pregnancy: preliminary data. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 11: 5-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.5-8.
47. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5 от 11.2021. 137с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Version 5 from 11.2021. 137 p. (in Russian)].
48. *Shimabukuro T.T., Kim S.Y., Myers T.R., Moro P.L., Oduyebo T., Panagiotakopoulos L.* et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. N. Engl. J. Med. 2021; 384(24): 2273-82. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2104983.

49. *Gray K.J., Bordt E.A., Atyeo C., Deriso E., Akinwunmi B., Young N.* et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(3): 303.e1-303.e17. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023.

50. *Nunes M.C., Aqil A.R., Omer S.B., Madhi S.A.* The effects of influenza vaccination during pregnancy on birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Perinatol. 2016; 33(11): 1104-14. https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586101.

51. *Cottin J., Benevent J., Khettar S., Lacroix I.* COVID-19 vaccines and pregnancy: What do we know? Therapie. 2021; 76(4): 373-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2021.05.011.

Поступила 18.01.2022
Принята в печать 24.01.2022
Received 18.01.2022
Accepted 24.01.2022

Сведения об авторах:
Петрова Ульяна Леонидовна, аспирант, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(991)118-24-31, u_petrova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0388-3104, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, главный внештатный специалист по акушерству МЗ РФ, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Uliana L. Petrova, PhD student, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(991)118-24-31, u_petrova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0388-3104, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head Specialist in Obstetrics of Ministry of Healthcare of Russia, Director of the Institute of Obstetrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

А.В. МИХАЙЛОВ[1,2,3,5], А.Н. РОМАНОВСКИЙ[1,4], В.Е. ВОЛЧЁНКОВА[1,3],
Т.А. КАШТАНОВА[1], А.А. КУЗНЕЦОВ[1,2], А.В. ШЛЫКОВА[1,3], И.В. КЯНКСЕП[1], А.А. САВЕЛЬЕВА[1]

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МОНОАМНИОТИЧЕСКОМ МНОГОПЛОДИИ

[1]СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова, Санкт-Петербург, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербург, Россия
[5]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен обзор современных положений об особенностях ведения беременности при моноамниотических двойнях. Описаны диагностические ультразвуковые критерии моноамниотических двоен. Рассмотрены основные осложнения моноамниотического многоплодия — врожденные аномалии развития, в том числе синдром неразделившихся близнецов, коллизия пуповин плодов, наличие дискордантных аномалий развития, а также специфические осложнения монохориальных двоен — фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии и синдром обратной артериальной перфузии. Представлены современные принципы антенатальной коррекции методами фетальной хирургии. Подробно рассмотрены дискуссионные вопросы антенатального динамического наблюдения беременности при моноамниотических двойнях и подходы к тактике ведения и срокам родоразрешения. Моноамниотические двойни относятся к беременностям крайне высокого риска, требующим тщательного динамического наблюдения с целью своевременной диагностики и коррекции возможных осложнений. При этом в настоящее время не сформулирован оптимальный подход к протоколу динамического наблюдения моноамниотических двоен во второй половине беременности, организации его наблюдения в амбулаторных и/или стационарных условиях, а также выбору оптимального срока родоразрешения при неосложненном течении такой беременности, позволяющего минимизировать как антенатальные потери, так и неонатальную заболеваемость и смертность. ***Заключение:*** *Для установления оптимального протокола динамического наблюдения во второй половине беременности и родоразрешения моноамниотических двоен необходима организация многоцентровых, желательно рандомизированных исследований.*

Ключевые слова: *моноамниотическая двойня, коллизия пуповин, фето-фетальный трансфузионный синдром, неразделившиеся близнецы, дискордантные аномалии развития.*

Вклад авторов: Михайлов А.В. — редактирование и переработка рукописи; Романовский А.Н., Волчёнкова В.Е. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, написание текста статьи, оформление рукописи; Каштанова Т.А., Кузнецов А.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы; Савельева А.А. — сбор данных литературы.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена к публикации без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлов А.В., Романовский А.Н., Волчёнкова В.Е., Каштанова Т.А., Кузнецов А.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В., Савельева А.А. Современные подходы к ведению беременности при монохориальном моноамниотическом многоплодии. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 12-19
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.12-19

A.V. MIKHAILOV[1,2,3,5], A.N. ROMANOVSKY[1,4], V.E. VOLCHENKOVA[1,3], T.A. KASHTANOVA[1], A.A. KUZNETSOV[1,2], A.V. SHLYKOVA[1], I.V. KYANKSEP[1], A.A. SAVELEVA[1]

CURRENT APPROACHES TO MANAGING MONOCHORIONIC MONOAMNIOTIC MULTIPLE PREGNANCY

[1]Maternity Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia
[2]Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[3]S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[4]Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg University, Saint Petersburg, Russia
[5]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

This paper reviews current provisions on the features of management of monoamniotic twin pregnancy. It describes diagnostic ultrasound criteria for monoamniotic twins and considers main complications of monoamniotic multiple pregnancy, such as congenital developmental anomalies, including conjoined twin syndrome, umbilical cord entanglement, discordant malformations, as well as specific complications of monochorionic twins, such as twin-to-twin transfusion syndrome, anemia-polycythemia sequence, and twin reversed arterial perfusion syndrome. The paper presents the current principles of antenatal correction by fetal surgical techniques. It considers in detail the debatable problems of antenatal follow-up of monoamniotic twin pregnancy, as well as approaches to management tactics and timing of delivery. Monoamniotic twins are extremely high-risk pregnancies that require careful follow-up in order to diagnose and correct possible complications in a timely manner. At the same time, there is nowadays no optimal approach to the follow-up protocol for monoamniotic twins in the second half of pregnancy, to the organization of its outpatient and/or inpatient follow-up, as well as the choice of the optimal delivery time in the uncomplicated course of this pregnancy, which makes it possible to minimize both antenatal losses and neonatal morbidity and mortality.

Conclusion: *It is necessary to organize multicenter, preferably randomized trials for establishment of an optimal follow-up protocol in the second half of pregnancy and time of delivery of monoamniotic twins.*

Keywords: *monochorionic twins, umbilical cord entanglement, twin-to-twin transfusion syndrome, conjoined twins, discordant malformations.*

Authors' contributions: Mikhailov A.V. – manuscript editing and revision; Romanovsky A.N., Volchenkova V.E. – literature data collection, analysis, and generalization; writing the text of the article; preparation of the manuscript; Kashtanova T.A., Kuznetsov A.A., Shlykova A.V., Kyanksep I.V. – literature data collection, analysis, and generalization; Saveleva A.A. – literature data collection.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared for publication without sponsorship.

For citation: Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Volchenkova V.E., Kashtanova T.A., Kuznetsov A.A., Shlykova A.V., Kyanksep I.V., Saveleva A.A. Current approaches to managing monochorionic monoamniotic multiple pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 12-19 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.12-19

Моноамниотические двойни являются результатом деления бластоцисты в период с 8-х по 13-е сутки после оплодотворения яйцеклетки и характеризуются формированием одного хориона и двух эмбрионов, развивающихся в единой амниотической полости. Частота моноамниотических двоен варьирует в зависимости от особенностей популяции и встречается в 1 случае на 10 000–25 000 – в 0,01% от спонтанно наступивших беременностей до 1% – от числа всех многоплодных беременностей и в 5% – от всех монохориальных двоен [1–3]. Вынашивание моноамниотического многоплодия сочетается с высокой частотой антенатальной гибели плодов и перинатальной смертности, достигающей 30–70% [4, 5]. В последние годы частота перинатальных потерь при моноамниотическом многоплодии имеет тенденцию к снижению до 3,3–12%, благодаря внедрению динамического ультразвукового наблюдения и досрочного планового родоразрешения [5–7]. Высокие показатели перинатальной смертности и заболеваемости при моноамниотических двойнях обусловлены не только ранними преждевременными родами и специфическими осложнениями, общими для всех монохориальных двоен, такими как фетофетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром обратной артериальной перфузии, селективный синдром замедления роста плода, но и значительной частотой врожденных аномалий развития, достигающей 7–28%, включая феномен неразделившихся близнецов [4–9]. Коллизия пуповин плодов, имеющая место только при моноамниотическом многоплодии до 24 недель беременности, по данным разных авторов, в 11,4–50% случаев является причиной гибели одного или обоих плодов [4, 10, 11].

Ранняя диагностика моноамниотического многоплодия возможна уже в период комбинирован-

ного пренатального скрининга в конце I триместра беременности, что имеет важнейшее значение для определения оптимальной тактики ее дальнейшего ведения и всестороннего пренатального консультирования родителей. Rodis et al. предложили ультразвуковые диагностические критерии для моноамниотических двоен – единая плацента, одинаковый пол обоих плодов, отсутствие межамниотической перегородки, одинаковое количество амниотической жидкости вокруг каждого плода и свободное перемещение обоих плодов в амниотической полости [12]. В I триместре беременности выявление единственного желточного мешка при наличии двух эмбрионов позволяет заподозрить наличие моноамниотической двойни, поскольку четкая визуализация этой эмбриональной структуры обычно становится возможной ранее, чем четкая визуализация межамниотической мембраны. Цветовое допплеровское картирование и 3D-моделирование позволяют повысить точность установления моноамниотического многоплодия при визуализации близкого расположения мест отхождения пуповин плодов от плаценты и формирования их переплетений и истинных узлов [12, 13]. При проведении ультразвукового исследования во II триместре беременности моноамниотические двойни необходимо дифференцировать с ангидрамнионом при так называемом феномене «плода в коконе» («cocoon-sign» или «stuck-twin») при ФФТС. Такой плод сохраняет свое фиксированное к стенке матки расположение независимо от изменений положения тела матери; при этом современные приборы с высоким разрешением позволяют визуализировать межамниотическую мембрану в области мелких частей и лица плода даже при ангидрамнионе. В редких случаях исходного монохориального диамниотического многоплодия возможно формирование псевдомоноамниотических двоен вследствие спонтанного разрыва межамниотической мембраны. Однако чаще нарушение целостности и разрывы последней связаны с проведением внутриматочных диагностических или лечебных вмешательств, таких как амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия и лазерная коагуляция анастомозов плаценты при ФФТС. Перинатальная смертность при развитии псевдомоноамниотической беременности также высока, как и при истинных моноамниотических двойнях [14, 15].

В первой половине беременности при моноамниотических двойнях высокая частота гибели плодов связана как с коллизиями пуповин плодов, так и с врожденными аномалиями их развития. Аномалии развития у плодов чаще имеют место среди монозиготных двоен по сравнению с дизиготными; при этом частота их выявления при монохориальном многоплодии в 2,5 раза выше, чем при дихориальном. Однако по аномалиям развития, которые не имеют ассоциации с хромосомными аберрациями, близнецы обычно дискордантны [16]. Частота выявления врожденных аномалий развития у плодов при моноамниотических двойнях достигает 20–30%; при этом более чем у трети из них имеют место разнообразные нарушения формирования сердца у одного или обоих плодов, которые встречаются в 9 раз чаще (до 57,1% случаев), чем при однoплодной беременности [2, 17]. На втором месте по частоте выявления стоят аномалии центральной нервной системы – в основном нарушения строения структур головного мозга [18].

Уникальным нарушением развития плодов при моноамниотическом многоплодии является феномен неразделившихся («сиамских») близнецов – эмбрионов, не разделившихся какой-либо частью тела в результате неполного деления эмбрионального диска после 13-го дня с момента оплодотворения. Термин «сросшиеся» близнецы является некорректным, поскольку основной патогенетической причиной является нарушение полного разделения эмбрионов, а не их сращение. Частота возникновения неразделившихся близнецов составляет до 1% от монозиготных двоен, или 0,5–3 случая на 50 000–100 000 родов; частота живорождения при этой патологии развития ниже и составляет до 5 случаев на 1 000 000 родов [12, 14, 19]. Среди неразделившихся близнецов плоды женского пола встречаются в 3 раза чаще, чем мужского. Неразделившиеся двойни классифицируют по области неразделения с добавлением суффикса «паги». Вентральное неразделение эмбрионов встречается в 87%, среди которого наиболее частые варианты – торакопаги (19–74%), цефалопаги (11%), омфалопаги (10–33%), парапаги (28%) и ишиопаги (6–11%). Дорсальное неразделение составляет 13% – краниопаги (1–6 %), пигопаги (6–18%) и рахиопаги (2%) [12, 14].

Ультразвуковая диагностика наличия неразделившихся близнецов также возможна в I триместре, и основным ее критерием является наличие единого конгломерата эмбриональных частей и отсутствие возможности отдельной визуализации даже в периоды их двигательной активности. Дополнительными ультразвуковыми признаками могут являться V- или Y-образный вид тел эмбрионов, более трех сосудов пуповины, близкое постоянное расположение конечностей, постоянное положение тел плодов на одном уровне, независимо от наружной стимуляции или изменения положения тела матери, наличие единственного сердца [12, 14]. При ультразвуковом исследовании в 19–22 недели беременности обязательным является тщательное исследование анатомии обоих плодов из неразделившейся двойни с целью исключения сопутствующих аномалий развития внутренних органов, в особенности сердца, что имеет важнейшее значение для пренатального консультирования родителей и выбора дальнейшей тактики ведения беременности. При выявлении неразделившейся двойни до достижения срока жизнеспособности правомерна постановка вопроса о целесообразности дальнейшего вынашивания беременности. Несмотря на достижения неонатальной хирургии, благоприятный исход операций по разделению плодов с общими внутренними органами, такими, как сердце или головной мозг, крайне сомнителен [12].

В случаях принятия родителями решения о продолжении вынашивания беременности, основной задачей становится достижение максимально близ-

кого к доношенному сроку беременности, необходимого для хирургической коррекции и последующего выживания близнецов при обеспечении минимальных рисков в отношении здоровья матери. Более чем в половине случаев беременность при неразделившейся двойне осложняется выраженным многоводием, что может потребовать выполнения серийных амниоредукций с целью снижения рисков преждевременного излития околоплодных вод и развития родовой деятельности [12]. После достижения срока беременности 32–34 недели рекомендуют обсудить время и возможные особенности оперативного абдоминального родоразрешения [20].

Возможность постнатального выживания при неразделившейся двойне во многом определяется областью неразделения и вовлеченностью в неразделение внутренних органов плодов. Лишь 46% неразделившихся близнецов рождаются живыми, при этом более половины из них погибают вскоре после рождения [21]. Так, при экстренных операциях по разделению плодов в случае, когда состояние одного близнеца угрожает жизни другого, выживаемость плодов не превышает 30–50% [12]. При возможности стабилизации состояния новорожденных и последующих плановых оперативных вмешательствах по разделению новорожденных частота их выживаемости может достигать 80–90% [12].

Помимо врожденных аномалий развития, значительный вклад в перинатальные потери при моноамниотических двойнях вносят специфические для монохориального многоплодия осложнения, связанные с наличием васкулярных анастомозов в общей для двух плодов плаценте – ФФТС, синдром анемии-полицитемии, а также синдром обратной артериальной перфузии. Частота развития ФФТС при моноамниотической двойне ниже, чем при монохориальной диамниотической, и составляет 2–6%, что объясняется протективным действием часто имеющих место значимых артерио-артериальных анастомозов [2, 6–8, 17, 22, 23]. Применение критериев Quintero при диагностике ФФТС при моноамниотических двойнях затруднено [24]. В соответствии с рекомендациями ISUOG [25] ультразвуковой скрининг ФФТС начинают с 16 недель беременности с повторными исследованиями каждые 2 недели. При моноамниотических двойнях основное внимание рекомендовано уделять общему количеству околоплодных вод, визуализации и изменению в динамике размеров мочевых пузырей обоих плодов, оценке кровотока в артерии пуповины, венозном протоке, измерении максимальной систолической скорости в средней мозговой артерии, а также появлению признаков нарушения внутрисердечной гемодинамики в виде трикуспидальной регургитации, а также признакам отека тканей одного из плодов [16, 24, 26]. В случае развития ФФТС при моноамниотической двойне методом выбора является выполнение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Выживаемость плодов при использовании данной методики при моноамниотическом многоплодии не отличается от таковой при монохориальных диамниотических двойнях и составляет, по данным S. Peeters, 78% [8]. Помимо ФФТС, возможно развитие и спонтанного синдрома анемии-полицитемии, который также может требовать коррекции с применением фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов [27, 28]. Течение и перинатальные исходы при синдроме обратной артериальной перфузии при моноамниотическом многоплодии также имеют свои особенности. Близкое расположение мест выхода пуповин из плаценты перфузируемого плода и плода-помпы при отсутствии межамниотической мембраны в абсолютном большинстве случаев приводит к формированию коллизии пуповин и обусловливает высокую частоту перинатальных потерь плода-помпы [29]. В целях коррекции этого осложнения при сроке до 16–18 недель необходимо выполнение коагуляции пуповины плода-акардиуса с обязательным последующим ее пересечением, что позволяет достичь перинатальной выживаемости в 74–90% [8, 30].

При наличии дискордантных летальных аномалий развития и/или критической диссоциации роста плодов возможно применение селективного фетоцида при помощи методов фетальной хирургии. Методом выбора для выполнения фетоцида считается биполярная коагуляция сосудов пуповины с последующим обязательным ее пересечением в целях предотвращения критических нарушений гемодинамики у продолжающего свое развитие плода вследствие формирования узла с коагулированной пуповиной второго плода. Фетоцид путем селективной коагуляции сосудов плаценты, принадлежащих скомпрометированному плоду, по сравнению с биполярной коагуляцией его пуповины сопровождается худшими перинатальными исходами, так как ее выполнение не исключает риск коллизии пуповин и последующей гибели и здорового плода [8, 24].

Как основные причины перинатальной смертности при моноамниотических двойнях рассматриваются коллизия и/или образование истинных узлов пуповин плодов, приводящих к острому нарушению кровотока в их артериях и венах. Формирование узлов или переплетения пуповин плодов, связанное с близким расположением мест отхождения пуповин от плаценты и большой подвижностью плодов в единой амниотической полости, может возникать на ранних сроках беременности, и уже к 12 неделям беременности диагностируется в 42–95% [7, 16, 18, 30–33]. Частота формирования истинных узлов при коллизии пуповин в настоящее время четко не определена. Считается, что коллизии пуповин в той или иной степени присутствуют фактически во всех случаях моноамниотических двоен, однако они лишь в части случаев приводят к антенатальным потерям [10, 16]. Вероятно, острое нарушение плодово-плацентарной гемодинамики при истинном формировании узлов предотвращают протективный эффект вартонова студня и резистентность сосудов пуповины к внешней компрессии [16]. Изолированное выявление коллизии пуповин или даже наличие истинных узлов пуповины без признаков ухудшения плодово-плацентарной гемодинамики не требует экстренного родоразрешения

и не ухудшает перинатальных исходов [10]. При исключении из причин пренатальной смертности гибели плодов вследствие врожденных аномалий, ФФТС, синдрома обратной артериальной перфузии, неразделившихся близнецов и спонтанного невынашивания до 22 недель беременности, частота антенатальных потерь при моноамниотических двойнях во второй половине беременности достигает лишь 5–10 % [7, 31–33].

В настоящее время продолжается обсуждение оптимальной стратегии антенатального наблюдения пациенток при моноамниотическом многоплодии. В целях снижения перинатальных потерь рекомендуют динамическое наблюдение подобных пациенток каждые 2 недели, начиная с 16 недель беременности, в условиях специализированных центров. В нескольких исследованиях показано улучшение перинатальных исходов при моноамниотическом многоплодии при непрерывном стационарном наблюдении во второй половине беременности [24], при динамическом допплерометрическом и кардиотокографическом контроле состояния плодов 2–3 раза в неделю с 26–28-й недели беременности вплоть до родоразрешения [10, 12, 21]. Однако в других исследованиях различий в перинатальных исходах при амбулаторном и стационарном наблюдении выявлено не было [7]. До настоящего времени однозначно не определено, какая антенатальная практика может позволить предотвратить антенатальные потери, связанные с нарушением кровотока в сосудах пуповин вследствие их коллизий или затягивания истинных узлов [34, 35].

В целях ограничения двигательной активности плодов в полости матки была предложена методика медикаментозной амниоредукции путем назначения беременной нестероидного противовоспалительного препарата сулиндак, который после прохождения маточно-плацентарного барьера и попадания в системный кровоток плодов вызывает снижение у них мочепродукции при отсутствии воздействия на функцию артериального протока. Предполагается, что ограничение двигательной активности плодов ввиду развития медикаментозного маловодия после 24–27 недель беременности может снизить риск затягивания узлов пуповин и развития критических нарушений гемодинамики плодов. Однако однозначных доказательств эффективности подобной практики для того, чтобы рекомендовать ее для рутинного применения, еще не получено [12].

Учитывая вышеизложенное, при консультировании родителей следует акцентировать их внимание на том, что при наблюдении моноамниотических беременностей отсутствие ультразвуковых и кардиотокографических нарушений в состоянии плодов не позволяет исключить непредсказуемые перинатальные потери [7].

Ввиду отсутствия высокоспецифичных методов выявления маркеров нарушений плодово-плацентарной гемодинамики вследствие коллизий пуповин подход к времени проведения курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода продолжает обсуждаться в контексте оптимального времени родоразрешения при моноамниотическом многоплодии. В ряде клиник первый профилактический курс глюкокортикоидов назначают уже по достижении 24 недель беременности, предполагая высокую вероятность экстренного оперативного родоразрешения вследствие ухудшения состояния плодово-плацентарной гемодинамики или преждевременного развития родовой деятельности. Однако подобный подход подразумевает необходимость проведения повторных курсов, так как эффективность антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома оптимальна лишь при его проведении в периоде 7 суток до родоразрешения [5].

Однозначно сформировать представление об оптимальных сроках родоразрешения пациенток при неосложненном течении моноамниотических двоен представляется затруднительным ввиду отсутствия по настоящее время результатов рандомизированных контролируемых исследований. Учитывая потенциальные риски антенатальных потерь в III триместре беременности, большинство рекомендуют плановое оперативное родоразрешение после 32-й недели беременности при предварительном проведении курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [1, 2, 9, 16, 31]. В современных условиях специализированных центров ближайшие неонатальные исходы при такой тактике относительно благоприятны, и младенческая смертность составляет менее 1%; однако частота клинически выраженного респираторного дистресс-синдрома новорожденных достигает 5% даже при использовании сурфактанта, что может влиять на последующее развитие новорожденных [9, 36–39]. Частота антенатальных потерь при неосложненном течении моноамниотической двойни после 32 недель варьирует от 2,2 до 21,9% [2, 3, 7, 18, 40]. Значительные различия этих величин объясняются гетерогенностью включенных данных, в которые вошли беременные с врожденными аномалиями развития плодов, а также с поздним проявлением ФФТС. В ряде относительно недавних исследований частота антенатальной гибели плодов составляет 1% при сроке беременности до 31–32-й недели и 2% – при ее пролонгировании до 33–34 недель [12, 16, 31]. Van Mieghem et al. определили оптимальный срок родоразрешения в 32 4/7 недели, после которого риск перинатальных потерь, по их мнению, превышает риск неонатальной заболеваемости [31]. Тем не менее ряд работ показал отсутствие антенатальных потерь при условии постоянного динамического наблюдения и при продолжении беременности более 32 недель [3, 19].

Общепринятым методом родоразрешения моноамниотических двоен является кесарево сечение с целью предотвращения в родах критических коллизий пуповин плодов, нарушения гемодинамики в сосудах пуповины или развития острого ФФТС на фоне родовой деятельности [35, 38, 39, 41–44]. При этом в ряде работ не исключается возможность успешного рождения моноамниотических двоен через естественные родовые пути, частота которого достигала 40–81% [3].

Заключение

Несмотря на значительный интерес исследователей в последние 20 лет к разработке методов оптимального ведения моноамниотической беременности, многие его аспекты остаются дискуссионными. Не вызывает сомнения, что моноамниотические двойни относятся к беременности крайне высокого риска, что обуславливает необходимость их динамического наблюдения для своевременной диагностики и коррекции возможных осложнений. Однако для установления оптимального протокола динамического наблюдения моноамниотических двоен во второй половине беременности в целях минимизации антенатальной смертности и неонатальной заболеваемости, определения принципов организации его амбулаторного и/или стационарного осуществления до достижения оптимального срока родоразрешения, необходима организация многоцентровых, желательно рандомизированных исследований.

Литература/References

1. *Shub A., Walker S.P.* Planned early delivery versus expectant management for monoamniotic twins. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (4): CD008820. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008820.pub2.
2. *Allen V.M., Windrim R., Barrett J., Ohlsson A.* Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. BJOG. 2001; 108(9): 931-6. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00216.x.
3. *Anselem O., Mephon A., Le Ray C., Marcellin L., Cabrol D., Goffinet F.* Continued pregnancy and vaginal delivery after 32 weeks of gestation for monoamniotic twins. Eur. J. Obstet. Gynecol. Repro Biol. 2015; 194: 194-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.014.
4. *Quinn K.H., Cao C.T., Lacoursiere Y., Schrimmer D.* Monoamniotic twin pregnancy: continuous inpatient electronic fetal monitoring – an impossible goal? Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204(2): 161.e1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.044.
5. *Bibbo C., Easter S.R., Saadeh M., Little S.E., Robinson J.N.* Timing of antenatal corticosteroid administration in monoamniotic twins. Am. J. Perinatol. Rep. 2019; 9(2): e153-9. https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1687872.
6. *Hack K.E.A., van Gemert M.J.C., Lopriore E., Schaap A.H.P., Eggink A.J., Elias S.G.* et al. Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. Placenta. 2009; 30(1): 62-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2008.09.016.
7. *D'Antonio F., Odibo A., Berghella V., Khalil A., Hack K., Saccone G.* et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(2): 166-74. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20100.
8. *Peeters S.H.P., Devlieger R., Middeldorp J.M., DeKoninck P., Deprest J., Lopriore E.* et al. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. Prenat. Diagn. 2014; 34(6): 586-91. https://dx.doi.org/10.1002/pd.4353.
9. *Heyborne K.D., Porreco R.P., Garite T.J., Phair K., Abril D.* Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192(1): 96-101. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.037.
10. *Aurioles-Garibay A., Hernandez-Andrade E., Romero R., Garcia M., Qureshi F., Jacques S.M.* et al. Presence of an umbilical artery notch in monochorionic/monoamniotic twins. Fetal Diagn. Ther. 2014; 36(4): 305-11. https://dx.doi.org/10.1159/000361020.
11. *Rossi A.C., Prefumo F.* Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 41(2): 131-5. https://dx.doi.org/10.1002/uog.12345.
12. *Rodis J.F., Vintzileos A.M., Campbell W.A., Deaton J.L., Fumia F., Nochimson D.J.* Antenatal diagnosis and management of monoamniotic twins. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 157(5): 1255-7. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80305-8.
13. *Mikhailov A., Romanovsky A.* Multiple pregnancy under ultrasound umbrella. Donald School J. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011; 5(3): 219-30. https://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1199.
14. *Suzuki S.* Case series of monoamniotic and pseudomonoamniotic twin gestations. ISRN Obstet. Gynecol. 2013; 2013: 369419. https://dx.doi.org/10.1155/2013/369419.
15. *Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А., Кянксеп А.Н., Кузнецов А.А., Шлыкова А.В., Кинксеп И.В., Савельева А.А., Волчёнкова В.Е.* Формирование псевдомоноамниотической двойни после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме (клинический случай и обзор литературы). Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019; 3-4: 41-4. [Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Kashtanova T.A., Kyanksep A.N., Kuznetsov A.A., Shlykova A.V., Kyanksep I.V., Savel'eva A.A., Volchenkova V.E. Pseudomonoamniotic twin development after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome (case report and review of literature). Obstetrics and Gynaecology of Saint Petersburg. 2019; 3-4: 41-4. (in Russian)].
16. *Cordero L., Franco A., Joy S.D.* Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. J. Perinatol. 2006; 26(3): 170-5. https://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211457.
17. *Hack K.E.A., Derks J.B., Schaap A.H., Lopriore E., Elias S.G., Arabin B.* et al. Perinatal outcome of monoamniotic pregnancies. Obstet. Gynecol. 2009; 113(2, Pt. 1): 353.
18. *Prefumo F., Fichera A., Pagani G., Marella D., Valcamonico A., Frusca T.* The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. Prenat Diagn. 2015; 35(3): 274-80.
19. *Desai N., Lewis D., Sunday S., Rochelson B.* Current antenatal management of monoamniotic twins: a survey of maternal-fetal medicine specialists. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2012; 25(10): 1913-6. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.668979.
20. *O'Brien P., Nugent M., Khalil A.* Prenatal diagnosis and obstetric management. Semin. Pediatr. Surg. 2015; 24(5): 203-6. https://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2015.06.002
21. *Andrews R.E., Yates R.W.M., Sullivan I.D.* The management of coinjoined twins: cardiology assessment. Semin. Pediatr. Surg. 2015; 24(5): 217-20. https://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2015.07.003.
22. *Murgano D., Khalil A., Prefumo F., Van Mieghem T., Rizzo G., Heyborne K.D.* et al. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(3): 310-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.21889.
23. *Umur A., van Gemert M.J.C., Nikkels P.G.J.* Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189(5): 1325-9. https://dx.doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00811-1.
24. *Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В., Кузнецов А.А., Мовчан В.Е., Овсянников Ф.А., Базаров И.Р.* Ведение беременности и сроки родоразрешения при монохориальной моноамниотической двойне. Трансляционная медицина. 2019; 6(5): 39-44. [Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Kashtanova T.A., Kyanksep I.V., Kuznetsov A.A., Movchan V.E., Ovsyannikov F.A., Bazarov I.R. Antenatal management and terms of delivery in monoamniotic twin pregnancy. Translational Medicine. 2019; 6(5): 39-44. (in Russian)].
25. *Khalil A., Rodgers M., Baschat A., Bhide A., Gratacos E., Hecher K.* et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(2): 247-63. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15821.

26. *Oepkes D., Sueters M.* Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies. Best Pract. Res. Clin Obste.t Gynaecol. 2017; 38: 59-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.004.

27. *Diehl W., Glosemeyer P., de Sousa M.T., Hollwitz B., Ortmeyer G., Hecher K.* Twin anemia polycythemia sequence (TAPS) in monoamniotic twins: a case report. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 42(1): 108-11. https://dx.doi.org/10.1002/uog.12418.

28. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 10-5. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome in monochorionic multiple pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2016; 1: 10-5 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.10-15.

29. *Sepulveda W., Wong A.E., Bustos J.C., Flores X., Alcalde J.* Acardiac fetus, complicating a triplet preganancy: management and outcome. Prenat. Diagn. 2009; 29(8): 794-9. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2291.

30. *Костюков К.В., Гладкова К.А., Тетруашвили Н.К.* Тактика ведения беременности при синдроме обратной артериальной перфузии. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 44-9. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Tetruashvili N.K. Pregnancy management tactics in reversed arterial perfusion syndrome. Obstetrics and Gynaecology. 2018; 11: 44-49. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.44-49.

31. *Van Mieghem T., de Heus R., Lewi L., Klaritsch P., Kollmann M., Baud D.* et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. Obstet. Gynecol. 2014; 124(3): 498-506.

32. *Dias T., Mahsud-Dornan S., Bhide A., Papageorghiou A.T., Thilaganathan B.* Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010; 35(2): 201-4. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7501.

33. *Lewi L.* Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010; 35(2): 139-41. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7553.

34. *Hugon-Rodin J., Guilbert J.-B., Baron X., Camus E.* Notching of the umbilical artery waveform associated with cord entanglement in a monoamniotic twin pregnancy. The J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2013; 26(15): 1559-61. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.794204.

35. *Saccone G., Berghella V., Locci M., Ghi T., Frusca T., Lanna M.* et al. Inpatient vs outpatient management and timing of delivery of uncomplicated monochorionic monoamniotic twin pregnancy: the MONOMONO study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(2): 175-83. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19179.

36. *Murata M., Ishii K., Kamitomo M., Murakami T., Takahashi Y., Sekino M.* et al. Perinatal outcome and clinical features of monochorionic monoamniotic twin gestation. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2013; 39(5): 922-5. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12014.

37. *Glinianaia S.V., Rankin J., Khalil A., Binder J., Waring G., Sturgiss S.N.* et al. Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of monochorionic monoamniotic twin pregnancy: a collaborative multicenter study in England, 2000-2013. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(2): 184-92. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19114.

38. *Ishii K.* Prenatal diagnosis and management of monoamniotic twins. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2015; 27(2): 159-64. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000160.

39. *Lee Y.M.* Delivery of twins. Semin. Perinatol. 2012; 36(3): 195-200. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2012.02.004.

40. *Roque H., Gillen-Goldstein J., Funai E., Young B.K., Lockwood C.J.* Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2003; 13(6): 414.

41. *Newman R.B., Unal E.R.* Multiple gestations: timing of indicated late preterm and early-term births in uncomplicated dichorionic, monochorionic, and monoamniotic twins. Semin. Perinatol. 2011; 35(5): 277-85. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2011.05.005.

42. *Post A., Heyborne K.* Managing monoamniotic twin pregnancies. Clin. Obstet. Gynecol. 2015; 58(3): 643-53. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000118.

43. *Saccone G., Khalil A., Thilaganathan B., Glinianaia S.V., Berghella V., D'Antonio F.* et al. Weight discordance and perinatal mortality in monoamniotic twin pregnancy: analysis of MONOMONO, NorSTAMP and STORK multiple-pregnancy cohorts. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(3): 332-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20357.

44. *Demaria F., Goffinet F., Kayem G., Tsatsaris V., Hessabi M., Cabrol D.* Monoamniotic twin pregnancies: antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. BJOG. 2004; 111(1): 22-6. https://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00009.x.

Поступила 21.10.2021
Принята в печать 24.12.2021
Received 21.10.2021
Accepted 24.12.2021

Сведения об авторах:

Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп. 1; главный научный сотрудник, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, mav080960@gmail.com

Романовский Артем Николаевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом № 17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп. 1; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ, 199004, Россия, Санкт-Петербург, ВО, 21 линия, д. 8а.

Волчёнкова Вероника Евгеньевна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп. 1; заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47.

Каштанова Татьяна Александровна, заведующая отделением пренатальной диагностики, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, Лесноозаводская ул., д. 4. корп. 1.

Кузнецов Александр Александрович, к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом № 17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп.1; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Шлыкова Анна Вячеславовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп. 1.

Кяксен Инна Викторовна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп. 1

Савельева Анна Антоновна, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесноозаводская, д. 4, корп. 1.

Автор, ответственный за переписку: Антон Валерьевич Михайлов, mav080960@gmail.com

Authors' information:

Anton V. Mikhailov, Dr. Med. Sci., Director and Chief of the Maternity Hospital No. 17, Lesnozavodskaya str. 4-1, St. Petersburg, 192174, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str., 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47, Piskarevskiy Ave., St. Petersburg, 195067, Russia; General Researcher, Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mendeleevskaya line 3, St. Petersburg, 199034, Russia, mav080960@gmail.com

Artem N. Romanovsky, PhD, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University, 8a, 21-st Line, St. Petersburg, 199004, Russia.
Veronika E. Volchenkova, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, Lesnozavodskaya str. 4-1, St. Petersburg, 192174, Russia; postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47, Piskarevskiy Ave., St. Petersburg, 195067, Russia.
Tatiana A. Kashtanova, obstetrician-gynecologist, Head of Prenatal Diagnostics Department, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia.
Alexandr A. Kuznetsov, PhD, obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia; assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia.
Anna V. Shiykova, PhD, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia.
Inna V. Kyanksep, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia.
Anna A. Saveleva, doctor of ultrasound and radiology, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia.
Corresponding author: Anton V. Mikhailov, mav080960@gmail.com

А.Р. ГАЙДАРОВА[1], В.А. ГУСАР[1], О.Р. БАЕВ[1,2]

ИНИЦИАЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК МНОГОФАКТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ КОММУНИКАЦИИ КОМПАРТМЕНТОВ МАТЕРИ И ПЛОДА

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

Своевременное самопроизвольное начало родов является скоординированным процессом взаимодействия организмов матери и плода. В инициацию данного процесса вносят вклад различные механизмы, включая секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов с последующей активацией ядерного транскрипционного фактора NF-kB, снижение функции прогестеронового рецептора, механическое растяжение матки, способствующее экспрессии моноцитарного хемотаксического протеина-1. В индукции родов неоспоримо участие и самого плода, секретирующего сигнальные молекулы (SP-A и PAF, кортикотропин-рилизинг-гормон, эндотелин-1) от созревающих органов и систем в амниотическую жидкость. Физиологическое старение плодных оболочек также является одним из пусковых стимулов нормальных родов, в результате которого возникает стерильное воспаление, запускающее каскад событий, способствующих инициации родовой деятельности. В последнее время обсуждается роль малых некодирующих молекул, микроРНК (miR-200, miR-199a-3p, miR-214, miR-181, miR-143, miR-34b/c, miR-338), в контроле покоя и сократимости миометрия во время беременности и родов посредством регуляции экспрессии определенных генов и функции прогестеронового рецептора.
Заключение: *Таким образом, к повышению сократимости миометрия и инициации родовой деятельности ведет сложный многофакторный процесс, тонко настраиваемый и координируемый посредством множества сигнальных молекул, секретируемых организмами матери и плода.*

Ключевые слова: *индукция родов, прогестерон, старение плодных оболочек, мкРНК, экзосомы*

Вклад авторов: Гайдарова А.Р., Гусар В.А., Баев О.Р. – сбор информации, написание и редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гайдарова А.Р., Гусар В.А., Баев О.Р. Инициация родовой деятельности как многофакторный механизм коммуникации компартментов матери и плода. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 20-26
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.20-26

A.R. GAIDAROVA[1], V.A. GUSAR[1], O.R. BAEV[1,2]

INITIATION OF LABOR ACTIVITY AS A MULTIFACTOR MECHANISM OF COMMUNICATION BETWEEN MATERNAL AND FETAL COMPARTMENTS

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

The timely spontaneous onset of labor is a coordinated process of interaction between the maternal and fetal organisms. The initiation of this process is contributed by various mechanisms, including the secretion of proinflammatory cytokines and chemokines with subsequent activation of the nuclear transcription factor NF-kB, the decreased progesterone receptor function, mechanical uterine distension that promotes the expression of monocyte chemotactic protein-1. The participation of the fetus itself that secretes signaling molecules (SP-A and PAF, corticotropin-releasing hormone, and endothelin-1) from the maturing organs and systems into the amniotic fluid is unquestionable in the induction of labor. The physiological aging of fetal membranes is also one of the triggering stimuli for normal labor, as a result of which there is sterile inflammation that triggers a cascade of events that promote the initiation of labor. The role of small noncoding RNA molecules, microRNAs (miR-200, miR-199a-3p, miR-214, miR-181, miR-143, miR-34b/c, and miR-338) in the control of myometrial relaxation and contractility during pregnancy and childbirth through the regulation of the expression of certain genes and the function of the progesterone receptor has been discussed recently.
Conclusion: *Thus, a complex multifactorial process that is finely tuned and coordinated by a multitude of signaling molecules secreted by the maternal and fetal organisms leads to the increased contractility of the myometrium and to the initiation of labor activity.*

Keywords: *labor induction, progesterone, fetal membrane aging, miRNA, exosomes.*

Authors' contributions: Gaidarova A.R., Gusar V.A., Baev O.R. — information collection, text writing and editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Gaidarova A.R., Gusar V.A., Baev O.R. Initiation of labor activity as a multifactor mechanism of communication between maternal and fetal compartments. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 20-26 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.20-26

Процесс родовой деятельности инициируется созреванием органов и систем плода в промежутке между 37 и 40 неделями неосложненной беременности. В целом, самопроизвольное своевременное начало родов – это состояние физиологического воспаления, обусловленное взаимодействием гормональных и механических факторов и координируемое посредством фето-плацентарной коммуникации [1].

Традиционные теории передачи сигналов об инициации родов связаны с эндокринными и иммунологическими изменениями со стороны плода, которые коррелируют с его ростом и развитием [2]. Дисбаланс, вызванный этими изменениями, может привести к воспалительной нагрузке, которая нарушает поддержание беременности [3]. Помимо плода, плодные оболочки и плацента способствуют инициации сигналов, приводящих к началу родов. Рядом авторов было описано, что старение плаценты и плодных оболочек вызывает «стерильное воспаление», которое также может увеличивать воспалительную нагрузку в миометрии и служить триггером родов [4].

Коммуникация между плодом и матерью, осуществляемая с участием внеклеточных везикул, в частности, экзосом, имеет фундаментальное значение для беременности [5]. Экзосомы являются межклеточными медиаторами сигналов и несут определенный молекулярный груз, включая различные биоактивные молекулы (белки, липиды, РНК), которые доставляются в клетки-мишени для последующей регуляции биологических функций [6].

В составе экзосом находятся также малые некодирующие молекулы – микроРНК (мкРНК) – эпигенетические модуляторы значительного числа биологических процессов [7]. В ряде исследований было продемонстрировано, что изменения экспрессии тканевых и циркулирующих материнских мкРНК могут отражать метаболическое состояние матери и использоваться в качестве биомаркеров осложнений беременности, таких как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода [8–10]. Кроме того, определена роль мкРНК в регуляции сократимости миометрия во время родов [11].

Известно, что экзосомы преодолевают гематоэнцефалический барьер, проникая через несколько слоев клеток [12]. Данное открытие может указывать на их непосредственное перемещение во время беременности от матери к плоду, и наоборот, что может свидетельствовать о существовании пока не изученных механизмов фето-материнской коммуникации.

В данном обзоре будут рассмотрены механизмы инициации родовой деятельности, в частности, воспалительная реакция в миометрии, механическое растяжение матки, передача сигналов от плода, старение плодных оболочек, а также роль мкРНК в их реализации.

Воспалительная реакция в миометрии – триггер родовой деятельности

Воспалительная реакция обычно связана с инфильтрацией лейкоцитами и продукцией цитокинов, которые модулируют функцию клеток через изменение экспрессии генов. Это тщательно скоординированный процесс, предназначенный для защиты организма от инфекции [13]. Однако, воспаление может быть вызвано воздействием других агентов, включая химические вещества и поврежденные клетки.

Воспаление, развивающееся в миометрии на доношенном сроке беременности играет физиологическую роль, которая заключается в переводе рефрактерного миометрия в состояние сократимости [14], запускает цепочку молекулярных событий, ведущих к снижению функции рецепторов прогестерона [15].

Воспалительная реакция характеризуется увеличением уровня провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости и инвазией макрофагами/нейтрофилами плодных оболочек, шейки матки и миометрия [16]. Секреция провоспалительных цитокинов и хемокинов инвазирующими иммунными клетками [17] вызывает активацию ядерного транскрипционного фактора NF-kB, а также других факторов транскрипции, связанных с воспалением, в частности, AP-1 (активирующий белок-1) [18,19]. NF-kB является универсальным фактором транскрипции, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. В свою очередь, активированные факторы транскрипции способствуют повышенной экспрессии в миометрии генов провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1β, IL-8, а также коннексина-43 (CX43/GJA1), рецептора окситоцина (OXTR) и циклооксигеназы 2 (COX-2/PTGS2), что в итоге приводит к родам. Кроме того, NF-kB, активируя провоспалительные гены, способствует снижению функции прогестеронового рецептора (PR), что также запускает каскад событий, инициирующих родовую деятельность [20].

Эстрогены вызывают приток макрофагов и нейтрофилов в матку, нейтрализуя противовоспалительное действие прогестерона, действующего

через PR [21]. Снижение функции PR может быть связано со следующими факторами: 1) снижение коактиваторов PR [22]; 2) повышенная экспрессия ингибирующих и усеченных форм PR [19]; 3) антагонистическое взаимодействие PR с фактором транскрипции NF-κB [23]; 4) усиление местного метаболизма прогестерона до неактивных продуктов [23]. Важно отметить, что повышенные уровни циркулирующего эстрадиола-17β и повышенная активность рецептора эстрогена-α к доношенному сроку беременности также способствуют каскаду провоспалительных событий, снижающих функцию PR и инициирующих начало родовой деятельности [24].

Механическое растяжение матки – триггер провоспалительных сигналов, ведущих к родовой деятельности

Растяжение матки, вызванное растущим плодом, является важным стимулом для начала родовой деятельности [25, 26]. В экспериментах на животных моделях была обнаружена повышенная экспрессия β-хемокина, моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), активирующего макрофаги, индукцию которого связывают с механическим растяжением матки [25]. Кроме того, показано, что экспрессия MCP-1 и инфильтрация макрофагами значительно увеличены в матке при индукции родов антагонистом прогестерона мифепристоном и ингибированы обработкой прогестином с целью задержки родов [25]. У женщин, вступивших в роды, повышена экспрессия MCP-1 в миометрии, по сравнению с женщинами без родовой деятельности [14].

Передача сигналов от созревающих органов и систем плода

На доношенном сроке беременности сигналы от плода, в частности, повышенная секреция липопротеинов сурфактанта, кортизола и эстрогена, вызывают усиление инвазии иммунных клеток в плодные оболочки и миометрий.

Сурфактантный белок (SP-A) является одной из сигнальных молекул, секретируемых плодом в амниотическую жидкость, который накапливается в повышенных количествах на поздних сроках беременности [27]. Было продемонстрировано, что продуцирование легкими плода SP-A и фактора активации тромбоцитов (PAF) приводит к увеличению их концентрации в околоплодных водах, что способствует высвобождению простагландинов из плодных оболочек и активации NF-kB в миометрии матери [28]. В результате этих паракринных эффектов повышается локальная экспрессия материнских генов, связанных с сокращением миометрия. То есть сигнал, исходящий от плода, способен изменять эндокринную ось матери, вызывая подавление прогестеронового влияния по мере приближения доношенного срока беременности и инициировать родовую деятельность [29].

Помимо SP-A и PAF, продуцируемых легкими, в качестве сигналов -активаторов воспалительных каскадов рассматриваются молекулы, связанные с созреванием других органов и систем плода, в частности, кортикотропин рилизинг-гормон, эндотелин-1, эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF), коактиваторы стероидных рецепторов 1 и 2, которые высвобождаются в амниотическую жидкость [30].

Физиологическое старение плодных оболочек

Согласно данным Menon R., главным пусковым стимулом нормальных родов является физиологическое старение плодных оболочек, что на доношенном сроке беременности рассматривается, как физиологическая реакция на окислительный стресс, возникающий в результате повышенных метаболических потребностей созревающего плода [31].

Рост плодных оболочек во время беременности тесно связан с эмбриогенезом и ростом плода. Прогрессирующее по мере роста деление клеток плодных оболочек приводит к клеточному старению, зависимому от длины теломер – концевых участков хромосом и биологических маркеров старения [32]. С прогрессированием беременности уменьшение их длины в плодных оболочках обратно коррелирует с ростом плода и его созреванием [33]. Старение клетки часто ассоциируется со стерильным воспалением, которое относится к секреторному фенотипу, связанному со старением (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP) [34]. Стареющие клетки оболочек плода выполняют свою конечную функцию, распространяя сигналы, активирующие децидуальный слой матки, что приводит к отмене влияния прогестерона и генерации воспалительных сигналов в миометрии, тем самым инициируя его сокращение и созревание шейки матки [35].

Помимо SASP, клеточное повреждение, связанное со старением, приводит к производству DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns). DAMP являются производными эндогенных молекул, количество которых увеличивается после клеточного или окислительного стресса, повреждения тканей; DAMP стимулируют врожденный иммунитет и инициируют стерильное воспаление [36, 37]. DAMP в составе внеклеточных везикул, в частности, экзосом из стареющих плодных оболочек действуют, как сигналы, исходящие от созревающего плода, способствуя воспалению и увеличению воспалительной нагрузки в других внутриматочных компартментах, подготавливая их к родам. В число DAMP входят: белок из группы ядерных негистоновых белков HMGB1 (high-mobility group protein B1), мочевая кислота, белок S100 (семейство, состоящее из 25 членов), интерлейкин IL-33, гистон H3, белок теплового шока (heat-shock protein, HSP 70), фрагменты теломер и внеклеточной ДНК плода из плодных оболочек [32]. Исследованиями Menon R. на плодных оболочках (клетки амниона и хориона) было показано, в частности, что HMGB1 и

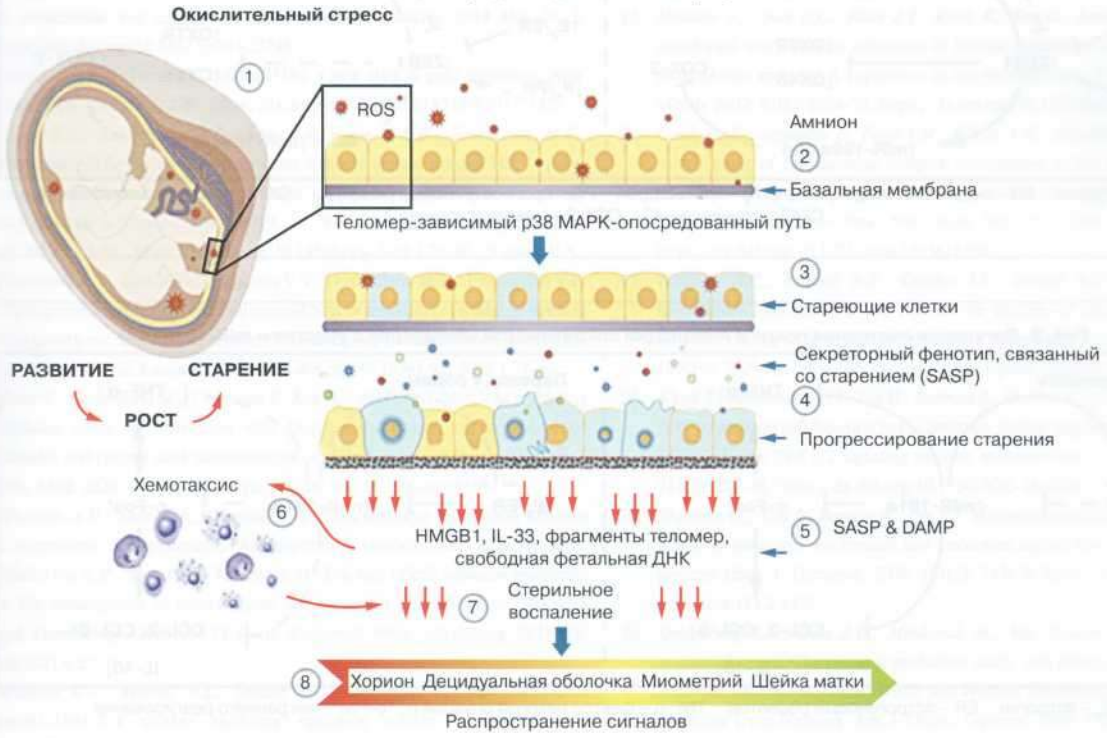
компоненты внеклеточной ДНК плода индуцируют старение фетальных клеток, опосредованное стресс-ассоциированной митоген-активированной киназой p38 (MAPK) для усиления воспалительной нагрузки в ткани плода, что, в свою очередь, может способствовать изменениям, связанным с родами [32]. Следует отметить, что в зависимости от модификаций и окислительно-восстановительного состояния, HMGB1, действуя через свои рецепторы, может, как активировать воспалительные каскады, так и оказывать влияние на секрецию противовоспалительных цитокинов [38]. p38 MAPK может вызывать функциональную отмену прогестерона в клетках миометрия, а DAMP, высвобождаемые из стареющих плодных оболочек, могут обеспечивать воспалительную среду, необходимую для активации p38 MAPK в миоцитах. Таким образом, стареющие оболочки плода высвобождают DAMP и SASP, которые в петле обратной связи могут увеличивать собственное повреждение, а также приводить к изменениям в миометрии, связанным с началом родовой деятельности [32] (рис. 1).

Экзосомальный сигналинг между матерью и плодом. Роль мкРНК в регуляции покоя и сократимости миометрия

Коммуникация между матерью и плодом осуществляется с участием внеклеточных везикул, в частности, экзосом. Последние содержат уникальный клеточно-специфический молекулярный груз донорской клетки, включая различные белки, РНК, липиды, а также мкРНК [39]. Последние являются малыми эндогенными некодирующими молекулами, длиной примерно 18–22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [7] и, что особенно важно, могут циркулировать во внеклеточных жидкостях в составе микровезикул, апоптотических телец, экзосом, выступая в роли медиаторов межклеточных взаимодействий и терапевтических мишеней при плацентo-ассоциированных осложнениях [40].

В последнее время активно изучается роль мкРНК в патогенезе осложнений, возникающих во время беременности, преждевременных и самопроизвольных родах. Кроме того, они рассматриваются в качестве важных регуляторов, принимающих участие в переходе миометрия из рефрактерного в состояние сократимости [11, 23, 41, 42]. В частности, во время инициации родовой деятельности в миометрии повышается экспрессия членов семейства miR-200 (miR-200b/200a/429, miR-141/200c), которые ингибируют соответствующие гены-мишени – транскрипционные факторы ZEB1 и ZEB2 [41]. При этом, высокие уровни прогестерона во время беременности поддерживают повышенную экспрессию ZEB1, что способствует подавлению экспрессии miR-200 [41]. Соответствующее снижение уровня прогестерона и функции PR к моменту наступления родов, а также увеличение активности циркулирующего эстрадиола и рецепторов эстрогенов-α вызывает подавление экспрессии ZEB1 и индукцию экспрессии семейства miR-200, дополнительно ингибирующего уровни ZEB1 и ZEB2, что приводит к активации генов, ответственных за сокращение

Рис. 1. Модель, демонстрирующая различные стадии трансформации мембран амниона плода от нормального фенотипа к стареющему в ответ на активные формы кислорода (ROS), генерирующие сигналы, которые способствуют инициации родовой деятельности [32]



миометрия, – *OXTR* и *GJA1*. Кроме того, miR-200a принимает участие в усилении местного метаболизма прогестерона до неактивных продуктов и в снижении функции PR в миометрии во время перехода к началу родовой деятельности [23].

Известно также, что miR-199a-3p и miR-214 принимают участие в поддержании состояния покоя миометрия путем подавления COX-2 и выработки сократительных простагландинов, поскольку COX-2 катализирует синтез простагландинов в амнионе, действуя как мощный активатор сократительной способности матки и последующего инициирования родовой деятельности [43]. Следует отметить, что ZEB1 способствует поддержанию покоя миометрия посредством подавления экспрессии семейства miR-200 [44] и усиления экспрессии miR-199a-3p/miR-214. Подавление экспрессии ZEB1 и снижение функции PR к доношенному сроку беременности вызвано повышенной активностью эстрогеновых рецепторов-α и усиленной воспалительной реакцией в миометрии. В свою очередь, это приводит к снижению экспрессии miR-199a/miR-214 и повышению COX-2, вызывая дальнейшее усиление воспалительной реакции и активацию родовой деятельности [11] (рис. 2).

Одним из ключевых семейств мкРНК, которому отводится важная роль в регуляции воспалительных реакций в различных типах клеток, является miR-181 (miR-181a, miR-181b, miR-181c и miR-181d) [45]. Предполагается, что повышенная продукция эстрогена может активировать ряд провоспалительных механизмов в миометрии, частично опосредованных репрессией miR-181a. Снижение экспрессии miR-181a способствует повышению эстрогенового рецептора-α, который является ее непосредственной мишенью. На поздних сроках беременности, по мере увеличения уровня фактора некроза опухоли (TNF-α) и других провоспалительных цитокинов, активации генов раннего реагирования (c-Fos), которые, в свою очередь, также повышают экспрессию провоспалительных и сократительных генов, являющихся мишенями miR-181a, ее экспрессия значительно снижается [46] (рис. 3).

В исследованиях Li H. et al. была показана прямая зависимость между уровнем экспрессии эстрадиола, его ключевой мишени c-Fos, связанной с ним COX-2, и miR-144 в амнионе [47]. Низкий уровень эстрадиола до наступления доношенного срока беременности приводит к подавлению экспрессии c-Fos, что, в свою очередь, способствует снижению экспрессии COX-2 и miR-144. Усиленный воспалительный ответ к сроку своевременных родов, вызванный сигналами как от плода, так и от матери, приводит к увеличению локального уровня эстрадиола, который индуцирует повышение экспрессии miR-144 и COX-2. При этом, с целью предотвращения преждевременных родов повышенная экспрессия miR-144 частично супрессирует COX-2, что способствует небольшому подавлению секреции простагландина E2 [47].

Рис. 2. Регуляция состояния покоя и инициации сократимости миометрия с участием членов семейства miR-200 и miR-199a/miR-214 [11]

E_2 – эстроген ER – эстрогеновый рецептор P_4 – прогестерон PR – прогестероновый рецептор OXTR – рецептор окситоцина CX43 – коннексин-43 COX-2 – циклооксигеназа 2

Рис. 3. Регуляция состояния покоя и инициации сократимости миометрия с участием miR-181a [46]

E_2 – эстроген ER – эстрогеновый рецептор TNF-α – фактор некроза опухоли α c-Fos – ген раннего реагирования

В ряде исследований, посвященных изучению молекулярных факторов инициации родовой деятельности, показана также роль других мкРНК, в частности, miR-143 [48], miR-34b/c, miR-338, что указывает на их потенциальное взаимодействие в гормональном контроле, регуляции покоя и сократимости миометрия во время беременности и родов [49].

Заключение

Таким образом, к повышению сократимости миометрия и инициации родовой деятельности ведет сложный многофакторный процесс, тонко настраиваемый и координируемый посредством множества сигнальных молекул, секретируемых организмами матери и плода.

Литература/References

1. *Shynlova O., Nadeem L., Zhang J., Dunk C., Lye S.* Myometrial activation: Novel concepts underlying labor. Placenta. 2020; 92: 28-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.005.
2. *Mendelson C.R.* Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. Mol. Endocrinol. 2009; 23(7): 947-54. https://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0016.
3. *Challis J.R., Smith S.K.* Fetal endocrine signals and preterm labor. Biol. Neonate. 2001; 79(3-4): 163-7. https://dx.doi.org/10.1159/000047085.
4. *Menon R., Debnath C., Lai A., Guanzon D., Bhatnagar S., Kshetrapal P.K.* et al. Circulating exosomal miRNA profile during term and preterm birth pregnancies: A Longitudinal Study. Endocrinology. 2019; 160(2): 249-75. https://dx.doi.org/10.1210/en.2018-00836.
5. *Jin J., Menon R.* Placental exosomes: A proxy to understand pregnancy complications. Am. J. Reprod. Immunol. 2018; 79(5): e12788. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12788.
6. *Cheng L., Sharples R.A., Scicluna B.J., Hill A.F.* Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood. J. Extracell. Vesicles. 2014 Mar 26; 3. https://dx.doi.org/10.3402/jev.v3.23743.
7. *Guarnieri D.J., DiLeone R.J.* MicroRNAs: a new class of gene regulators. Ann. Med. 2008; 40(3): 197-208. https://dx.doi.org/10.1080/07853890701771823.
8. *Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е.,Чаговец В.В., Ганичкина М.Б., Франкевич В.Е.* Профиль экспрессии плацентарных микроРНК – регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 74-80. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80. [Gusar V.A., Timofeeva A.V., Kan N.E., Chagovets V.V., Ganichkina M.B., Frankevich V.E. The expression profile of placental microRNAs as regulators of oxidative stress in fetal growth restriction. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2019; 1: 74-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.74-80.
9. *Gusar V., Ganichkina M., Chagovets V., Kan N., Sukhikh G.* MiRNAs regulating oxidative stress: A correlation with Doppler sonography of uteroplacental complex and clinical state assessments of newborns in fetal growth restriction. J. Clin. Med. 2020; 9(10): 3227. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9103227.
10. *Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М.* Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 22-8. [Shelekhin A.P., Baev O.R., Krasnyi A.M. The role of cell adhesion molecules in the pathogenesis of preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 6: 22-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.22-28.
11. *Williams K.C., Renthal N.E., Gerard R.D., Mendelson C.R.* The microRNA (miR)-199a/214 cluster mediates opposing effects of progesterone and estrogen on uterine contractility during pregnancy and labor. Mol. Endocrinol. 2012; 26(11): 1857-67. https://dx.doi.org/10.1210/me.2012-1199.
12. *Alvarez-Erviti L., Seow Y, Yin H., Betts C., Lakhal S., Wood M.J.* Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. Nat. Biotechnol. 2011; 29(4): 341-5. https://dx.doi.org/10.1038/nbt.1807.
13. *Martinon F., Mayor A., Tschopp J.* The inflammasomes: guardians of the body. Annu. Rev. Immunol. 2009; 27: 229-65. https://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
14. *Sivarajasingam S.P., Imami N., Johnson M.R.* Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. J. Endocrinol. 2016; 231(3): R101-19. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-16-0157.
15. *Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R.* MicroRNAs--mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. Nat. Rev. Endocrinol. 2013; 9(7): 391-401. https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.96.
16. *Тысячный О.В., Павлова О.А., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р.* Содержание цитокинов в периферической крови женщин в зависимости от фазы первого периода родов. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 86-92. [Tysyachnyy O.V., Pavlova O.A., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Baev O.R. Peripheral blood cytokine levels in women according to the phase of the first period of labor. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2019; 2: 86-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.86-92.
17. *Romero R., Espinoza J., Gonçalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L., Hassan S.* The role of inflammation and infection in preterm birth. Semin. Reprod. Med. 2007; 25(1): 21-39. https://dx.doi.org/10.1055/s-2006-956773.
18. *Montalbano A.P., Hawgood S., Mendelson C.R.* Mice deficient in surfactant protein A (SP-A) and SP-D or in TLR2 manifest delayed parturition and decreased expression of inflammatory and contractile genes. Endocrinology. 2013; 154(1): 483-98. https://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1797.
19. *Condon J.C., Hardy D.B., Kovaric K., Mendelson C.R.* Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. Mol. Endocrinol. 2006; 20(4): 764-75. https://dx.doi.org/10.1210/me.2005-0242.
20. *Mendelson C.R., Montalbano A.P., Gao L.* Fetal-to-maternal signaling in the timing of birth. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017; 170: 19-27. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.006.
21. *Mesiano S., Chan E.C., Fitter J.T., Kwek K., Yeo G., Smith R.* Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87(6): 2924-30. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.6.8609.
22. *Condon J.C., Jeyasuria P., Faust J.M., Wilson J.W., Mendelson C.R.* A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100(16): 9518-23. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1633616100.
23. *Williams K.C., Renthal N.E., Condon J.C., Gerard R.D., Mendelson C.R.* MicroRNA-200a serves a key role in the decline of progesterone receptor function leading to term and preterm labor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012; 109(19): 7529-34. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1200650109.
24. *Welsh T., Johnson M., Yi L., Tan H., Rahman R., Merlino A.* et al. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ERα activates ERK1/2 signaling in term myometrium. J. Endocrinol. 2012; 212(2): 227-38. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-11-0358.
25. *Shynlova O., Tsui P., Dorogin A., Lye S.J.* Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. J. Immunol. 2008; 181(2): 1470-9. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1470.
26. *Goldenberg R.L., Iams J.D., Miodovnik M., Van Dorsten J.P., Thurnau G., Bottoms S.* et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175(4, Pt. 1): 1047-53. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)80051-2.

27. *Reinl E.L., England S.K.* Fetal-to-maternal signaling to initiate parturition. J. Clin. Invest. 2015; 125(7): 2569-71. https://dx.doi.org/10.1172/JCI82576.
28. *Myatt L., Sun K.* Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. Int. J. Dev. Biol. 2010; 54(2-3): 545-53. https://dx.doi.org/10.1387/ijdb.082771lm.
29. *Gao L., Rabbitt E.H., Condon J.C., Renthal N.E., Johnston J.M., Mitsche M.A.* et al. Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. J. Clin. Invest. 2015; 125(7): 2808-24. https://dx.doi.org/10.1172/JCI78544.
30. *Vannuccini S., Bocchi C., Severi F.M., Challis J.R., Petraglia F.* Endocrinology of human parturition. Ann. Endocrinol. (Paris). 2016; 77(2): 105-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.025.
31. *Menon R., Bonney E.A., Condon J., Mesiano S., Taylor R.N.* Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(5): 535-60. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw022.
32. *Menon R.* Human fetal membranes at term: Dead tissue or signalers of parturition? Placenta. 2016; 44: 1-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2016.05.013.
33. *Menon R.* Initiation of human parturition: signaling from senescent fetal tissues via extracellular vesicle mediated paracrine mechanism. Obstet. Gynecol. Sci. 2019; 62(4): 199-211. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.199.
34. *Polettini J., Richardson L.S., Menon R.* Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity. Placenta. 2018; 63: 26-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2018.01.009.
35. *Menon R., Behnia F., Polettini J., Saade G.R., Campisi J., Velarde M.* Placental membrane aging and HMGB1 signaling associated with human parturition. Aging (Albany. NY). 2016; 8(2): 216-30. https://dx.doi.org/10.18632/aging.100891.
36. *Davalos A.R., Kawahara M., Malhotra G.K., Schaum N., Huang J., Ved U.* et al. p53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes. J. Cell Biol. 2013; 201(4): 613-29. https://dx.doi.org/10.1083/jcb.201206006.
37. *Fleshner M., Crane C.R.* Exosomes, DAMPs and miRNA: features of stress physiology and immune homeostasis. Trends Immunol. 2017; 38(10): 768-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.08.002.
38. *Chikhirzhina E, Starkova T., Beljajev A., Polyanichko A., Tomilin A.* Functional diversity of non-histone chromosomal protein HmgB1. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(21): 7948. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21217948.
39. *Salomon C., Nuzhat Z., Dixon C.L., Menon R.* Placental exosomes during gestation: liquid biopsies carrying signals for the regulation of human parturition. Curr. Pharm. Des. 2018; 24(9): 974-82. https://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180125164429.
40. *Tang Y., Ji H., Liu H., Gu W., Li X., Peng T.* Identification and functional analysis of microRNA in myometrium tissue from spontaneous preterm labor. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8(10): 12811-9.
41. *Renthal N.E., Chen C.C., Williams K.C., Gerard R.D., Prange-Kiel J., Mendelson C.R.* miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107(48): 20828-33. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1008301107.
42. *Sanders A.P., Burris H.H., Just A.C., Motta V., Svensson K., Mercado-Garcia A.* et al. microRNA expression in the cervix during pregnancy is associated with length of gestation. Epigenetics. 2015; 10(3): 221-8.https://dx.doi.org/10.1080/15592294.2015.1006498.
43. *Weaver-Mikaere L., Gunn A.J., Mitchell M.D., Bennet L., Fraser M.* LPS and TNF alpha modulate AMPA/NMDA receptor subunit expression and induce PGE2 and glutamate release in preterm fetal ovine mixed glial cultures. J. Neuroinflammation. 2013; 10: 153. https://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-10-153.
44. *Bracken C.P., Gregory P.A., Kolesnikoff N., Bert A.G., Wang J., Shannon M.F., Goodall G.J.* A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. Cancer Res. 2008; 68(19): 7846-54. https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1942.
45. *Sun X., Sit A., Feinberg M.W.* Role of miR-181 family in regulating vascular inflammation and immunity. Trends Cardiovasc. Med. 2014; 24(3): 105-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2013.09.002.
46. *Gao L., Wang G., Liu W.N., Kinser H., Franco H.L., Mendelson C.R.* Reciprocal feedback between miR-181a and E2/ERα in myometrium enhances inflammation leading to labor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101(10): 3646-56. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2078.
47. *Li H., Zhou J., Wei X., Chen R., Geng J., Zheng R.* et al. miR-144 and targets, c-fos and cyclooxygenase-2 (COX-2), modulate synthesis of PGE2 in the amnion during pregnancy and labor. Sci. Rep. 2016; 6: 27914. https://dx.doi.org/1038/srep27914.
48. *Kim S.Y., Romero R., Tarca A.L., Bhatti G., Lee J., Chaiworapongsa T.* et al. miR-143 regulation of prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 in the amnion: implications for human parturition at term. PLoS One. 2011; 6(9): e24131. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024131.
49. *Montenegro D., Romero R., Kim S.S., Tarca A.L., Draghici S., Kusanovic J.P.* et al. Expression patterns of microRNAs in the chorioamniotic membranes: a role for microRNAs in human pregnancy and parturition. J. Pathol. 2009; 217(1): 113-21. https://dx.doi.org/10.1002/path.2463.

Поступила 15.11.2021
Принята в печать 23.12.2021
Received 15.11.2021
Accepted 23.12.2021

Сведения об авторах:
Гайдарова Асият Руслановна, аспирант, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)553-76-70, a_gadzhieva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1415-3318, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Гусар Владислава Анатольевна, к.н.н., с.н.с. лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)283-72-10, v_gusar@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-3990-6224, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971
Автор, ответственный за переписку: Асият Руслановна Гайдарова, a_gadzhieva@oparina4.ru

Authors' information:
Asiyat R. Gaidarova, PhD Student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)553-76-70, a_gadzhieva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1415-3318, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Vladislava A. Gusar, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Applied Transcriptomics, Department of Systems Biology in Reproduction, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)283-72-10, v_gusar@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-3990-6224, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Ward, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_baev@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971
Corresponding author: Asiyat R. Gaidarova, a_gadzhieva@oparina4.ru

6–8 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

XXVIII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

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

Председатели Конгресса:

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

Г.Т. Сухих

Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н. Руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии» и Российского общества по контрацепции.

В.Н. Прилепская

Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)

Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)

Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте www.medievent.ru

По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана
e-mail: pro_1@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

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

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина
e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59

МЕДИВЕНТ

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

И.С. ЛИПАТОВ[1], Ю.В. ТЕЗИКОВ[1], В.Л. ТЮТЮННИК[2], Н.Е. КАН[2], А.И. КУЗЬМИНА[1], Э.М. ЗУМОРИНА[3], А.О. ЯКУШЕВА[1]

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ И ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ПОСЛЕРОДОВОГО И РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[3]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара, Россия

В настоящее время медицинским сообществом накоплены значительные достоверные научные факты о связи физиологической и патологической инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной и хронической гиперинсулинемии (ГИ) до зачатия и во время беременности с адаптационными механизмами становления биологической системы «мать–новорожденный», формированием патологии в послеродовом периоде. Многочисленными исследованиями доказано, что гестационные ИР и ГИ могут привести к метаболической дисфункции, как у матери, так и у новорожденного с нарушением лактогенеза, лактопоэза, развитием инфекционно-воспалительных заболеваний, трансформацией гестационного сахарного диабета (СД) в СД 2 типа, артериальную гипертонию, ожирение, метаболический синдром, хроническую болезнь почек, что требует своевременной диагностики. Методической основой проведенного анализа послужило изучение научной литературы отечественных и зарубежных баз данных за последние семь лет. В обзорной статье представлены все известные аспекты о роли ИР в процессах послеродовой перестройки и формировании патологии в пуэрперальном и неонатальном периодах.

Заключение: *Знания о причинах и формировании патологической ИР и хронической ГИ и их последствиях для развития патологии женской репродуктивной системы во все периоды жизни диктуют необходимость междисциплинарного подхода к разработке персонифицированных программ стратификационного прогнозирования, первичной профилактики и реабилитации, направленных на снижение манифестации фенотипических проявлений наследственных и приобретенных факторов высокого риска.*

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, послеродовый период, грудное вскармливание, сахарный диабет, послеродовая гипертензия, метаболический синдром, постнатальная адаптация.*

Вклад авторов: Липатов И.С., Тезиков Ю.В. – концепция и дизайн обзора; Кузьмина А.И., Зуморина Э.М., Якушева А.О. – сбор, обработка и анализ материала; Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кузьмина А.И. – написание текста; Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. – редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Кузьмина А.И., Зуморина Э.М., Якушева А.О. Роль инсулинорезистентности в механизмах адаптации и формировании патологии послеродового и раннего неонатального периодов. - Акушерство и гинекология. 2022; 2: 28-36
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.28-36

I.S. LIPATOV[1], YU.V. TEZIKOV[1], V.L. TYUTYUNNIK[2], N.E. KAN[2], A.I. KUZMINA[1], E.M. ZUMORINA[3], A.O. YAKUSHEVA[1]

ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN THE MECHANISMS OF ADAPTATION AND DEVELOPMENT OF DISEASE IN POSTPARTUM AND EARLY NEONATAL PERIODS

[1]Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
[2]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[3]V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

The medical community has currently accumulated significant reliable scientific facts about the relationship of physiological and pathological insulin resistance (IR), compensatory and chronic hyperinsulinemia (HI) before conception and during pregnancy to the adaptive mechanisms of the formation of the biological mother–newborn system and to the development of postpartum diseases. Numerous studies have provided evidence that gestational

IR and HI can lead to metabolic dysfunction in both the mother and the newborn with impaired lactogenesis, lactopoiesis, the development of infectious and inflammatory diseases, the transformation of gestational diabetes mellitus (DM) to type 2 DM, hypertension, obesity, metabolic syndrome, chronic kidney disease, which requires timely diagnosis. The methodological basis of the analysis was the study of the scientific literature of Russian and foreign databases over the past seven years. The review article presents all known aspects of the role of IR in the processes of postpartum adjustment and in the development of diseases in the puerperal and neonatal periods.
Conclusion: *Knowledge of the causes and formation of pathological IR and chronic HI and their consequences for the development of female reproductive system diseases in all periods of life necessitates an interdisciplinary approach to developing personalized programs for stratification prediction, primary prevention and rehabilitation aimed at reducing the phenotypic manifestations of hereditary and acquired high risk factors.*

Keywords: *insulin resistance, hyperinsulinemia, postpartum period, breastfeeding, diabetes mellitus, postpartum hypertension, metabolic syndrome, postnatal adaptation.*

Authors' contributions: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. – concept and design of the review; Kuzmina A.I., Zumorina E.M., Yakusheva A.O. – material collection, processing, and analysis; Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kuzmina A.I. – writing the text; Tyutyunnik V.L., Kan N.E. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kuzmina A.I., Zumorina E.M., Yakusheva A.O. Role of insulin resistance in the mechanisms of adaptation and development of disease in postpartum and early neonatal periods. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 28-36 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.28-36

Феномен регуляции энергообеспечения жизнедеятельности организма в норме и патологии реализуется через филогенетически закрепленную функцию инсулинорезистентности (ИР) или изменение чувствительности тканей к инсулину [1]. Учитывая рост смертности от осложнений, так называемых, болезней цивилизации (артериальной гипертензии (АГ), ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, ряда онкологических заболеваний), обусловленных синдромом ИР или метаболическим синдромом (МС), сложность и неясность молекулярных основ, как физиологической, так и патологической ИР, данное научное направление является одним из самых популярных среди врачей-исследователей, а его результаты востребованы практическим здравоохранением [2].

ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) играют ключевую роль в механизмах адаптации, особенно в переходных периодах жизни (антенатальном, пубертатном, гестационном, пострепродуктивном), связанных с активной функциональной перестройкой [3]. Роль патологической ИР четко прослеживается в развитии гинекологических заболеваний (преждевременное половое созревание, синдром поликистозных яичников, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, овуляторная дисфункция, патологическое течение перименопаузы, рак эндометрия, молочных желез и др.), акушерских осложнений (привычный выкидыш/синдром потери плода, гестационный СД, преэклампсия, плацентарная недостаточность, преждевременные роды), в механизмах реализации ближайшей и отдаленной патологии послеродового периода, становлении морфофункциональных особенностей плода и новорожденного [4]. В клинической практике необходимо понимать связь фенотипических проявлений гестационной и послеродовой ИР и ГИ. Истинные причины (генетические, эпигенетические, интегративного характера) ИР не ясны, так как нарушения пищевого поведения, образа жизни, гиподинамия, стрессы, гормональная дисрегуляция являются лишь разрешающими факторами [2]. Знания о причинах и последствиях патологической ИР чрезвычайно важны для разработки персонифицированных программ профилактики и лечения патологии репродуктивной системы.

Методической основой проведенного анализа послужило изучение отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме в базах данных PubMed, eLibrary.Ru, Cochrane, Medline, Hinari, Scopus за период 2015–2021 гг.

Связь инсулинорезистентности с адаптационными процессами и формированием патологии в послеродовом периоде

В послеродовом периоде происходит инволюция гестационных изменений во всех системах организма родильницы; при этом беременность и роды оставляют после себя «следы», не исчезающие в течение всей жизни женщины [5]. Наибольшая морфофункциональная перестройка наблюдается в эндокринной, половой системах и молочных железах. Структурно-функциональное дозревание молочных желез происходит к концу беременности – гестационный маммогенез, в первые 7–10 дней послеродового периода – лактогенез, достигая своего расцвета в период лактопоэза. Если во время беременности основным механизмом энергопластического обеспечения роста плода является физиологическая ИР и компенсаторная ГИ, направляющие поток глюкозы, свободных жирных кислот, аминокислот в фето-плацентарный комплекс, то в послеродовом периоде эту функцию выполняет грудное вскармливание [6]. Метаболическое действие пролакти-

на (ПРЛ) на ткань молочных желез проявляется стимуляцией поглощения глюкозы и липогенезом. ПРЛ, усиливая транскрипцию м-РНК, способствует синтезу казеина и α-лактальбумина, при этом оказывает системное действие на углеводный и жировой обмен [7]. Существует две точки зрения о связи гестационной физиологической или патологической ИР с послеродовой ИР посредством ПРЛ. Считается, что ПРЛ продлевает влияние ИР, сформировавшейся в гестационном периоде под влиянием плацентарных контринсулярных факторов (гормонов, в частности, плацентарного лактогена, белков беременности, оксидативных молекул, провоспалительных цитокинов и др.), в послеродовом периоде в немаммарных тканях (печени, мышцах, жировой ткани). На фоне периферической ИР, независимо от уровня инсулина, молочными железами может быть поглощено глюкозы больше, чем другими органами. Такая гетерогенность чувствительности к инсулину различных органов и систем в послеродовом периоде повышает доступность биосубстратов для секреции молока [6]. На этапах лактогенеза и лактопоэза выработка молока становится доминирующим метаболическим процессом у родильниц и характеризуется тем, что немаммарные ткани адаптируются для удовлетворения метаболических потребностей молочных желез посредством регулирующего влияния ИР [7]. Противоположная точка зрения заключается в том, что во время лактации включаются системные механизмы усиления чувствительности к инсулину. Данное положение основано на результатах отдельных наблюдательных исследований, в которых показано, что полноценная лактация связана со снижением заболеваемости СД 2 типа у матери независимо от этнической принадлежности/расы, гестационной толерантности к глюкозе и изменения массы тела после родов [6, 7]. Следует отметить, что обе точки зрения не противоречат друг другу, так как роль ИР в адаптационных процессах, особенно при метаболической нагрузке, четко прослеживается в синхронном взаимодействии органов жизнеобеспечения [1].

Значительные гемодинамические, метаболические и гормональные гестационные изменения являются предпосылкой к развитию или обострению ранее бессимптомных заболеваний, как во время беременности, так и в послеродовом периоде [5, 8]. Гестационный СД является переходным состоянием и важным модифицируемым фактором риска неблагоприятных исходов беременности, в основе которого лежат патологическая ИР и умеренная компенсаторная ГИ; при этом уровень глюкозы часто нормализуется вскоре после родов. Однако, у женщин с гестационным СД на 40% повышен риск развития СД 2 типа в течение 10–15 лет [9]. Женщины с гестационным СД часто уже имеют субклиническую метаболическую дисфункцию до зачатия. Из-за значительного снижения чувствительности к инсулину даже при нормальной беременности эта догравидарная (исходная) ИР еще более усугубляется и в сочетании с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы приводит к развитию гестационного СД, а в дальнейшем – СД 2 типа [10]. Проводится углубленное изучение вопроса о связи подтипов гестационного СД (с различной степенью ИР) с различными фенотипическими проявлениями, дифференцированным риском течения послеродового периода. Гестационный СД с высокой ИР является неблагоприятным метаболическим профилем с высокими уровнями гликемии, индекса массы тела, АД и атерогенных липидов, патологией фето-плацентарного комплекса, в отличие от женщин с гестационным СД и умеренной толерантностью к глюкозе. Риск-стратификация женщин с гестационным СД с высокой ИР позволяет прогнозировать характер гипергликемии и реализацию СД 2 типа в послеродовом периоде [11].

Гестационный СД часто является не только предшественником СД 2 типа, но и маркером сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин [12–14]. Превенция реализации СД 2 типа путем изменения послеродового образа жизни и применения фармакотерапии у женщин с гестационным СД убедительно доказана в ряде исследований. В систематическом обзоре и мета-анализе (2019) представлены данные о связи грудного вскармливания со снижением послеродового риска прогрессирования гестационного СД в явный СД 2 типа [14]. В данной клинической ситуации грудное вскармливание представляет ценность в качестве недорогой превентивной меры для предотвращения как СД 2 типа, преддиабета, так и связанных с ними метаболических нарушений [13].

Влияние микробиома на здоровье человека становится очевидным. Показано, что пациенты с ожирением и СД 2 типа отличаются по составу фекальной микробиоты от здоровых. У беременных зафиксированы изменения микрофлоры с I по III триместр, а также в послеродовом периоде [15]. Доказано, что разнообразие микробиоты больше на поздних сроках беременности, по сравнению с послеродовым периодом. В поздние сроки осложненной гестации имеется связь патологической ИР, провоспалительного статуса и их фенотипических проявлений со снижением богатства кишечной микробиоты [9, 16]. В исследовании M.K.W. Crusell et al. обнаружена связь гестационного СД с аномальной микробиотой кишечника и сходство с микробиотой пациенток с СД 2 типа [9]. Доказанная взаимосвязь между микробиомом и гестационного СД может использоваться для послеродовой реабилитации. Микробиота кишечника рассматривается в качестве биомаркера для раннего выявления гестационного СД и как потенциальная мишень для модификации с целью снижения риска трансформации гестационного СД в СД 2 типа в послеродовом периоде [17].

СД 2 типа является прогрессирующим состоянием, характеризующимся выраженной патологической ИР и дисфункцией β-клеток поджелудочной железы, стойкой гипергликемией, дислипидемией, развитием ожирения, АГ, ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) [18]. Частота беременности на фоне СД 2 типа возросла на 46% за 10 лет и связана с риском врожденных аномалий, мертворо-

ждения и неонатальной смертности [19]. В трети наблюдений у женщин с СД 2 типа нарастание патологической ИР, атерогенного липидного профиля, провоспалительного и антиангиогенного состояния, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции во время беременности способствует прогрессированию течения СД 2 типа в послеродовом периоде, развитию овуляторной дисфункции и бесплодия, повышению онкологического риска. Следовательно, СД 2 типа, как глобальная проблема для здоровья из-за своих метаболических и репродуктивных осложнений, требует разработки вторичных превентивных мероприятий в послеродовом периоде [20].

В исследовании C.E. Powe et al. достоверно доказано, что у женщин с нарушенной чувствительностью к инсулину выше частота оперативного родоразрешения, что предопределило более высокий риск инфекционно-воспалительных послеродовых заболеваний [21]. K. Benhalima et al. у женщин с патологической ИР чаще наблюдали преждевременные роды, сопровождающиеся переводом на дальнейшее лечение в связи с гнойно-септическими осложнениями на фоне железодефицитной анемии, неонатальную гипогликемию [22]. Авторами сделано заключение о связи нарушенной чувствительности к инсулину с инфекционно-воспалительными осложнениями послеродового периода, как после своевременного, так и преждевременного родоразрешения.

ССЗ у женщин представляют серьезную угрозу не только во время беременности, но и в послеродовом периоде, вызывая до 18% смертей во всем мире [23].

Послеродовая АГ, как следствие гестационной, так и *de novo*, может спровоцировать все материнские осложнения и негативные исходы, такие как эклампсия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, отек легких, HELLP-синдром, кровоизлияние и тромбоз с проявлениями органной и системной недостаточности [23, 24]. Большинство случаев послеродовой АГ обусловлено гестационной или хронической АГ и преэклампсией. Хотя удаление плаценты, как индуктора патологической ИР, ГИ и вторично связанных с ними воспалительного и тромботического статусов, оксидативного стресса, гиперлептинемии, лептинорезистентности, гиперсимпатикотонии, антиангиогенного влияния, является терапевтическим средством при этих состояниях. В 50–85% беременностей, протекающих с АГ, АД нормализуется к 7-му дню после родов. В ряде случаев АГ в послеродовом периоде может сохраняться от 6 до 12 недель, что чаще встречается у женщин с тяжелой преэклампсией, высоким индексом массы тела, ранней гестационной АГ. Каждая четвертая женщина с АГ во время гестации нуждается в антигипертензивном лечении спустя 2 года после завершения беременности [23].

Послеродовая преэклампсия все чаще признается важной причиной материнской заболеваемости и смертности в послеродовом периоде. Остается неясным, представляет ли послеродовая преэклампсия (эклампсия) отдельную нозологическую единицу от преэклампсии во время беременности. Существует необходимость в усовершенствовании терминологии, касающейся преэклампсии сразу после родов (в течение первых 48 часов) и послеродовой преэклампсии с отсроченным началом – от 48 часов и до 6 недель после родов. Большинство сообщений о послеродовой преэклампсии ограничено небольшим количеством наблюдений; по литературным оценкам ее распространенность колеблется от 0,3 до 7,5% всех беременностей [25, 26]. В связи с тем, что послеродовая преэклампсия манифестирует на фоне сформировавшихся во время беременности диабетогенных и атерогенных механизмов, направленных на энергопластическое обеспечение роста плода, а также длительно сохраняющихся антиангиогенных и эндотелиально-гемостазиологических нарушений, она может быть связана с более высоким риском материнской заболеваемости, хотя остается недостаточно изученным осложнением [24, 27]. Понимание механизмов нарастания патологической ИР и ГИ и связанных с ними альтеративных факторов послеродового периода важно для разработки мероприятий по снижению материнской заболеваемости и смертности среди родильниц [24, 26, 27].

Патологическая ИР сопровождает не только СД 2 типа, но и недиабетическую ХБП, увеличивая риск ССЗ, преждевременной смерти, прогрессирования почечной недостаточности. Механизмы, лежащие в основе патологической ИР при ХБП, до конца не ясны. В исследовании W. Cao et al. было доказано участие в патогенезе ХБП почечно/жирового-церебрально-периферического симпатического рефлекса, который активирует оси RAS/ROS для стимулирования ИР через местное воспаление и нарушение обмена Glut4 [28]. Взаимосвязь между ХБП, патологической ИР и ГИ, характерных для преэклампсии, также сложна и неоднозначна. С одной стороны, преэклампсия может быть причиной или маркером ХБП в будущем, с другой, у пациенток с ХБП наблюдаются повышенная частота преэклампсии, а также многие предрасполагающие факторы, такие как диабет, ожирение, МС и АГ, являются общими для преэклампсии и ХБП. Преэклампсия – фактически клинический индикатор заболевания почек. В классическом понимании, развившиеся на фоне преэклампсии нарушения функции почек являются обратимыми в течение 1–3 месяцев после родов, независимо от их тяжести; однако это может иметь место не у всех пациенток. Следовательно, необходимо проведение проспективных когортных исследований, которые, вероятно, представляют собой единственный способ определить риски, связанные с ХБП, и позволят провести разграничение между последствиями преэклампсии: выявление основного заболевания почек или поражения в контексте патогенеза вторичных множественных повреждений. В этой связи междисциплинарное послеродовое наблюдение женщин с преэклампсией может стать эффективной мерой профилактики ССЗ и заболеваний почек [29].

В настоящее время ИР рассматривается, как ведущий базовый патофизиологический фактор, лежа-

щий в основе метаболического (нейрообменно-эндокринного) синдрома [18, 30]. Большое значение в развитии концепции о роли патологической ИР и хронической ГИ в формировании патологии женской репродуктивной системы, в частности, о влиянии гестационной патологической ИР на состояние обмена веществ в послеродовом периоде, сыграли работы академика РАН В.Н. Серова. Заслуженный российский ученый уже во второй половине XX в. выделил и описал послеродовый МС, развивающийся у женщин после осложненной преэклампсией беременности, определив его негативное влияние на репродуктивную, эндокринную и сердечно-сосудистую системы организма [30].

Несмотря на отсутствие консенсуса в отношении определения МС и критериев его диагностики, помимо ИР он характеризуется совокупностью таких факторов риска, как абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, повышенное АД, протромботическое и провоспалительное состояние, более высокий уровень глюкозы, и факторов, несомненно, связанных с повышенным риском развития хронических заболеваний, таких как СД 2 типа и ССЗ. Синдром имеет сложное и многогранное происхождение и находится в центре внимания многочисленных научных коллективов [31].

С повышенным риском манифестации МС после родов связаны гипертонические расстройства во время беременности, усугубляющиеся паритетом, независимо от возраста. Данное обстоятельство объяснимо многократным длительным действием патологической ИР, связанной с гестационной АГ, на организм женщины во время каждой последующей беременности. Появляется все больше свидетельств того, что кардиометаболические маркеры после АГ, индуцированной беременностью, преэклампсией сохраняются в послеродовом периоде. Кроме того, гипертонические расстройства во время беременности без исходных аберраций могут способствовать проявлению аномальных метаболических профилей после родов, некоторые из которых приводят к МС. Индекс массы тела и АД матери при этом являются основными факторами МС в послеродовом периоде [32].

МС в послеродовом периоде часто сопровождается дисбалансом кишечной микробиоты, вызывающим воспалительную реакцию в организме путем разрушения кишечного барьера и нарастание патологической ИР за счет метаболитов, влияющих на обмен веществ хозяина и высвобождение гормонов, образуя порочный круг, который способствует непрерывному прогрессированию МС. Следовательно, микробиота кишечника может быть новым аспектом превенции МС в послеродовом периоде [33].

Многочисленными мультицентровыми исследованиями на миллионах женщин, перенесших преэклампсию, доказана общность причин отдаленных летальных исходов у данных пациенток с пациентками, страдающими МС. Схожие закономерности развития МС и преэклампсии, заключающиеся в нарастании диабетогенных и атерогенных нарушений, ассоциированных с патологической ИР и хронической ГИ, определяют реализацию единых кардиометаболических заболеваний и их осложнений в отдаленной перспективе [8, 34].

Учитывая растущее бремя метаболических и ССЗ, а также наличие стратегий снижения риска, в первый год после родов у всех женщин с клинико-лабораторными проявлениями патологической ИР необходимо проводить стратификационное прогнозирование на МС, влияющий на репродуктивный потенциал и качество жизни в пострепродуктивном возрасте [32].

Значимость инсулинорезистентности в становлении диады «мать-новорожденный» и формировании здоровья в постнатальном периоде

Концепция программирования плода была впервые предложена Д. Баркером и К. Хейлзом (1998) и нашла свое развитие в онтогенетической теории инициации здоровья и болезней (DOHaD). С позиции данной теории метаболическое репрограммирование плода обусловлено неблагоприятной внутриутробной средой посредством эпигенетических механизмов и вызывает метаболические заболевания во взрослом возрасте [35, 36]. Исследования показали значимую причинно-следственную связь между возникновением АГ, ишемической болезни сердца, ожирением, МС, летальными исходами, обусловленными острыми ССЗ, в зрелом возрасте и задержкой роста плода, преждевременными родами и низкой/избыточной массой тела при рождении, которые выступают маркерами повышенного риска патологической ИР [25, 37]. По данным A.M. Vaiserman, как малый (<2,5 кг), так и большой (>4,5 кг) вес при рождении могут быть предикторами короткой продолжительности жизни, в то время как нормальный вес – предиктор максимальной продолжительности жизни. Получены убедительные доказательства о связи задержки роста плода с последующим послеродовым догоняющим ростом с различными аспектами МС, СД 2 типа и ССЗ во взрослом возрасте. Макросомия плода, напротив, связана с высоким риском развития недиабетического ожирения и рака в более позднем возрасте. Эволюционная модификация эпигенетических паттернов считается центральным механизмом в определении таких запрограммированных на развитие фенотипов. Ось гормона роста/инсулиноподобного фактора роста, процессы, связанные с ИР, являются ключевой движущей силой этих закономерностей развития [38].

Концепция ГИ плода и новорожденного у беременных с гестационным СД предполагает, что фетальная ГИ обусловлена внутриматочной гипергликемией, способствующей индуцированию макросомии. Кроме того, ГИ плода/новорожденного провоцирует неонатальную гипогликемию после рождения [18]. Предполагается, что неонатальная ГИ может быть не только преходящим явлением, вызванным неонатальной гипергликемией, но также может отражать внутриутробную/

неонатальную ИР, которая в последствии приводит к МС. ГИ плода и новорожденного может быть связана с ожирением матери, высокой прибавкой веса, диетой с высоким содержанием жиров или нарастанием патологическлй ИР. Также ГИ плода/новорожденного может иметь место при гестационном СД с хорошим контролем уровня глюкозы [39, 40]. Следовательно, ИР плода и новорожденного может быть связана, как с патологической ИР на фоне гестационного СД, так и с патологической ИР беременных другого генеза. Термин «большой для гестационного возраста» ассоциируется со снижением чувствительности плода к инсулину. Программирование ИР плода индуцируется аномальной активацией воспаления, адипокинов и эндоплазматического ретикулума [37]. Эпигенетическое программирование резистентности к инсулину связано с эпигенетическим модифицирующим ферментом, провоспалительными факторами, характером внутриклеточных инсулиновых сигналов, регуляцией энергетического баланса и м-РНК. Глобальные эпигенетические изменения в масштабах всего генома связаны с ИР. Уровни метилирования ДНК в крови новорожденных связаны с чувствительностью к инсулину в раннем детстве. Более высокие изменения метилирования ДНК в гене неонатального адипонектина были зарегистрированы в группе гестационным СД [41].

Одним из механизмов, лежащих в основе патологической ИР, является перинатальная подготовка микробиоты кишечника плода и новорожденного. Считалось, что первая микробная колонизация желудочно-кишечного тракта происходит во время прохождения плода через родовые пути. Однако недавние исследования показали, что меконий содержит бактериальную ДНК и специфические бактерии, что позволяет предположить колонизацию желудочно-кишечного тракта плода, зависящую от матери [42]. Колонизация кишечника новорожденного критически важна для здорового роста, поскольку она влияет на регуляцию ИР и ГИ, функции желудочно-кишечного тракта, обмен веществ, иммунитет и развитие мозга. При выборе стратегий применения пищевых добавок для поддержки микробиоты кишечника ребенка следует учитывать важность контроля микробиома, особенно в группах риска по ожирению и нарушенной резистентности к инсулину [41, 43].

Биологическая значимость развития резистентности к инсулину, как необходимого адаптационного процесса удовлетворения потребностей плода и плаценты в энергопластическом материале, иллюстрируется данными, показывающими, что при неосложненной гестации ИР матери в середине беременности положительно коррелирует с массой тела новорожденного при рождении [39]. Однако исследований, изучающих связь между уже существующей ИР матери до беременности и массой тела новорожденного, недостаточно. Исследование Y. Wei et al. показало связь между уровнем глюкозы, индекса HOMA-IR у матери до зачатия и массой новорожденного при рождении у маловесных детей [44]. В исследовании, проведенном Z. Wang et al. было убедительно доказано, что патологическая ИР матери значимо связана с массой тела новорожденного при рождении [4]. Материнское ожирение связано с неонатальным и ожирением в детском возрасте; в свою очередь, детское ожирение связано с преждевременной смертью и инвалидностью во взрослом возрасте [39]. В то время как ИР матери и уровень глюкозы натощак имеют положительную связь с ожирением новорожденных, роль материнских триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии ожирения у новорожденных остается спорной. A.L. Shapiro et al. сообщили, что HOMA-IR, глюкоза, но не триглицериды и неэстерифицированные жирные кислоты на 24–32 неделях беременности опосредовали связь между индексом массы тела матери и ожирением новорожденных [40, 45]. Женщины с ожирением и/или гестационным СД имеют более крупные плоды уже к 20-й неделе беременности, что коррелирует с фетальной гипергликемией и ГИ [2].

Найдены доказательства того, что новорожденные девочки более устойчивы к инсулину, чем мальчики, и механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между метаболизмом матери и ожирением новорожденных, могут различаться в зависимости от пола [45]. В продольном исследовании DALI, проведенном R.A. Lima et al., установлено, что резистентность к инсулину у женщин с ожирением связана с ожирением у новорожденных; причем, более высокая ИР с ранних сроков беременности была связана с более выраженным ожирением у мальчиков, в то время как у девочек эта связь наблюдалась с ИР в середине беременности. Авторы считают, что оптимизация становления диады «мать–новорожденный» должна проводиться с учетом пола плода [39].

Во время гестации более высокий уровень медиаторов воспаления, например, отраженный концентрацией фактора некроза опухоли (ФНО)α – медиатором ИР, связан с повышением ИР у беременной [26]. Несмотря на то, что плацента является основным источником ФНОα, поступающим в материнский кровоток, очень небольшое количество медиатора попадает к плоду. Плацента высвобождает провоспалительные цитокины, чтобы вызвать необходимое повышение ИР для усиления направления питательных веществ к плоду. В случае физиологической беременности ИР может отражать баланс передачи энергопластических субстратов между матерью и плодом для оптимизации фетального здоровья [46]. В исследовании S. Faleschini et al. установлено, что высокая ИР матери связана с более низким уровнем ФНОα в пуповинной крови, что отражает плацентарную оптимизацию баланса питательных веществ в пользу плода [47]. В исследованиях о влиянии патологической ИР у беременных с гестационным СД на воспалительный статус новорожденных и течение неонатального периода показано, что высока вероятность реализации неонатальной гипогликемии и респираторного дистресс синдрома новорожденных [1, 47, 48].

В последние годы внимание исследователей привлекает возможность комплексной оценки важ-

нейших системных процессов, в частности, связи биологических ритмов и механизмов обеспечения энергетическими и строительными материалами. В работах академика РАН А.Н. Стрижакова с соавт. продемонстрирована связь между динамикой мелатонина, становлением метаболических процессов, изменением чувствительности к инсулину в диаде «мать-новорожденный» в норме и при нарушении становления биоритмов в раннем неонатальном периоде и отклонениями концентрации инсулина, глюкозы, индекса HOMA-IR. Показано, что оптимизация ухода за новорожденными с целью своевременного сбалансированного становления ультрадианных, циркадианных и инфрадианных биоритмов, значимо снижает частоту нарушений метаболических процессов при адаптации новорожденных, восстановлении диады «мать–новорожденный» [49].

Изучается влияние патологической ИР у женщин до зачатия на развитие врожденной патологии плода: механизмы возникновения таких врожденных уродств, как дефекты нервной трубки, брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов до конца не известны. Однако высока вероятность, что нарушения в метаболизме глюкозы способствуют развитию определенных пороков [25].

Рождение создает серьезные метаболические проблемы для новорожденного. С пережатием пуповины непрерывное трансплацентарное поступление глюкозы резко нарушается, и новорожденный включает ее эндогенное производство до тех пор, пока не установится экзогенное потребление пищи. Затем новорожденный должен приспособиться к чередующимся периодам кормления и голодания. Эти проблемы решаются за счет хорошо спланированных метаболических и гормональных адаптивных изменений, ИР и ГИ. Хотя эта адаптация не столь выражена, как адаптивные изменения в кардио-респираторной системе, она столь же сложна и необходима для выживания во внеутробной среде [3, 50].

Следовательно, глубокое понимание преемственности процессов метаболической адаптации в системе «мать–плод–новорожденный», научное обоснование персонифицированных программ ухода в постнатальном периоде жизни позволит значимо снизить частоту нарушений метаболических процессов, оптимизировать восстановление диады «мать–новорожденный», благотворно повлиять на развитие данной биологической системы.

Заключение

На сегодняшний день уже накоплены достоверные научные данные о связи физиологической и патологической ИР, компенсаторной и хронической ГИ до зачатия и во время беременности с адаптационными механизмами становления биологической системы «мать–новорожденный», антенатальным программированием метаболических и иммунных процессов, течением транзиторных состояний, массой тела и пороками развития новорожденных, полом, биоритмами функциональных показателей систем жизнеобеспечения, особенностями формирования патологии в послеродовом периоде. Если беременность в настоящее время рассматривается в качестве естественной модели МС, учитывая ведущее значение ИР в переключении клеточного энергообеспечения организма беременной с углеводного на жировой компонент с целью оптимизации энергопластического обеспечения плода, то в послеродовом периоде данная перестройка на фоне нарастающей патологической ИР может привести к метаболической дисфункции, как у матери, так и у новорожденного как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе с нарушением лактогенеза и лактопоэза, трансформацией гестационного СД в СД 2 типа, развитием инфекционно-воспалительных заболеваний, АГ, ожирения, МС, ХБП. Данные патологические состояния нарушают реализацию репродуктивного потенциала, снижают качество жизни женщины в пострепродуктивном возрасте, могут явиться причиной инвалидизации, ранней потери трудоспособности и смертности.

Глубокие знания многогранных механизмов адаптации и формирования патологии женской репродуктивной системы во все периоды жизни, их тесной взаимосвязи через универсальные регуляторные функции энергопластического контроля диктуют необходимость междисциплинарного подхода к разработке персонифицированных программ риск-стратификации, первичной профилактики и реабилитации, направленных на снижение манифестации фенотипических проявлений наследственных и приобретенных факторов высокого риска.

Литература/References

1. *Mastrotaro L., Roden M.* Insulin resistance and insulin sensitizing agents. Metabolism. 2021; 125: 154892. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892.
2. *Hill M.A., Yang Y., Zhang L., Sun Z., Jia G., Parrish A.R.* et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. Metabolism. 2021; 119: 154766. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766.
3. *Ross A., Riviere D., McKinlay Christopher J.D., Bloomfield Frank H.* Adaptation for life after birth: a review of neonatal physiology. Anaesth. Intensive Care Med. 2020; 21(2): 71-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.11.004.
4. *Wang Z., Nagy R.A., Groen H., Cantineau A., van Oers A.M., van Dammen L.* et al. Preconception insulin resistance and neonatal birth weight in women with obesity: role of bile acids. Reprod. Biomed. Online. 2021; 43(5): 931-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.005.
5. *Plante I., Winn L.M., Vaillancourt C., Grigorova P., Parent L.* Killing two birds with one stone: Pregnancy is a sensitive window for endocrine effects on both the mother and the fetus. Environ. Res. 2022; 205: 112435. https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.112435.
6. *Ramos-Roman M.A., Syed-Abdul M.M., Adams-Huet B., Casey B.M., Parks E.J.* Lactation versus formula feeding: insulin, glucose, and fatty acid metabolism during the postpartum period. Diabetes. 2020; 69(8): 1624-35. https://dx.doi.org/10.2337/db19-1226.
7. *Gunderson E.P., Lewis C.E., Lin Y., Sorel M., Gross M., Sidney S.* et al. Lactation duration and progression to diabetes in women across the childbearing years: The 30-Year CARDIA Study. JAMA Intern. Med. 2018; 178(3): 328-37. https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7978.
8. *Ramlakhan K.P., Johnson M.R., Roos-Hesselink J.W.* Pregnancy and cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 2020; 17(11): 718-31. https://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0390-z.

9. *Crusell M.K.W., Hansen T.H., Nielsen T., Allin K.H., Rühlemann M.C., Damm P.* et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. Microbiome. 2018; 6(1): 89. https://dx.doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x.

10. *Skajaa G.O., Fuglsang J., Knorr S., Moller N., Ovesen P., Kampmann U.* Changes in insulin sensitivity and insulin secretion during pregnancy and post partum in women with gestational diabetes. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2020; 8(2): e001728. https://dx.doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001728.

11. *Retnakaran R.* Diabetes in pregnancy 100 years after the discovery of insulin: Hot topics and open questions to be addressed in the coming years. Metabolism. 2021; 119: 154772. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154772.

12. *Sauder K.A., Ritchie N.D.* Reducing intergenerational obesity and diabetes risk. Diabetologia. 2021; 64(3): 481-90. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05341-y.

13. *McIntyre H.D., Kapur A., Divakar H., Hod M.* Gestational diabetes mellitus – innovative approach to prediction, diagnosis, management, and prevention of future NCD – mother and offspring. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020; 11: 614533. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.614533.

14. *Ma S., Hu S., Liang H., Xiao Y., Tan H.* Metabolic effects of breastfeed in women with prior gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. Res. Rev. 2019; 35(3): e3108. https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3108.

15. *Kunasegaran T., Balasubramaniam V.R.M.T., Arasoo V.J.T., Palanisamy U.D., Ramadas A.* The modulation of gut microbiota composition in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Biology (Basel). 2021; 10(10): 1027. https://dx.doi.org/10.3390/biology10101027.

16. *Hasain Z., Mokhtar N.M., Kamaruddin N.A., Mohamed Ismail N.A., Razalli N.H., Gnanou J.V.* et al. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 188. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00188.

17. *Medici Duailib P., Ogassavara J., Mattar R., Mariko Koga da Silva E., Atala Dib S., de Almeida Pititto B.* Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Res. Clin. Pract. 2021; 180: 109078. https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109078.

18. *Choudhury A.A., Devi Rajeswari V.* Gestational diabetes mellitus – a metabolic and reproductive disorder. Biomed. Pharmacother. 2021; 143: 112183. https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183.

19. *Murphy H.R., Bell R., Cartwright C., Carnow P., Maresh M., Morgan M.* et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. Diabetologia. 2017; 60(9): 1668-77. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4314-3.

20. *Herath H., Herath R., Wickremasinghe R.* Gestational diabetes mellitus and risk of type 2 diabetes 10 years after the index pregnancy in Sri Lankan women-A community based retrospective cohort study. PLoS One. 2017; 12(6): e0179647. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179647.

21. *Powe C.E.* Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus. Curr. Diabetes Rep. 2017; 17(2): 12. https://dx.doi.org/10.1007/s11892-017-0834-y.

22. *Benhalima K., Jegers K., Devlieger R., Verhaeghe J., Mathieu C.* Glucose intolerance after a recent history of gestational diabetes based on the 2013 WHO criteria. PLoS One. 2016; 11(6): e0157272. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157272.

23. *Katsi V., Skalis G., Vamvakou G., Tousoulis D., Makris T.* Postpartum Hypertension. Curr. Hypertens. Rep. 2020; 22(8): 58. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-020-01058-w.

24. *Haugburg A., Jeyabalan A.* Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. AJOG Am. J. Obstet. Gynecol. July 06 2021. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.027.

25. *Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижаков А.Н., Червенак Ф.А.*, ред. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: МИА; 2019. 672 с. [Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Strizhakov A.N., Chervenak F.A., eds. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. M.: LLC Medical Information Agency; 2019. 672 p. (in Russian)].

26. *Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р.* Гормонально-метаболический паттерн доклинической стадии преэклампсии. Журнал акушерства и женских болезней. 2021; 70(3): 51-63. [Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Azamatov A.R. Hormone metabolic pattern in the preclinical stage of preeclampsia. Journal of obstetrics and women's diseases. 2021; 70(3): 51-63. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD59307.

27. *Myatt L.* The prediction of preeclampsia: the way forward. Am. J. Obstet. Gynecol. Nov 19 2020; S0002-9378(20)31277-1. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.047.

28. *Cao W., Shi M., Wu L., Yang Z., Yang X., Liu H.* et al. A renal-cerebral-peripheral sympathetic reflex mediates insulin resistance in chronic kidney disease. EBioMedicine. 2018; 37: 281-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.054.

29. *Covella B., Vinturache A.E., Cabiddu G., Attini R., Gesualdo L., Versino E.* et al. 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.

30. *Серов В.Н.* Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром). Medica mente. Лечим с умом. 2015; 1: 16-9. [Serov V.N. Metabolic syndrome (neuroexchange-endocrine syndrome). Medica mente. Lechim s umom/We treat wisely. 2015; 1: 16-9. (in Russian)].

31. *Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A.* Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. Int. J. Sports Med. 2021; 42(3): 199-214. https://dx.doi.org/10.1055/a-1263-0898.

32. *Ishaku S.M., Karima T., Oboirien K.A., Innocent A.P., Lawal O., Jamilu T.* et al. Metabolic syndrome following hypertensive disorders in pregnancy in a low-resource setting: A cohort study. Pregnancy Hypertens. 2021; 25: 129-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.018.

33. *Wang P.X., Deng X.R., Zhang C.H., Yuan H.J.* Gut microbiota and metabolic syndrome. Chin. Med. J. (Engl). 2020; 133(7): 808-16. https://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696.

34. *Пигалкин Ю.И., Дорошева Ж.В., Оганесян Н.С., Горностаев Д.В.* Судебно-медицинская диагностика внезапной смерти при метаболическом синдроме. Судебно-медицинская экспертиза. 2018; 61(1): 60-4. [Pigolkin Ya.I., Dorosheva Zh.V., Oganesyan N.S., Gornostaev D.V. The forensic medical characteristic of sudden death associated with metabolic syndrome. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza/ Forensic Medical Examination. 2018; 61(1): 60-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/sudmed201861160-64.

35. *Bar J., Weiner E., Levy M., Gilboa Y.* The thrifty phenotype hypothesis: The association between ultrasound and Doppler studies in fetal growth restriction and the development of adult disease. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2021; 3(6): 100473. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100473.

36. *Сергеев О.В., Никитин А.И.* Концепция первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития (DOHaD) и отцовских первопричин, передаваемых следующим поколениям (POHaD). Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13(4): 326-36. [Sergeyev O.V., Nikitin A.I. Developmental origins of health and disease (DOHaD) and paternal origins of health and disease (POHaD). Multigenerational inheritance. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2019; 13(4): 326-36. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.326-336.

37. *Scifres C.M.* Short- and long-term outcomes associated with large for gestational age birth weight. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2021; 48(2): 325-37. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.005.

38. *Vaiserman A.M.* Birth weight predicts aging trajectory: a hypothesis. Mech. Ageing Dev. 2018; 173: 61-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2018.04.003.

39. *Lima R.A., Desoye G., Simmons D., Devlieger R., Galjaard S., Corcoy R.* et al. The importance of maternal insulin resistance throughout pregnancy on neonatal adiposity. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2021; 35(1): 83-91. https://dx.doi.org/10.1111/ppe.12682.

40. *Shapiro A.L., Schmiege S.J., Brinton J.T., Glueck D., Crume T.L., Friedman J.E.* et al. Testing the fuel-mediated hypothesis: maternal insulin resistance and glucose mediate the association between maternal and neonatal adiposity, the Healthy Start Study. Diabetologia. 2015; 58(5): 937-41. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3505-z.

41. *Zhu Z., Cao F., Li X.* Epigenetic programming and fetal metabolic programming. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 764. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00764.

42. *Crusell M.K.W., Hansen T.H., Nielsen T., Allin K.H., Rühlemann M.C., Damm P.* et al. Comparative studies of the gut microbiota in the offspring of mothers with and without gestational diabetes. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 536282. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.536282.

43. *Martin R., Makino H., Cetinyurek Yavuz A., Ben-Amor K., Roelofs M., Ishikawa E.* et al. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. PLoS One. 2016; 11(6): e0158498. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158498.

44. *Wei Y., Xu Q., Yang H., Yang Y., Wang L., Chen H.* et al. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. PLoS Med. 2019; 16(10): e1002926. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002926.

45. *Боташева Т.Л., Палиева Н.В., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., Гудз Е.Б.* Пол плода в формировании гестационного сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 56-64. [Botasheva T.L., Palieva N.V., Khloponina A.V., Vasiljeva V.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P., Gudz E.B. Fetal sex in the development of gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction. Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 56-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.56-64.

46. *Rehman K., Akash M., Liaqat A., Kamal S., Qadir M. I., Rasul A.* Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 2017; 27(3): 229-36. https://dx.doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.

47. *Faleschini S., Doyon M., Arguin M., Perron P., Bouchard L., Hivert M.F.* Associations of maternal insulin resistance during pregnancy and offspring inflammation at birth and at 5 years of age: A prospective study in the Gen3G cohort. Cytokine. 2021; 146: 155636. https://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155636.

48. *Ökdemir D., Hatipoğlu N., Kurtoğlu S., Siraz Ü.G., Akar H.H., Muhtaroğlu S.* et al. The role of irisin, insulin and leptin in maternal and fetal interaction. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2018; 10(4): 307-15. https://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.0096.

49. *Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мартынова Н.В., Жерникова Е.В., Букреева А.А., Добродицкая А.Д., Юсупова Р.Р.* Перинатальная хрономедицина: особенности биоритмостаза плода и восстановления диады «мать-новорожденный» при физиологической и осложненной беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(1): 25-32. [Strizhakov A.N., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Martynova N.V., Zhernakova E.V., Bukreeva A.A., Dobroditskaya A.D., Yusupova R.R. Perinatal chronomedicine: specificities of fetal biorhythm stasis and restoration of the mother-child dyad in physiological and complicated pregnancy. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2017; 16(1): 25-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2017-1-25-32.

50. *Zestic J., Liley H., Sanderson P.* Understanding patterns in neonatal trajectories in the first 10 minutes after birth. In: Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting. 2020; 64(1): P684. https://dx.doi.org/10.1177/1071181320641158.

Поступила 10.01.2022
Принята в печать 25.01.2022
Received 10.01.2022
Accepted 25.01.2022

Сведения об авторах:
Липатов Игорь Станиславович, профессор, д.м.н.; профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(927)262-92-70, i.lipatoff2012@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7277-7431, Researcher ID: C-5060-2018, SPIN-код: 9625-2947, Author ID: 161371, Scopus Author ID: 6603787595, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Тезиков Юрий Владимирович, профессор, д.м.н.; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(927)685-44-85, yra.75@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-8946-501X, Researcher ID: C-6187-2018, SPIN-код: 2896-6986, Author ID: 161372, Scopus Author ID: 66037875954, 43099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н.; в.н.с. центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н.; заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кузьмина Алина Игоревна, студентка 6-го курса института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, alina.cuzmina555@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1354-1626, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Зуморина Эллина Маратовна, врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, +7(846)958-24-18, ellina.zumorina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0140-5566, SPIN-код: 9924-2273, Author ID: 1105503, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.
Якушева Анастасия Олеговна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, yakusheva.nastya1996@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7246-1146, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Authors' information:
Igor S. Lipatov, Professor, MD, PhD; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(927)262-92-70, i.lipatoff2012@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7277-7431, Researcher ID: C-5060-2018, SPIN-код: 9625-2947, Author ID: 161371, Scopus Author ID: 6603787595, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Yurii V. Tezikov, Professor, MD, PhD; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(927)685-44-85, yra.75@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-8946-501X, Researcher ID: C-6187-2018, SPIN-код: 2896-6986, Author ID: 161372, Scopus Author ID: 6603787595, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Victor L. Tyutyunnik, Professor, MD, PhD; 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-код: 1963-1359, Author ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, Professor, MD, PhD; 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-код: 5378-8437, Author ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alina I. Kuzmina, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine; Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(846)958-24-18, alina.cuzmina555@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1354-1626, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Ellina M. Zumorina, doctor obstetrician-gynecologist; Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, +7(846)958-24-18, ellina.zumorina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0140-5566, SPIN-код: 9924-2273, Author ID: 1105503, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159.
Anastasia O. Yakusheva, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(846)958-24-18, yakusheva.nastya1996@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7246-1146, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.

Е.Д. ДУБИНСКАЯ, А.С. ГАСПАРОВ, Н.М. КРЫЛОВА, Н.В. ДМИТРИЕВА, Е.В. АЛЕШКИНА, И.А. РЯЗАНОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ ПРИ НИЗКОМ ОВАРИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ

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

В структуре бесплодного брака существенное место занимают пациентки с низким овариальным резервом. Овариальный резерв – клинический феномен, обусловленный возрастом, генетикой, аутоиммунными механизмами и факторами окружающей среды. Этот термин используется для описания репродуктивного потенциала и прогнозирования ответа при контролируемой стимуляции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Распространенность низкого овариального резерва, по разным данным, варьирует от 5,6 до 35,1%. До настоящего времени до конца не известны причины и факторы риска его снижения, за исключением ятрогенных факторов, связанных с хирургическим вмешательством. С клинической точки зрения в группу с низким овариальным резервом включены: пациентки с «бедным» овариальным ответом, с преждевременной недостаточностью яичников и женщины в позднем репродуктивном возрасте. Текущие стратегии контролируемой стимуляции яичников фокусируют свое воздействие на растущих фолликулах; при этом дремлющие примордиальные фолликулы не могут быть активированы известными на сегодняшний день протоколами стимуляции. Наиболее успешным у пациенток с «бедным ответом» или яичниковой недостаточностью является достижение беременности с использованием донорских ооцитов, но значительное большинство женщин отрицательно относятся к проведению данных программ и ищут альтернативные решения. В литературном обзоре представлены современные данные о возможностях, особенностях и побочных эффектах технологий негормональной активации функции яичников при низком овариальном резерве: интраовариальной аутоплазмотерапии (PRP-терапии), инъекций стволовых клеток и хирургической активации яичников.

Заключение: *Гетерогенность дизайнов исследований и анализа данных пока не позволяет оценить эффективность рассматриваемых технологий. Ни для одной из них пока неизвестны точные механизмы воздействия. Однако, на наш взгляд, наиболее безопасной и результативной является интраовариальная PRP-терапия. При этом особенности технологии и ее эффективность в различных когортах пациенток требуют дальнейшего тщательного изучения.*

Ключевые слова: *бесплодие, низкий овариальный резерв, преждевременная недостаточность яичников, «бедный ответ», поздний репродуктивный возраст, негормональная стимуляция функции яичников, PRP-терапия.*

Вклад авторов: Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование; Крылова Н.М., Дмитриева Н.В., Алешкина Е.В, Рязанова И.А. – сбор данных, написание текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Крылова Н.М., Дмитриева Н.В., Алешкина Е.В., Рязанова И.А. Современные возможности негормональной активации функции яичников при низком овариальном резерве. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 37-44
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.37-44

E.D. DUBINSKAYA, A.S. GASPAROV, N.M. KRYLOVA, N.V. DMITRIEVA, E.V. ALYOSHKINA, I.A. RYAZANOVA

CURRENT POSSIBILITIES OF NONHORMONAL OVARIAN FUNCTION ACTIVATION WITH LOW OVARIAN RESERVE

RUDN University, Moscow, Russia

Patients with low ovarian reserve occupy a significant place in the pattern of an infertile marriage. Ovarian reserve is a clinical phenomenon caused by age, genetics, autoimmune mechanisms, and environmental factors. This term is used to describe the reproductive potential and to predict a response to controlled ovulation stimulation in assisted reproductive technology programs. According to a variety of data, the prevalence of low ovarian reserve varies from 5.6 to 35.1%. To date, little is known about the causes of diminished ovarian reserve and its risk factors except the iatrogenic factors associated with surgical intervention. From the clinical point of view, the low ovarian

reserve group includes female patients with a poor ovarian response, those with premature ovarian failure, and late reproductive-aged women. Current strategies for controlled ovarian stimulation focus on growing follicles; in this case, dormant primordial follicles cannot be activated by the currently known stimulation protocols. The most successful outcome in patients with a poor response or ovarian insufficiency is pregnancy achieved using donor oocytes, but a large majority of the women think badly of these programs and are looking for alternative solutions. The literature review presents an update on the possibilities, features, and side effects of technologies for nonhormonal ovarian function activation with low ovarian reserve: autologous intraovarian platelet rich plasma (PRP) therapy, stem cell injections, and surgical ovarian activation.

Conclusion: *Heterogeneity in study designs and data analysis does not yet allow the effectiveness of the technologies under consideration to be evaluated. For none of them, the exact mechanisms of action are still unknown. However, in our opinion, intraovarian PRP injection is the safest and most effective therapy. At the same time, the features of the technology and its effectiveness in various patient cohorts require further careful study.*

Keywords: *infertility, low ovarian reserve, premature ovarian failure, poor response, late reproductive age, nonhormonal ovarian function stimulation, PRP therapy.*

Authors' contributions: Dubinskaya E.D., Gasparov A.S. – development of the concept and design of the investigation, analysis of the findings, editing; Krylova N.M., Dmitrieva N.V., Alyoshkina E.V., Ryazanova I.A. – data collection, writing the text of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Krylova N.M., Dmitrieva N.V., Alyoshkina E.V., Ryazanova I.A. Current possibilities of nonhormonal ovarian function activation with low ovarian reserve. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 37-44 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.37-44

На сегодняшний день проблема бесплодия остается одной из самых актуальных проблем медицины во всем мире и встречается с частотой от 9 до 18% в различных странах [1]. Увеличение частоты выявления бесплодных браков влияет не только на медицинскую сферу, но также на социальную и экономическую сферы государства [2]. Определенное место в структуре бесплодного брака занимают пациентки с низким овариальным резервом; при этом распространенность этой патологии по разным данным варьирует от 5,6 до 35,1% [3].

Овариальный резерв – клинический феномен, обусловленный возрастом, генетикой, аутоиммунными механизмами и факторами окружающей среды. Этот термин используется для описания репродуктивного потенциала и прогнозирования ответа при контролируемой стимуляции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В соответствии с существующей концепцией возможно развитие трех вариантов сценариев: физиологическое снижение овариального резерва с возрастом, пренатально запрограммированный низкий резерв или снижение овариального резерва в период постнатального развития, связанное с факторами внешнего воздействия или особенностями питания [4]. С клинической точки зрения в эту группу с низким овариальным резервом включены: пациентки с «бедным» овариальным ответом, с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и женщины в позднем репродуктивном возрасте.

Снижение овариального резерва может быть связано с рядом патофизиологических механизмов. Так, одним из них на сегодняшний день признан механизм активации апоптоза в клетках гранулезы. Однако, пока до конца непонятно, есть ли прямая связь между активностью этого процесса и качеством ооцитов [5, 6].

Вторым активно обсуждаемым механизмом снижения функции яичников является дегенеративный феномен, способствующий коллапсу овариального окружения, а также разрыву молекулярной сети, контролирующей васкуляризацию [7]. Недавними исследованиями показано также, что митохондриальная функция также достоверно ассоциирована со «старением» ооцитов и снижением фертильности [8].

На сегодняшний день наиболее успешным является достижение беременности у пациенток с «бедным ответом» или яичниковой недостаточностью при помощи донорских ооцитов; но значительное большинство женщин отрицательно относятся к проведению данных программ и ищут альтернативные решения, несмотря на низкие шансы беременности при попытках использовать собственные ооциты [9].

Наиболее часто используемыми протоколами и средствами в случае «бедного» овариального ответа на сегодняшний день являются: протокол с аналогами гонадотропин рилизинг гормона; андрогены; гормоны роста; естественный цикл или модифицированный естественный цикл; высокие дозы гонадотропинов; глюкокортикоиды; коэнзим Q-10; акупунктура [9].

Текущие стратегии контролируемой стимуляции яичников фокусируют свое воздействие на растущих фолликулах; при этом «дремлющие» примордиальные фолликулы не могут быть активированы известными на сегодняшний день протоколами стимуляции [10].

Исследованиями последних лет показано, что рост фолликулов может быть активирован посредством восстановления адекватного овариального окружения [11]. Подобное воздействие возможно при использовании стволовых клеток, изолированных факторов роста и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (PRP).

Целью настоящего обзора явилась оценка современных возможностей, эффективности и побочных эффектов различных технологий негормональной стимуляции яичников при низком овариальном резерве.

Интраовариальная PRP-терапия (аутоплазмотерапия)

В настоящее время во многих отраслях медицины все чаще используется PRP-терапия. Доказаны противовоспалительный, анальгезирующий и регенерирующий эффекты, а также описаны механизмы стимуляции пролиферации клеток [12].

Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) – это плазма, содержащая тромбоциты в большем количестве, чем в ней содержится в норме. В норме в крови содержится 150 000–400 000/мкл. тромбоцитов, а их концентрация в обогащенной плазме составляет более 1 000 000 /мкл. Применение PRP-терапии позволяет запустить и доставить в пораженную зону факторы роста, способствующие регенерации тканей [13].

Тромбоциты продуцируются мегакариоцитами костного мозга, которые после созревания мигрируют к эндотелиальному барьеру и высвобождают в кровоток предшественники, которые, в свою очередь, будут генерировать тромбоциты. В составе тромбоцитов имеется плазматическая мембрана, в которой содержится большая сеть рецепторов, способствующих запуску внутриклеточных механизмов, позволяющих тромбоцитам выполнять свои многочисленные функции [14].

Основными такими рецепторами являются рецепторы гликопротеина Ib и гликопротеина VI. Их роль заключается в связывании с фактором Виллебранда и коллагеном, благодаря чему происходят конформационные изменения в тромбоцитах и позволяют им связываться с фибриногеном, тканями и другими тромбоцитами, чтобы сформировать тромб. Кроме того, эта активация тромбоцитов также вызывает высвобождение их внутреннего содержимого, что необходимо для регенеративного эффекта при применении PRP [15].

Внутри тромбоцитов содержатся различные гранулы. Это плотные гранулы, α-гранулы и лизосомы. α-гранулы характеризуются более высоким содержанием активных биомолекул, связанных с восстановлением тканей. Были идентифицированы сотни таких молекул, в том числе, адгезивные белки, фибринолитические и коагуляционные факторы, антимикробные молекулы, цитокины и факторы роста. Именно цитокины и факторы роста участвуют в процессах репарации и регенерации тканей, таких, как ангиогенез, хемотаксис, миграция или пролиферация клеток [15].

На сегодняшний день описано более 30 факторов роста, содержащихся в α-гранулах тромбоцитов. Основными факторами роста являются:

- PDGF (platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста, отвечает за активацию миграции и пролиферации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, фибробластов, гладкомышечных клеток, остеобластов, активацию миграции моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, активацию макрофагов.
- TGF-β1 (transforming growth factor-beta1) – трансформирующий фактор роста, индуцирует синтез межклеточного матрикса, регулирует пролиферацию кератиноцитов и стимуляцию продукции коллагена.
- VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, лимфоангиогенез, повышает проницаемость сосудистой стенки.
- EGF (epidermal growth factor) – эпидермальный фактор роста, стимулирует миграцию кератиноцитов, пролиферацию эпителиальных, мезенхимных клеток и фибробластов, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, регулирует продукцию коллагеназ.
- FGF (fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов, индуцирует пролиферацию фибробластов, стимулирует рост эндотелиальных клеток, стимулирует ангиогенез.
- IGF (insulin-like growth factor) – инсулиноподобный фактор роста, стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и других компонентов межклеточного матрикса (хондроитины, гиалуронаты) [16, 17].

Такое значительное содержание факторов роста играет ведущую роль в процессах восстановления и регенерации тканей. Плазматические белки крови (фибрин, фибронектин, витронектин и др.) служат в качестве каркаса при регенерации соединительной ткани и миграции эпителиальных клеток [18].

Активация тромбоцитов вызывает высвобождение их гранул, связанных с восстановлением тканей, во внеклеточную среду, где они присоединяются к циркулирующим биомолекулам в плазме. В течение 10 минут тромбоциты производят около 70% факторов роста, а в течение первого часа происходит практически полное их высвобождение. В дальнейшем около 7 дней продолжается синтез дополнительного количества факторов роста [18].

Таким образом, PRP – это множество биомолекул плазмы и тромбоцитов, которые выполняют различные функции, такие как: коагуляция, регулирование гемостаза, воспаление, регенерация тканей, защита от микроорганизмов, а также другие биологические процессы. Но стоит отметить, что весь этот терапевтический эффект во многом зависит от состава, который в свою очередь может варьировать в зависимости от способа получения плазмы.

Активация тромбоцитов осуществляется несколькими путями: экзогенным и эндогенным. Экзогенный путь активации включает в себя физические методы (например, замораживание и оттаивание плазмы), механическое воздействие (вибрация), химические методы (добавление тромбина или хлорида кальция). Эндогенный путь активации подразумевает введение PRP без какой-либо предварительной активации и заключается в физиологической активации тромбоцитов внутри организма [19].

Таким образом, PRP может быть использована в качестве инъекций сразу после активации или в качестве фибриновой мембраны-сгустка через несколько минут после добавления активатора. В этом случае и благодаря своей консистенции эта композиция может быть использована в качестве биологического и аутологичного каркаса при хирургических вмешательствах, способствующих репарации тканей [20].

До настоящего времени механизмы воздействия плазмы на яичниковую ткань остаются неизвестными. По данным ряда авторов, введение PRP достоверно увеличивает перфузию яичниковой ткани за счет повышения количества сосудистого эндотелиального фактора роста [21].

Экспериментальными исследованиями на животных показано, что введение PRP в яичники достоверно активирует фолликулярный рост и снижает интенсивность апоптоза [22].

На сегодняшний день метод интраовариальной аутоплазмотерапии является достаточно новым, и в литературе представлен всего один крупный метаанализ, посвященный обзору этих исследований [23]. Согласно проведенному анализу, лишь 4 исследования, представленные в базе данных PubMed, могут заслуживать внимания: 3 их них – квазиэкспериментальные, 1 – нерандомизированное клиническое исследование. Результаты работ, на наш взгляд, сравнить достаточно сложно, поскольку технология применялась в разных возрастных группах пациенток, в том числе, у женщин в пре- и постменопаузе. Более того, были использованы различные протоколы подготовки плазмы, а также варианты и кратность ее введения.

Нами также продемонстрирована эффективность методики интраовариальной аутоплазмотерпии в определенной когорте пациенток с низким овариальным резервом и «бедным» ответом в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которым ранее предлагалась донация ооцитов: положительное влияние интраовариального введения PRP на функциональное состояние яичников (достоверное снижение ФСГ через 2 месяца после инъекции, повышение эстрадиола через 1 месяц, увеличение количества антральных фолликулов через 2–3 месяца). Подобные изменения позволили включить пациенток в программы контролируемой индукции овуляции с получением ооцитов соответствующего качества (M II): 73,9% в группе до 35 лет и 43,8% – после 35 лет (p=0,032) [24].

Неоспоримыми преимуществами данной технологии, безусловно, является тот факт, что вводимая плазма является аутологичным продуктом, что минимизирует вероятность побочных эффектов в сравнении с потенциальным использованием гетерологичных образцов. Показано также, что введение плазмы обладает значительным положительным anti-age эффектом [24]. Однако, на сегодняшний день не существует стандартизации проведения этой процедуры, что, по-видимому, и объясняет гетерогенность получаемых результатов. Ряд данных свидетельствует о том, что концентрация PRP является ключевым фактором клеточной пролиферации и дифференцировки мезенхимальных клеток. Однако, персонифицированный подход к ведению таких пациенток, включающий оценку корректируемой патологии в случаях низкого овариального резерва, отсутствует. Также остаются неясными механизмы воздействия, кратность введения, необходимый объем вводимого вещества, а также максимальное количество возможных потенциальных инъекций [25].

Трансплантация стволовых клеток

Терапия стволовыми клетками в последние два десятилетия активно используется в ключе регенеративной медицины. Термин «стволовые клетки» используется для описания широкого спектра недифференцированных клеток человека, обладающих способностью к самообновлению, пролиферации и дифференцировке в различные органы и тканеспецифичные типы клеток. В гинекологии на сегодняшний день стволовые клетки применяются, как для регенерации эндометрия при синдроме Ашермана, так и для активации функции яичников при сниженном овариальном резерве [26, 27].

Основное количество исследований сфокусировано на использовании мультипотентных клеток и, особенно, мезенхимальных стволовых клеток, в качестве терапевтического инструмента лечения ПНЯ. Их особенные свойства включают недифференцированность, пролиферацию и способность к самообновлению. Более того, уникальный профиль мультипотентных клеток снижает опухолевые риски и повышает выживаемость стволовых клеток в организме, что способствует более эффективному и надежному лечению [28]. Кроме того, мультипотентные клетки способны модулировать иммунный ответ, а также обладают высокими противовоспалительными свойствами, продуцируя противовоспалительные цитокины, включающие семейство интерлейкинов, фактор некроза опухоли и интерферон γ. Более того, рядом исследований продемонстрировано антиапоптотическое свойство стволовых клеток, стимулирующее тканевую регенерацию [29]. Интересно, что яичники обладают способностью «привлекать» некоторые типы недифференцированных клеток из других органов и тканей, особенно, из костного мозга. Эти клетки мигрируют в яичники, активируя фолликулогенез посредством секреции ряда факторов роста и гормонов, регулирующих овариальную функцию [30].

Технология использования стволовых клеток была впервые описана 25 лет назад Sanders et al., который опубликовал ретроспективное исследование, демонстрирующее наступление самостоятельной беременности у пациенток с ПНЯ после трансплантации костного мозга [31]. Однако и на сегодняшний день эта процедура является экспериментальной. Несмотря на то, что стволовые клетки характеризуются низким иммунологическим профилем, аллогенная трансплантация может приводить к серьезным осложнениям [32]. На сегодняшний день описано 2 варианта введения стволовых клеток в яичники: субкортикальные инъекции при

лапароскопии и введение в яичниковую артерию под контролем ультразвука; при этом оба метода признаны одинаково эффективными [33].

Наиболее опасным осложнением использования стволовых клеток являются риски злокачественной трансформации и метастазирования [34]. Именно поэтому, учитывая отсутствие данных о необходимом количестве и кратности введения, достаточно сложно достичь баланса между эффективностью и безопасностью.

Активация *in vitro*

Фолликулогенез человека – это сложный процесс, который регулируется гормонами, паракринными и аутокринными факторами происхождения ооцитов и гранулезных клеток. Из большого количества примордиальных фолликулов, располагающихся в яичнике, только некоторые инициируют рост, развиваясь до первичной стадии под контролем серин/треонинкиназы через два сигнальных пути: протеинкиназу B (Akt) и механическую мишень рапамицина (mTOR) у млекопитающих [35]. Путь Akt, или фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)-Akt, является сигнальным трансдукционным путем, который способствует выживанию, росту и пролиферации в ответ на ооцитарные и гранулезоклеточные производные факторы. После активации примордиальные фолликулы начинают расти и переходят на первичную и вторичную стадии развития под влиянием паракринных факторов, а затем фолликулостимулирующего гормона [36].

Напротив, сдерживание роста преантральных фолликулов осуществляется ингибирующим сигнальным путем Hippo, что способствует повышению концентрации факторов роста CCN и ингибиторов апоптоза BRCA1,7, способных стимулировать рост фолликулов [37]. Поддержание и сохранение адекватного овариального резерва зависит от баланса между активирующими и ингибирующими факторами.

Экспериментальные литературные данные позволяют предположить, что не только внешние стимулы, но и сами ооциты в значительной степени управляют передачей сигналов, регулирующих набор и скорость роста фолликулов. В течение почти 100 лет было известно, что повреждение яичников может способствовать фолликулярному росту; однако только в настоящее время появилось убедительное научное обоснование указанного положения. Пионерами создания нового понимания раннего фолликулогенеза являются ученые Стенфордского университета во главе с A. Hsueh. Исследователи показали, что сигнальный путь Hippo ограничивает, а CNN факторы роста стимулируют преантральный фолликулярный рост [38].

Hippo является ведущим эволюционным сигнальным путем, контролирующим размеры органа во всех многоклеточных организмах, ингибирует пролиферацию клеток и стимулирует апоптоз (определяет дальнейшее развитие стволовых/прогениторных клеток). Сигнализация состоит из нескольких негативных регуляторов роста, действующих на каскад серин/треонинкиназы, в конечном итоге фосфорилирует и инактивирует ключевые транскрипционные коактиваторы YAP и TAZ (эффекторы Hippo-супрессорного пути, обладающие пролиферативной и онкогенной активностью). После активации и выхода из состояния покоя локальные сигналы Hippo определяют различную траекторию роста фолликулов, связанную с этим разную продолжительность их жизни (23–90 дней). Таким образом, негормональная *in vitro* активация позволяет воздействовать на hippo-сигнальный путь, позволяющий активировать рост «дремлющих» фолликулов. Было доказано, что нарушение пути Hippo (которое происходит при фрагментации ткани яичников) в сочетании со стимуляцией Akt путем применения ингибиторов фосфатазы и гомологов тенсина (PTEN) и/или стимуляторов PI3K, действительно способствует росту преантральных фолликулов [38].

Механобиология изучает, как физическое воздействие и изменение механических свойств клеток и тканей регулирует дифференцировку и пролиферацию, влияя на клеточную биохимию и экспрессию генов [39]. Механотрансдукция – процесс, посредством которого клетка реагирует и отвечает на механические сигналы посредством изменения состояния экстрацеллюлярного матрикса. Hippo-сигнальный путь является основой механотрансдукции [40].

В 2013 г. было введено понятие «активация *in vitro*» (IVA) для лечения пациенток с ПНЯ, планирующих беременность. Сутью этой процедуры является аутотрансплантация фрагментированного коркового вещества яичника [41]. В исследованиях описаны два варианта IVA:

1. Drug-free – только фрагментация и имплантация ткани яичника, что приводит к прерыванию внутриклеточного сигнального Hippo-пути, повышению экспрессии факторов роста и ингибиторов апоптоза;

2. Обработка яичниковой ткани активаторами AKT-пути PI3K стимуляторов и PTEN ингибиторов (с добавлением их к фрагментам в лаборатории [42]. В этом случаев требуется два лапароскопических вмешательства и есть риски повреждающего эффекта используемых субстанций [43].

В России технология хирургической активации яичников апробирована и предложена академиком Адамян Л.В. [44].

В международной литературе к 2020 г. представлены лишь 2 неконтролируемых клинических исследования эффективности drug-free IVA, включающих 11 [45] и 14 пациенток [46]. Суммируя полученные в ходе двух исследований данные, 9/25 пациенток с ПНЯ забеременели после переноса эмбрионов (соответственно, PR 36,0%). Однако, на наш взгляд, небольшое количество пациенток, включенных в неконтролируемый клинический эксперимент, пока не позволяет делать определенные выводы. Использование факторов роста в альтернативных технологиях требует подтверждения безопасности их использования.

В отличие от методик активации, описанных выше, основная часть исследований эффективно-

сти *in vitro* хирургической активации посвящена пациенткам с ПНЯ. При этом эффективность предложенной методики не изучена в группах с «бедным» овариальным ответом и у пациенток позднего репродуктивного возраста. Наше мнение совпадает с рядом авторов, считающих, что подобные технологии требуют дальнейших исследований, особенно, в ключе онкогенных рисков [43]. Известно, что повреждения PTEN-PI3K-Akt пути ассоциированы с большим количеством онкологических заболеваний, включающих в том числе, рак яичников и фаллопиевых труб [47, 48].

Заключение

Таким образом, обзор литературных данных позволил выделить три основные обсуждаемые методики негормональной стимуляции функции яичников, исключая способы альтернативной медицины: интраовариальную PRP-терапию, использование стволовых клеток и *in vitro* хирургическую активацию. Общий принцип воздействия представленных технологий предполагает активацию «дремлющих» примордиальных фолликулов за счет изменения овариального окружения, снижения активности апоптоза, активации микроцирукуляции и усиления hippo-сигнального пути в случае хирургической активации. Ни для одной из обсуждаемых технологий на сегодняшний день неизвестны точные механизмы воздействия. Гетерогенность дизайнов исследований и особенности анализа данных пока не позволяют точно судить об эффективности каждой из них. На наш взгляд, учитывая проведенный подробный анализ литературных данных, наиболее перспективным и, что особенно важно, безопасным, является использование аутологичной плазмы (интраовариальной PRP-терапии). Однако особенности технологии и ее результативность в различных когортах пациенток требуют дальнейшего тщательного изучения.

Литература/References

1. *Aghajanova L., Hoffman J., Mok-Lin E., Herndon C.N.* Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs. Reprod. Sci. 2017; 24(3): 428-34. https://dx.doi.org/10.1177/1933719116657193.
2. *Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С., Лаптева Н.В.* Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 11-6. [Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Titov D.S., Lapteva N.V. Clinical value of the ovarian reserve in reproductive function. Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 11-6. (in Russian)].
3. *Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., Борисова М.С., Аншина М.Б.* Сравнение эффективности различных протоколов овариальной стимуляции у пациенток со сниженным овариальным резервом. Проблемы репродукции. 2019; 25(3): 91-8. [Podzolkova N.M., Shamugia N.L., Borisova M.S., Anshina M.B. Comparison of the effectiveness of various stimulation protocols in patients with reduced ovarian reserve. Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(3): 91-8. (in Russian)]. https://dx,doi.org/10.17116/repro20192503191.
4. *Tal R., Seifer D.B.* Ovarian reserve testing: a user's guide. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 217(2): 129-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027.
5. *Fan Y., Chang Y., Wei L., Chen J., Li J., Goldsmith S.* et al. Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished ovarian reserve. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(6): 1225-35. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01446-5.
6. *Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Колесникова С.Н., Холбан И.В., Бабичева И.А.* Эпигенетика в клинической гинекологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 110-6. [Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Kolesnikova S.N., Kholban I.V., Babicheva I.A. Epigenetics in Clinical Gynecology. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20(2): 110-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-110-116.
7. *Wang J., Liu W., Yu D., Yang Z., Li S., Sun X.* Research progress on the treatment of premature ovarian failure using mesenchymal stem cells: a literature review. Front. Cell. Dev. Biol. 2021; 9: 749822. https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.749822.
8. *Cozzolino M., Marin D., Sisti G.* New frontiers in IVF: mtDNA and autologous germline mitochondrial energy transfer. Reprod. Biol. Endocrinol. 2019; 17(1): 55. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0501-z.
9. *Blumenfeld Z.* What is the best regimen for ovarian stimulation of poor responders in ART/IVF? Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020; 11: 192. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00192.
10. *Fàbregues F., Ferreri J., Méndez M., Calafell J.M., Otero J., Farré R.* In Vitro follicular activation and stem cell therapy as a novel treatment strategies in diminished ovarian reserve and primary ovarian insufficiency. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 11: 617704. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.617704.
11. *Herraiz S., Buigues A., Díaz-García C., Romeu M., Martínez S., Gómez-Seguí I., Simón C.* et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. Ferti.l Steril. 2018; 109(5): 908-18.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.004.
12. *Jaseem M., Alungal S., Dhiyaneswaran, Shamsudeen J.* Effectiveness of autologous PRP therapy in chronic nonhealing ulcer: A 2-year retrospective descriptive study. J. Family Med. Prim. Care. 2020; 9(6): 2818-22. https://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_177_20.
13. *Sánchez M., Beitia M., Pompei O., Jorquera C., Sánchez P., Knörr J.* et al. Isolation, activation, and mechanism of action of platelet-rich plasma and its applications for joint repair. Submitted: September 9th 2019. Reviewed: November 18th 2019. Published: December 17th 2019. https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90543.
14. *Machlus K.R., Italiano J.E. Jr.* The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. J. Cell Biol. 2013; 201(6): 785-96. https://dx.doi.org/10.1083/jcb.201304054.
15. *Gremmel T., Frelinger A.L., Michelson A.D.* Platelet physiology. Semin. Thromb. Hemost. 2016; 42(3): 191-204. https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564835.
16. *Kim D.H., Je Y.J., Kim C.D., Lee Y.H., Seo Y.J., Lee J.H., Lee Y.* Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. Ann. Dermatol. 2011; 23(4): 424-31. https://dx.doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424.
17. *Padilla S., Sánchez M., Orive G., Anitua E.* Human-based biological and biomimetic autologous therapies for musculoskeletal tissue regeneration. Trends Biotechnol. 2017; 35(3): 192-202. https://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.09.008.
18. *Collins T., Alexander D., Barkatali B.* Platelet-rich plasma: a narrative review. EFORT Open Rev. 2021; 6(4): 225-35. https://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.6.200017.
19. *Kikuchi N., Yoshioka T., Taniguchi Y., Sugaya H., Arai N., Kanamori A., Yamazaki M.* Optimization of leukocyte-poor platelet-rich plasma preparation: a validation study of leukocyte-poor platelet-rich plasma obtained using different preparer, storage, and activation methods. J. Exp. Orthop. 2019; 6(1): 24. https://dx.doi.org/10.1186/s40634-019-0190-8.
20. *Anitua E., Nurden P., Prado R., Nurden A.T., Padilla S.* Autologous fibrin scaffolds: When platelet- and plasma-derived biomolecules meet fibrin. Biomaterials. 2019; 192: 440-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.11.029.
21. *Bakacak M., Bostanci M.S., İnanc F., Yaylali A., Serin S., Attar R.* et al. Protective effect of platelet rich plasma on experimental ischemia/

reperfusion injury in rat ovary. Gynecol. Obstet. Invest. 2016; 81(3): 225-31. https://dx.doi.org/10.1159/000440617.

22. *Quintana R., Kopcow L., Sueldo C., Marconi G., Rueda N.G., Barañao R.I.* Direct injection of vascular endothelial growth factor into the ovary of mice promotes follicular development. Fertil. Steril. 2004; 82(Suppl. 3): 1101-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.036.
23. *Panda S.R., Sachan S., Hota S.* A systematic review evaluating the efficacy of intra-ovarian infusion of autologous platelet-rich plasma in patients with poor ovarian reserve or ovarian insufficiency. Cureus. 2020; 12(12): e12037. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.12037.
24. *Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дмитриева Н.В., Крылова Н.М.* Интраовариальная аутоплазмотерапия у пациенток с низким овариальным резервом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 72-80. [Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Dmitrieva N.V., Krylova N.M. Intraovarian autoplasmotherapy in patients with low ovarian reserve. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2021; 20(6): 72-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-72-80.
25. *Sfakianoudis K., Rapani A., Grigoriadis S., Retsina D., Maziotis E., Tsioulou P.* et al. Novel approaches in addressing ovarian insufficiency in 2019: Are We There Yet? Cell Transplant. 2020; 29: 963689720926154. https://dx.doi.org/10.1177/0963689720926154.
26. *Cervelló I., Gil-Sanchis C., Santamaría X., Cabanillas S., Díaz A., Faus A.* et al. Human CD133(+) bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome. Fertil. Steril. 2015; 104(6): 1552-60.e1-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.032.
27. *Herraiz S., Romeu M., Buigues A., Martínez S., Díaz-García C., Gómez-Seguí I.* et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 496-505.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.025.
28. *Mirzaei H., Sahebkar A., Sichani L.S., Moridikia A., Nazari S., Sadri Nahand J.* et al. Therapeutic application of multipotent stem cells. J. Cell. Physiol. 2018; 233(4): 2815-23. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.25990.
29. *Murphy M.B., Moncivais K., Caplan A.I.* Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. Exp. Mol. Med. 2013; 45(11): e54. https://dx.doi.org/10.1038/emm.2013.94.
30. *Liu J., Zhang H., Zhang Y., Li N., Wen Y., Cao F.* et al. Homing and restorative effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cisplatin injured ovaries in rats. Mol. Cells. 2014; 37(12): 865-72. https://dx.doi.org/10.14348/molcells.2014.0145.
31. *Sanders J.E., Hawley J., Levy W., Gooley T., Buckner C.D., Deeg H.J.* et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood. 1996; 87(7): 3045-52.
32. *He Y., Chen D., Yang L., Hou Q., Ma H., Xu X.* The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. Stem Cell Res. Ther. 2018; 9(1): 263. https://dx.doi.org/10.1186/s13287-018-1008-9.
33. *Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N., Rapani A., Pappas A., Pantou A.* et al. Autologous platelet-rich plasma treatment enables pregnancy for a woman in premature menopause. J. Clin. Med. 2018; 8(1): 1. https://dx.doi.org/10.3390/jcm8010001.
34. *Yoon S.Y.* Mesenchymal stem cells for restoration of ovarian function. Clin. Exp. Reprod. Med. 2019; 46(1): 1-7. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2019.46.1.1.
35. *Lee H.N., Chang E.M.* Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. Clin. Exp. Reprod. Med. 2019; 46(2): 43-9. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2019.46.2.43.
36. *Hsueh A.J., Kawamura K., Cheng Y., Fauser B.C.* Intraovarian control of early folliculogenesis. Endocr. Rev. 2015; 36(1):1-24. https://dx.doi.org/10.1210/er.2014-1020.
37. *Dolmans M.M., Cordier F., Amorim C.A., Donnez J., Vander Linden C.* In vitro activation prior to transplantation of human ovarian tissue: Is it truly effective? Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 520. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00520.
38. *Hsueh A.J.W., Kawamura K.* Hippo signaling disruption and ovarian follicle activation in infertile patients. Fertil. Steril. 2020; 114(3): 458-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.031.
39. *Ingber D.E.* Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. Annu. Rev. Physiol. 1997; 59: 575-99. https://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.575.
40. *Hergovich A.* Mammalian Hippo signalling: a kinase network regulated by protein-protein interactions. Biochem. Soc. Trans. 2012; 40(1): 124-8. https://dx.doi.org/10.1042/BST20110619.
41. *Lunding S.A., Pors S.E., Kristensen S.G., Landersoe S.K., Jeppesen J.V., Flachs E.M.* et al. Biopsying, fragmentation and autotransplantation of fresh ovarian cortical tissue in infertile women with diminished ovarian reserve. Hum. Reprod. 2019; 34(10): 1924-36. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez152.
42. *Kawamura K., Kawamura N., Hsueh A.J.* Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2016; 28(3): 217-22. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000268.
43. *Griesinger G., Fauser B.C.J.M.* Drug-free in-vitro activation of ovarian cortex; can it really activate the 'ovarian gold reserve'? Reprod. Biomed. Online. 2020; 40(2):187-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.012.
44. *Адамян Л.В., Дементьева В.О., Асатурова А.В.* Новое в репродуктивной хирургии: одноэтапный хирургический метод активации функции яичников. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 147-51. [Adamyan L.V., Dementyeva V.O., Asaturova A.V. New technique in reproductive surgery: one-step surgical procedure for ovarian function activation (first clinical observation). Obstetrics and Gynecology. 2019; 3: 147-51. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.147-151.
45. *Kawamura K., Ishizuka B., Hsueh A.J.W.* Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. Reprod. Biomed. Online. 2020; 40(2): 245-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.007.
46. *Ferreri J., Fàbregues F., Calafell J.M., Solernou R., Borrás A., Saco A.* et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. Reprod. Biomed. Online. 2020; 40(2): 254-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.11.009.
47. *Luongo F., Colonna F., Calapà F., Vitale S., Fiori M.E., De Maria R.* PTEN tumor-suppressor: the dam of stemness in cancer. Cancers (Basel). 2019; 11(8): 1076. https://dx.doi.org/10.3390/cancers11081076.
48. *Dvorská D., Braný D., Nagy B., Grendár M., Poka R., Soltész B.* et al. Aberrant methylation status of tumour suppressor genes in ovarian cancer tissue and paired plasma samples. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(17): 4119. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20174119.

Поступила 21.01.2022
Принята в печать 25.01.2022
Received 21.01.2022
Accepted 25.01.2022

Сведения об авторах:
Дубинская Екатерина Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, РУДН, +7(903)117-55-58, eka-dubinskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8311-0381, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Гаспаров Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет непрерывного медицинского образования, РУДН, +7(499)450-35-87, 5454444@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6301-1880, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Крылова Надежда Михайловна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет непрерывного медицинского образования, РУДН, +7(915)421-29-40, Leonad2009@yandex.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

Дмитриева Наталья Викторовна, к.м.н., репродуктолог клиники «Я здорова», научный сотрудник клинической базы кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, РУДН, +7(903)748-96-26, dmitrieva-doc@yandex.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Алешкина Елизавета Владимировна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет непрерывного медицинского образования, РУДН, +7(926)768-44-27, alyoshkina.ev@yandex.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Рязанова Ирина Александровна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет непрерывного медицинского образования, РУДН, +7(926)417-05-22, irina.ryazanova.doc@yandex.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

Authors' information:
Ekaterina D. Dubinskaya, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, RUDN University, +7(903)117-55-58, eka-dubinskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8311-0381, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.
Alexander S. Gasparov, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuous Medical Education, RUDN University, +7(499)450-35-87, 5454444@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6301-1880, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.
Nadezhda M. Krylova, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University, +7(915)421-29-40, Leonad2009@yandex.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.
Natalya V. Dmitrieva, Ph.D., reproductologist at the Clinic "I am healthy", Researcher at the clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, RUDN University, +7(903)748-96-26, dmitrieva-doc@yandex.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.
Elizaveta V. Alyoshkina, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University, +7(926)768-44-27, alyoshkina.ev@yandex.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.
Irina A. Ryazanova, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, RUDN University, +7(926)417-05-22, irina.ryazanova.doc@yandex.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Ассоциация специалистов по эстетической гинекологии

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ И ANTI-AGE МЕДИЦИНА

18–19 АПРЕЛЯ • МОСКВА

ОЧНО С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

НОВЫЙ КОНГРЕСС

В ходе Конгресса будут рассмотрены наиболее актуальные темы:

- современный взгляд на старение, эстетическая эндокринология
- эффективные антивозрастные стратегии, регенеративная медицина
- лазерные и радиоволновые технологии в гинекологии
- фотодинамическая терапия
- возможности хирургической коррекции возрастных и посттравматических изменений интимной зоны
- инновации в урогинекологии
- коррекция сексуальной дисфункции

aestheticgyn.ru

Отсканируйте QR-код для перехода на сайт

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.С. СИДОРОВА[1], Н.А. НИКИТИНА[1], М.Б. АГЕЕВ[1], А.А. КОКИН[2], М.А. КИРЬЯНОВА[1]

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии №1, Москва, Россия
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», филиал (родильный дом), отделение анестезиологии и реанимации, Москва, Россия

Цель: *Определение роли системы комплемента в развитии и прогрессировании преэклампсии.*
Материалы и методы: *В основную группу вошли 25 пациенток с преэклампсией (13 – с умеренной, 12 – с тяжелой), в группу сравнения – 22 относительно здоровые женщины с неосложненной беременностью. Уровни факторов комплемента (C1q, C3, C5a, Factor B, Factor H, Factor I, Factor D) определялись в сыворотке крови пациенток до начала терапевтических мероприятий и в пуповинной крови новорожденных сразу после родоразрешения с помощью метода Multiplex (панели комплемента Merck, Германия).*
Результаты: *При умеренной преэклампсии выявлены значимое увеличение уровней C1q, C3, FB, FH, а также менее выраженный рост FI и FD. При тяжелой преэклампсии определяется парадоксальное снижение всех перечисленных факторов. Уровни C5a у беременных нарастают по мере прогрессирования преэклампсии, достигая максимальных значений при ее тяжелой форме. Динамика факторов комплемента в пуповинной крови новорожденных во многом совпадает с материнской, но менее выражена, со значимым повышением C5a в подгруппе с тяжелой преэклампсией.*
Заключение: *Высокие концентрации C1q, C3, C5a, FB, FD у беременных с преэклампсией свидетельствуют об активации системы комплемента и по классическому, и по альтернативному пути, что сопровождается компенсаторным повышением регуляторных FH и FI, ограничивающих чрезмерную активацию комплемента. При тяжелой преэклампсии на фоне продолжающейся его активации развивается «гипокомплементемия потребления».*

Ключевые слова: *преэклампсия, система комплемента, факторы комплемента C1q, C3, C5a, фактор B, фактор H, фактор I, фактор D.*

Вклад авторов: Сидорова И.С., Никитина Н.А. – концепция и дизайн исследования; Никитина Н.А., Кокин А.А., Кирьянова М.А. – сбор и обработка материала; Никитина Н.А., Кокин А.А. – статистическая обработка данных; Никитина Н.А., Агеев М.Б. – написание текста; Сидорова И.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке РНФ (грант № 17-74-30019 «Структурные и кинетические особенности презентации антигенов как ключ к пониманию механизмов индукции аутоиммунных патологий и лимфомогенезиса»). Авторами выполнены клиническая часть работы (работа с пациентами, сбор материала), а также систематизация, анализ и подготовка результатов исследования к публикации.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (выписка из протокола заседания ЛЭК № 28-20 от 07.10.2020).
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: Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., Кокин А.А., Кирьянова М.А. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 46-58
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.46-58

I.S. SIDOROVA[1], N.A. NIKITINA[1], M.B. AGEEV[1], A.A. KOKIN[2], M.A. KIR'YANOVA[1]

COMPLEMENT SYSTEM DYSREGULATION IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Moscow, Russia
[2]Maternity Hospital affiliated to the V.V. Veresaev Clinical Hospital of Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Objective: *To investigate the role of the complement system in the development and progression of preeclampsia.*

Materials and methods: *A study group comprised 25 patients with preeclampsia (13 moderate, 12 severe) and a comparison group of 22 relatively healthy women with uncomplicated pregnancies. Serum levels of complement factors (C1q, C3, C5a, Factor B, Factor H, Factor I, Factor D) were determined before treatment and in the neonatal cord blood immediately after delivery using the Multiplex method (Merck complement panels, Germany).*
Results: *Patients with moderate preeclampsia had significantly elevated levels of C1q, C3, FB, FH, and a less marked increase in FI and FD. A paradoxical reduction in all these factors was seen in patients with severe preeclampsia. C5a levels increased with the progression of preeclampsia, culminating in severe preeclampsia. The changes of neonatal cord blood complement factors overlapped with maternal ones but were less pronounced, with a significant increase in C5a in the severe preeclampsia subgroup.*
Conclusion: *The high concentrations of C1q, C3, C5a, FB, FD in pregnant women with preeclampsia suggest complement activation through the classical and alternative pathways, accompanied by a compensatory increase in regulatory FH and FI to limit excessive complement activation. In severe preeclampsia, continuing complement activation is associated with consumption hypocomplementemia.*

Keywords: *preeclampsia, complement system, complement factors C1q, C3, C5a, factor B, factor H, factor I, factor D.*

Authors' contributions: Sidorova I.S., Nikitina N.A. – conception and design of the study; Nikitina N.A., Kokin A.A., Kir'yanova M.A. – data collection and analysis; Nikitina N.A., Kokin A.A. – statistical analysis; Nikitina N.A., Ageev M.B. – manuscript drafting; Sidorova I.S. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 17-74-30019 "Structural and kinetic features of antigen presentation as a key to understanding the mechanisms of induction of autoimmune pathologies and lymphomogenesis").
Ethical approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Ref. No: 28-20/07.10.2020).
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: Sidorova I.S., Nikitina N.A., Ageev M.B., Kokin A.A., Kir'yanova M.A. Complement system dysregulation in patients with preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 46-58 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.46-58

Преэклампсия – это осложнение беременности, в понимании патофизиологии которого многое изучено, однако до сих пор нет единого мнения относительно его истинной этиологии. Международный консенсус экспертов поддерживает гипотезу о том, что преэклампсия является первичным плацентарным нарушением. Однако выявлены доказательства того, что соматические заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистые), приводящие к гипоперфузии матки и плаценты, с большой вероятностью являются причиной вторичной плацентарной дисфункции при преэклампсии [1].

Перинатальная терапия этого осложнения беременности (сульфат магния, индивидуально ориентированная антигипертензивная терапия, инфузионная и т.д.) разрабатывалась в основном на основании эмпирических наблюдений и клинико-физиологических аналогий в лечении похожих симптомов в других областях клинической медицины. И в настоящее время отсутствуют веские основания рассчитывать на серьезный прорыв в лечении преэклампсии, поскольку отсутствуют четкие представления о ее истинной природе.

На иммунологических аспектах развития и прогрессирования преэклампсии вот уже в течение многих лет акцентировано внимание ученых. Поскольку плод и плацента с иммунологических позиций являются полуаллогенными по отношению к матери, то развитие иммунопатологических реакций вполне ожидаемо. Формирование механизмов иммунной толерантности во время беременности имеет решающее значение для предотвращения отторжения плода и плаценты, которое может проявляться в виде потери беременности на ранних сроках, преждевременных родов, задержки роста плода или преэклампсии [2].

Иммунологическая концепция преэклампсии предполагает развитие чрезмерной системной провоспалительной реакции в организме женщины в ответ на полуаллогенную/аллогенную беременность [3, 4], ключевым звеном которой является генерализованное повреждение эндотелия сосудов, что и определяет мультисистемный характер поражения органов и систем. Роль провоцирующего фактора и источника провоспалительных индукторов принадлежит плоду и плаценте.

Известно, что успешность процессов инвазии трофобласта, ремоделирования спиральных и радиальных артерий матки с формированием высокоэффективного кровоснабжения плаценты во время нормальной беременности во многом зависит от материнской иммунной системы. Правильная реакция макрофагов, естественных киллеров (NK), дендритных клеток (DC), Т-лимфоцитов, в том числе Т-регуляторных клеток (Treg) в децидуальной оболочке необходима для нормальной инвазии клеток цитотрофобласта. Важную роль в этих процессах играет и система комплемента [5, 6], которая является частью врожденной иммунной системы, состоит более чем из 50 белков, циркулирующих в плазме крови и связанных с мембранами клеток. Активация комплемента возможна классическим, альтернативным или лектиновым путем, что запускает протеолитический каскад с образовани-

ем ключевого звена – конвертазы С3 и конечного компонента – мембран-атакующего комплекса (МАК). Итогом воздействия МАК являются прямое повреждение не только патогенов, но и собственных клеток, активация опсонизации и фагоцитоза, активация клеток иммунной системы и нередко выраженная воспалительная реакция [7].

В настоящее время установлено, что, помимо лизиса поврежденных клеток и патогенов, комплемент также играет важную роль в развитии анафилактических реакций, воспалительных процессов, тканевого повреждения и свертывания крови.

Показано, что при физиологическом течении беременности имеет место умеренная активация системы комплемента, что, по-видимому, направлено на защиту фетоплацентарной системы от патогенов и поддержку процесса плацентации [8]. Чрезмерная активация комплемента либо дисбаланс между ее активацией и регуляцией могут быть связаны с неблагоприятными исходами беременности, в том числе с развитием преэклампсии.

Однако результаты опубликованных исследований довольно вариабельны и порой прямо противоположны. Так, Jia et al. (2019) при тяжелой преэклампсии отметили увеличение сывороточных концентраций фактора Bb на фоне значительного снижения факторов C1q, H, C3 и C4 по сравнению со здоровыми беременными [9]. Другими авторами как при ранней, так и при поздней преэклампсии выявлено значимое повышение факторов Bb, C3a, C5a и МАК [10].

Для практического акушерства важна возможность клинической оценки нарушений; следовательно, необходимо исследование нормального диапазона компонентов комплемента во время физиологической беременности и их пороговых патологических значений при тех или иных осложнениях.

В этой связи более глубокое изучение особенностей функционирования системы комплемента при физиологической беременности и преэклампсии является, несомненно, перспективным, поскольку коррекция выявленных нарушений может быть потенциальной терапевтической мишенью и возможностью пролонгировать беременность.

Цель исследования: оценка клинической значимости сравнительного исследования факторов системы комплемента при преэклампсии и у здоровых беременных в диагностике и определение истинной степени тяжести преэклампсии.

Материалы и методы

В данной статье представлены предварительные результаты оценки состояния системы комплемента у беременных с преэклампсией, однако исследование будет продолжено.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет) (выписка из протокола заседания ЛЭК № 28-20 от 07.10.2020). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проведено исследование, в которое были включены 47 пациенток. В основную группу (n=25) вошли все женщины с установленным диагнозом «преэклампсия», которые были родоразрешены в родильном доме ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с мая 2020 по сентябрь 2021 г. Пациентки с умеренной преэклампсией составили I подгруппу (n=13), с тяжелой – II подгруппу (n=12). В группу сравнения первоначально вошли 25 относительно здоровых беременных без признаков преэклампсии, родоразрешенных в том же родильном доме в те же сроки, однако 3 пациентки были исключены из исследования в связи с диагностированными у них в последующем инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей (n=22). Все пациентки наблюдались с момента госпитализации в родильный дом до момента выписки – в среднем 7,4 (5;9) дня.

Критерии включения пациенток в основную группу: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; репродуктивный возраст женщины; наличие беременности; наличие признаков преэклампсии различной степени тяжести.

Критерии включения пациенток в группу сравнения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; репродуктивный возраст женщины; отсутствие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний; неосложненный репродуктивный анамнез; неосложненное течение беременности, родов и послеродового периода.

Критерии невключения пациенток в основную группу и группу сравнения: выявление инфекций и воспалительных процессов любой локализации.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; завершение беременности на сроке до 22 недель; выявление пороков развития, хромосомных и генетических аномалий плода, инфекций любой локализации.

Диагноз «преэклампсия» был поставлен согласно критериям, представленным в клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021). Обследование, терапевтические мероприятия и родоразрешение пациенток проводились в рамках указанных клинических рекомендаций. Дополнительно у всех пациенток определяли сывороточные концентрации 7 факторов комплемента (C1q, C3, C5a, фактор B – FB, фактор H – FH, фактор I – FI, фактор D – FD); забор крови проводился при госпитализации до начала терапевтических мероприятий. Забор пуповинной крови в объеме 1–2 мл осуществляли сразу после родоразрешения из остатка пуповины. Выбор анализируемых факторов комплемента определялся необходимостью исследования всех путей его возможной активации.

Образцы крови отстаивались до образования плотного сгустка, затем центрифугировались при 1000 g в течение 12–15 минут. Полученная надо-

садочная жидкость собиралась в пробирки типа Appendorf, транспортировалась в лабораторию, где образцы подвергались заморозке и хранились при -80°С до проведения исследования.

Применялся мультиплексный анализ белков комплемента (методика Multiplex), при котором образцы плазмы одновременно анализировались на 7 вышеуказанных комплементарных факторов с использованием панелей Human Complement Merck (Millipore; Германия) в соответствии с протоколом производителя. Концентрации белков комплемента рассчитывали, исходя из калибровочных кривых стандарта для каждого белка.

Исследование проведено в ГНЦ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», в лаборатории молекулярной биомедицины (зав. лабораторией – зам. директора по науке, д.х.н. А.А. Белогуров).

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Все параметры имели распределение, отличное от нормального, поэтому представлены в формате Me (Q25%;Q75%), где Me – медиана, а Q25% и Q75% – верхний и нижний квартили.

Для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью *U*-критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей.

При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони: при сравнении 3 исследуемых групп с учетом данной поправки критическая величина уровня значимости $p<0,017$.

При сравнении категориальных показателей между группами применяли двусторонний критерий Фишера. При невозможности использования критерия Фишера (одна из долей при сопоставлении двух выборок равна 0% или 100%) использовали Z-критерий для долей с поправкой для концевых точек.

Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток

Все обследуемые женщины были сопоставимы по социально-экономическим факторам, наличию вредных привычек и профессиональных вредностей. Возраст беременных варьировал от 18 до 41 года и составил в основной группе 30 (27;36) лет, в группе сравнения – 32 (30;35) года (p=0,17). Первобеременными были 5/22 (22,7%) пациенток группы сравнения, 14/25 (56%) – основной группы (p=0,01), первородящими – 8/22 (36,4%) и 16/25 (64%) соответственно (p=0,05).

Структура экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, а также репродуктивный анамнез пациенток представлены в таблице 1.

Как показано в таблице 1, пациентки основной группы значимо чаще имели отягощенный коморбидный фон: заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном хроническая артериальная гипертензия), почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит), нейрообменно-эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), генетические формы тромбофилии, а также бесплодие и СПКЯ.

Неосложненный репродуктивный анамнез отмечен только у 9/25 (36%) женщин основной группы, что значимо отличается от группы сравнения – у 16/22 (72,7%; p=0,009). У 12/25 (48%) пациенток основной группы во время предыдущей беременности имели место плацентарные синдромы: преэклампсия (16%), синдром задержки роста плода (12%), невынашивание беременности (20%), преждевременные роды (16%).

Особенности течения беременности и родоразрешения пациенток анализируемых групп представлены в таблице 2.

Согласно результатам 1-го пренатального скрининга, высокий риск развития преэклампсии и задержки роста плода выявлен у 10/25 (40%) женщин основной группы, что значимо отличалось от группы сравнения – у 1/22 (4,5%; p=0,002).

Все женщины группы сравнения родоразрешены в доношенном сроке беременности, 7/22 (31,8%) из них путем операции кесарева сечения (в связи с наличием рубца на матке, неправильным положением плода, появлением признаков клинически узкого таза). Преждевременное родоразрешение имело место у 12/25 (48%) женщин основной группы в связи с нарастанием тяжести преэклампсии и/или ухудшением состояния плода. Оперативным путем (кесарево сечение) родоразрешены 20/25 (80%) пациенток (в связи с прогрессированием преэклампсии, острой гипоксией плода, необходимостью быстрого родоразрешения при отсутствии готовности родовых путей, рубцом на матке).

Умеренная преэклампсия диагностирована у 13/25 пациенток, тяжелая – у 12. Чаще всего в качестве первого симптома регистрировалась артериальная гипертензия – у 19/25 (76%), реже отечный синдром – у 6/25 (24%).

В подгруппе с умеренной преэклампсией ее начало отмечено в среднем в 34 (30;35) недели, с тяжелой – в 31 (27;36) неделю (p=0,28). Длительность течения данного осложнения беременности при умеренной преэклампсии составила в среднем 2 (2;4) недели, при тяжелой – 6,5 (5,5;8,5) недели (p=0,023).

Неонатальные исходы при преэклампсии, особенно ее тяжелом течении, были ожидаемо хуже, чем в группе сравнения (табл. 3): новорожден-

ные имели значимо более низкую массу тела при рождении, более половины родились в состоянии умеренной асфиксии. 4/13 (30,8%) и 8/12 (66,7%) детей, соответственно от матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией, переведены для дальнейшего лечения и наблюдения в детские клинические больницы. Состояние новорожденных в подгруппах с преэклампсией определялось развитием респира-

Таблица 1. Соматический и репродуктивный анамнез пациенток*

	Основная группа, *n*=25, абс. (%)	Группа сравнения, *n*=22, абс. (%)	*p*
Экстрагенитальные заболевания			
Детские инфекции	15 (60)	17 (77,3)	0,19
Заболевания сердечно-сосудистой системы	10 (40)	1 (4,5)	**0,0054**
- хроническая артериальная гипертензия	8 (32)	–	0,097
- пролапс митрального клапана	2 (8)	–	0,65
- варикозная болезнь	2 (8)	1 (4,5)	0,62
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	6 (24)	5 (22,7)	0,92
- хронический гастродуоденит	2 (8)	3 (13,6)	0,54
- хронический холецистит	2 (8)	–	0,65
- желчнокаменная болезнь	1 (4)	–	0,81
- дискинезия желчевыводящих путей	–	2 (9,1)	0,57
- хронический панкреатит	1 (4)	–	0,81
- вирусный гепатит А (в детстве)	1 (4)	1 (4,5)	0,93
Заболевания органов дыхания	12 (48)	13 (59,1)	0,45
- ОРВИ	9 (36)	9 (40,9)	0,73
- хронический бронхит (ремиссия)	1 (4)	1 (4,5)	0,93
- хронический тонзиллит (ремиссия)	2 (8)	3 (13,6)	0,54
Заболевания почек и мочевыводящих путей	2 (8)	–	0,65
- хронический пиелонефрит	1 (4)	–	0,81
- цистит	1 (4)	–	0,81
Нейрообменно-эндокринные нарушения	21 (84)	12 (54,5)	**0,03**
- избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) 26–29,9 кг/м²)	4 (16)	9 (40,9)	**0,05**
- ожирение (ИМТ ⩾ 30 кг/м²)	14 (56)	3 (13,6)	**0,001**
- заболевания щитовидной железы	3 (12)	–	0,50
- сахарный диабет	2 (8)	–	0,65
Генетические тромбофилии (низкого риска)	2 (8)	–	0,65
Другие (псориаз, эпилепсия, гемангиома печени, болезнь Пертеса)	4 (16)	–	0,38
Гинекологические заболевания			
Эктопия шейки матки	3 (12)	5 (22,7)	0,34
Миома матки (малых размеров)	3 (12)	2 (9,1)	0,75
Эндометриоз	1 (4)	–	0,81
Бесплодие (первичное, вторичное)	4 (16)	–	0,38
Синдром поликистозных яичников	2 (8)	–	0,65
Аномалии развития матки, влагалища	1 (4)	–	0,81
Гинекологически здоровы (на момент данной беременности)	12 (48)	20 (90,9)	**0,0019**
Репродуктивный анамнез			
Неосложненный	9 (36)	16 (72,7)	**0,019**
Преэклампсия во время предыдущей беременности	4 (16)	–	0,38
Синдром задержки роста плода во время предыдущей беременности	3 (12)	–	0,50
Самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности	5 (20)	3 (13,6)	0,56
Медицинские аборты	4 (16)	3 (13,6)	0,82
Внематочная беременность	–	1 (4,5)	0,77
Преждевременные роды	4 (16)	–	0,38

*Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для концевых точек (0%).

Таблица 2. Течение данной беременности, сроки и методы родоразрешения пациенток исследуемых групп*

	Основная группа, *n*=25, абс. (%)	Группа сравнения, *n*=22, абс. (%)	*p*
I триместр беременности			
Без осложнений	10 (40)	9 (40,9)	0,95
Угроза прерывания беременности	5 (20)	5 (22,7)	0,82
Ранний токсикоз	6 (24)	6 (27,3)	0,78
ОРВИ	3 (12)	2 (9,1)	0,75
1-й пренатальный скрининг: - риск преэклампсии, задержки роста плода высокий - риск преэклампсии, задержки роста плода низкий	 10 (40) 15 (60)	 1 (4,5) 21 (95,5)	 **0,0054** **0,002**
II триместр беременности			
Без осложнений	9 (36)	12 (54,5)	0,2
Угроза прерывания беременности	5 (20)	1 (4,5)	**0,002**
Синдром задержки роста плода	2 (8)	–	0,65
Гестационный диабет	4 (16)	2 (9,1)	0,47
Гестационный гипотиреоз	2 (8)	–	0,65
Анемия беременных	2 (8)	7 (31,8)	0,04
ОРВИ	2 (8)	2 (9,1)	0,89
III триместр беременности			
Без осложнений	–	7 (31,8)	**0,078**
Анемия беременных	2 (8)	8 (36,4)	0,02
Угроза прерывания беременности	2 (8)	2 (9,1)	0,89
ОРВИ	–	1 (4,5)	0,77
Гестационный диабет	6 (24)	2 (9,1)	0,25
Внутрипеченочный холестаз	2 (8)	–	0,65
Синдром задержки роста плода, нарушение гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса	14 (56)	–	**0,0055**
Сроки и методы родоразрешения			
Сроки родоразрешения - преждевременные роды - срочные роды	 12 (48) 13 (52)	 – 22 (100)	 **0,016** **<0,001**
Метод родоразрешения - кесарево сечение - через естественные родовые пути	 20 (80) 5 (20)	 7 (31,8) 15 (68,2)	 **<0,001** **<0,001**

*Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для концевых точек (0%).

торного дистресс-синдрома, пневмонии, внутрижелудочковых кровоизлияний, ДВС-синдрома, анемии. Все новорожденные группы сравнения выписаны домой на 4–5-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Исследование факторов системы комплемента

Определение концентрации 7 факторов комплемента в сыворотке крови беременных и в пуповинной крови новорожденных показало довольно большой разброс показателей в пределах каждой группы, что свидетельствует о широком диапазоне индивидуальных различий (табл. 4).

При развитии умеренной преэклампсии выявлена явная проактивация системы комплемента, которая сопровождалась значимым повышением уровней большинства факторов относительно группы сравнения: C1q до 41,5 (31,5; 50) по сравнению с 21 (14,5;34,5) пг/мл (p=0,0022), C3 до 3523,4 (1848;4789) по сравнению с 1467 (1197;2703) пг/мл (p=0,017), FB до 2018 (1125,5; 2209,5) в сравнении с 621 (384; 995,5) пг/мл (p=0,0003), FH до 717 (374,5; 866) в сравнении с 215 (133;312) пг/мл (p=0,0001). Определялось также увеличение концентраций FI и FD, однако эти изменения были менее выражены (p>0,017). Концентрация фактора C5a у пациенток

Таблица 3. Неонатальные исходы в исследуемых группах

Характеристика новорожденных	Подгруппа I (умеренная преэклампсия) n=13	Подгруппа II (тяжелая преэклампсия) n=12	Группа сравнения n=22	p
[1]Масса тела при рождении, г	3100 (2240;3780)	2650 (1980;3350)	3750 (3410;4100)	$P_{1,2}$= 0,5 $p_{1,3}$ **<0,001** $p_{2,3}$ **<0,001**
Оценка по Апгар на 1-й мин., абс. (%)				
4–5 баллов	–	1 (8,3)	–	$P_{1,2}$= 0,2
6 баллов	–	1 (8,3)	–	$p_{1,3}$ **=0,002**
7 баллов	7 (53,9)	9 (75)	1 (4,5)	$p_{2,3}$ **<0,001** $P_{1,2}$= **0,02** $p_{1,3}$ **=0,001**
⩾ 8 баллов	6 (46,1)	1 (8,3)	21 (95,5)	$p_{2,3}$ **<0,001**
Перевод ребенка в детскую клиническую больницу, абс. (%)	4 (30,8)	8 (66,7)	–	$P_{1,2}$= 0,066
Неонатальная заболеваемость, абс. (%)				
- респираторный дистресс-синдром	1(7,7)	6 (50)	–	$P_{1,2}$= **0,03**
- внутрижелудочковые кровоизлияния	–	1 (8,3)	–	
- ДВС-синдром	–	1 (8,3)	–	
- анемия новорожденных	1 (7,7)	3 (25)	1 (4,5)	$P_{1,2}$= 0,25 $p_{1,3}$ =0,71 $p_{2,3}$ =0,13
- врожденная пневмония	1 (7,7)	4 (33,3)	–	$P_{1,2}$= 0,11

Примечание. [1]данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна–Уитни). Остальные данные – в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток. Учитывалась поправка Бонферрони для множественных сравнений. $p_{1,2}$ – p-значение между подгруппами с умеренной и тяжелой преэклампсией, $p_{1,3}$ – p-значение между подгруппой с умеренной преэклампсией и группой сравнения, $p_{2,3}$ – p-значение между подгруппой с тяжелой преэклампсией и группой сравнения.

с умеренной преэклампсией значимо не отличалась от группы сравнения.

При тяжелой преэклампсии, учитывая нарастание тяжести патофизиологических изменений, свойственных данному осложнению беременности, мы ожидали получить доказательства еще более выраженной активации системы комплемента. Однако нами выявлено кардинально противоположное изменение уровней его белков: в сравнении с умеренной преэклампсией отмечено значимое снижение C1q до 20,8 (12;30,5) пг/мл (p=0,0002), C3 до 1427 (635,8;2582,5) пг/мл (p=0,02), FB до 828 (398,5;1421) пг/мл (p=0,0055) и FH до 266 (126;319,8) пг/мл (p=0,0002). Также имело место снижение FI и FD, однако статистически не значимое (p>0,017).

Несколько иная закономерность выявлена в отношении динамики C5a. Если при умеренной преэклампсии нами не получено значимых изменений данного фактора: его концентрация составила в среднем 13,5 (12;25) пг/мл, по сравнению с 23 (11,5;36,5) пг/мл в группе сравнения (p=0,33), то при тяжелой преэклампсии определялись довольно высокие его уровни – в среднем 65,4 (19;96,3) пг/мл, что почти в 5 раз превышало те же показатели при умеренной преэклампсии (p=0,006).

Изменение уровней факторов комплемента в пуповинной крови новорожденных было не столь выражено, как у женщин, но имело много общего с ними. В подгруппе детей от матерей с умеренной преэклампсией в той или иной степени определялось повышение всех изучаемых комплементарных белков относительно группы сравнения: C1q в среднем до 26,3 (16;36,3) в сравнении с 21 (13,5;29,8) пг/мл (p=0,22), C3 до 1399 (683,3; 3016,8) в сравнении с 1192 (746,8; 2652,3) пг/мл (p=0,9), C5a до 8,25 (6; 10,8) в сравнении с 5,5 (3,5; 13) пг/мл (p=0,19), FB до 232 (67,5;484) в сравнении с 152 (93,8;248,5) пг/мл (p=0,62), FH до 115 (25,5;205,8) в сравнении с 71 (44;159,8) пг/мл (p=0,9), FI до 7827 (7371;8967,5) в сравнении с 7575 (7114,8;8458,5) пг/мл (p=0,42), FD до 9477 (8336;11078,8) в сравнении с 9300 (7611,8; 10098,8) пг/мл (p=0,42); однако все эти изменения были статистически не значимы.

В подгруппе с тяжелой преэклампсией изменения C1q, FB, FH и FD у детей носили однонаправленный характер с материнскими – имело место их снижение по сравнению с подгруппой с умеренной преэклампсией (табл. 4), однако не достигающее тех же показателей в группе сравнения. При этом уровни C3, C5a и FI в пуповинной крови, в отличие от материнских, имели тенденцию к повышению. Статистически значимыми были изменения активированного фактора C5a у новорожденных в подгруппе с тяжелой преэклампсией – его концентрация в пуповинной крови возрастает в среднем до 12 (9,5;20,8) в сравнении с 5,5 (3,5;13) пг/мл (p=0,017) в группе сравнения.

В целом уровни факторов комплемента в пуповинной крови новорожденных были ниже материнских, за исключением FD.

С целью изучения взаимосвязи между уровнями факторов комплемента у матери и новорожденного, а также связи их с клиническими данными проведен корреляционный анализ на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Наиболее значимые положительные корреляционные связи были установлены между материнскими уровнями C3 и C1q (r=0,694; p=0,0001; 95% ДИ 0,438–1,274), C3 и FB (r=0,83; p<0,001; 95% ДИ 0,78–1,616), C3 и FH (r=0,672; p<0,001; 95% ДИ 0,397–1,233), а также между уровнями FB и FH (r=0,84; p<0,001; 95% ДИ 0,806–1,642), FD и FI (r=0,59; p=0,002; 95% ДИ 0,252–1,087). Сходные параллели между исследу-

Таблица 4. Концентрация факторов комплемента в сыворотке крови матери и пуповинной крови новорожденных, пг/мл

	Умеренная преэклампсия, *n*=13	Тяжелая преэклампсия, *n*=12	Группа сравнения, *n*=22	*P*
Уровни факторов комплемента в сыворотке крови матери				
Фактор C1q	41,5 (31,5;50)	20,8 (12;30,5)	21 (14,5;34,5)	$P_{1,2}$= **0,0002** $p_{1,3}$=**0,0022** $p_{2,3}$=0,73
Фактор C3	3523,4 (1848;4789)	1427 (635,8;2582,5)	1467 (1197;2703)	$P_{1,2}$= **0,02** $p_{1,3}$=**0,02** $p_{2,3}$=0,49
Фактор C5a	13,5 (12;25)	65,4 (19;96,3)	23 (11,5;36,5)	$P_{1,2}$= **0,006** $p_{1,3}$=0,33 $p_{2,3}$=0,02
Фактор B	2018 (1125,5;2209,5)	828 (398,5;1421)	621 (384;995,5)	$P_{1,2}$= **0,0055** $p_{1,3}$=**0,0003** $p_{2,3}$=0,39
Фактор H	717 (374,5;866)	266 (126;319,8)	215 (133;312)	$P_{1,2}$= **0,0002** $p_{1,3}$=**0,0001** $p_{2,3}$=0,9
Фактор I	9027 (8247;9646)	8733 (8009;9578,5)	8473 (7892;9549)	$P_{1,2}$= 0,91 $p_{1,3}$=0,39 $p_{2,3}$=0,54
Фактор D	7334 (5944,5;7973,5)	7045 (5606,8;8084)	6714 (6017,5;7409)	$P_{1,2}$= 0,87 $p_{1,3}$=0,41 $p_{2,3}$=0,76
Уровни факторов комплемента в пуповинной крови новорожденных				
Фактор C1q	26,3 (16;36,3)	22,5 (20,5;31,5)	21 (13,5;29,8)	$P_{1,2}$= 0,79 $p_{1,3}$=0,22 $p_{2,3}$=0,28
Фактор C3	1399 (683,3;3016,8)	1991 (627,5;3272,8)	1192 (746,8;2652,3)	$P_{1,2}$= 0,54 $p_{1,3}$=0,9 $p_{2,3}$=0,47
Фактор C5a	8,25 (6;10,8)	12 (9,5;20,8)	5,5 (3,5;13)	$P_{1,2}$= 0,1 $p_{1,3}$=0,19 $p_{2,3}$=**0,017**
Фактор B	232 (67,5;484)	161 (93,3;319,5)	152 (93,8;248,5)	$P_{1,2}$= 0,83 $p_{1,3}$=0,62 $p_{2,3}$=0,75
Фактор H	115 (25,5;205,8)	85 (57;173,5)	71 (44;159,8)	$P_{1,2}$= 0,43 $p_{1,3}$=0,9 $p_{2,3}$=0,83
Фактор I	7827 (7371;8967,5)	8278 (7737,5;8610)	7575 (7114,8;8458,5)	$P_{1,2}$= 0,83 $p_{1,3}$=0,42 $p_{2,3}$=0,27
Фактор D	9477 (8336;11078,8)	8226 (7143;10184,8)	9300 (7611,8;10098,8)	$P_{1,2}$= 0,35 $p_{1,3}$=0,42 $p_{2,3}$=0,62

Примечание: данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна–Уитни), с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. $P_{1,2}$ – *p*-значение между подгруппами с умеренной и тяжелой преэклампсией, $p_{1,3}$ – *p*-значение между подгруппой с умеренной преэклампсией и группой сравнения, $p_{2,3}$ – *p*-значение между подгруппой с тяжелой преэклампсией и группой сравнения.

емыми факторами отмечены и в пуповинной крови новорожденных: между C3 и C1q (r=0,662; p=0,005; 95% ДИ 0,41–1,302), C3 и FB (r=0,70; p=0,0025; 95% ДИ 0,39–1,216), C3 и FH (r=0,768; p=0,0005; 95% ДИ 0,44–1,509), а также между FB и FH (r=0,94; p<0,001; 95% ДИ 0,762–1,703), FD и FI (r=0,55; p=0,026; 95% ДИ 0,303–1,112).

В отношении активированного фактора C5a выявлена положительная связь между его концентрацией у матери и C1q новорожденного (r=0,454; p=0,05; 95% ДИ -0,054–1,033), и наоборот, между C5a новорожденного и материнскими уровнями C1q (r=-0,47; p=0,05; 95% ДИ -1,058–0,030), FH (r=-0,63; p=0,009; 95% ДИ -1,281–-0,194), FD (r=-0,43; p=0,05; 95% ДИ -1,002–0,085) и FI (r=-0,46; p=0,05; 95% ДИ -1,040–0,047).

Анализ взаимосвязи уровней факторов комплемента в сыворотке крови беременных с клиническими данными показал значимую отрицательную корреляцию между степенью тяжести преэклампсии и C1q (r=-0,7; p=0,0001; 95% ДИ -1,285–-0,450), C3 (r=-0,43; p=0,03; 95% ДИ -0,881–-0,046), FB (r=-0,57; p=0,003; 95% ДИ -1,060–-0,224), FH (r= -0,76; p<0,001; 95% ДИ -1,402–-0,567) и положительную корреляцию с C5a (r=0,561; p=0,003; 95% ДИ 0,217–1,053). Длительность течения преэклампсии от момента клинической манифестации до родоразрешения также отрицательно коррелировала

с материнскими уровнями C1q (r=-0,562; p=0,003; 95% ДИ -1,053–-0,217), FB (r=-0,509; p=0,009; 95% ДИ -0,979–-0,143), FH (r=-0,53; p=0,006; 95% ДИ -1,009–-0,173) и положительно – с C5a новорожденного (r=0,45; p=0,05; 95% ДИ 0,201–1,069).

Выраженность артериальной гипертензии у беременных с преэклампсией имела значимую связь только с показателями C5a (r=0,47; p=0,017; 95% ДИ 0,094– 0,929), FB (r=-0,4; p=0,05; 95% ДИ -0,729–0,107) и FH (r=-0,51; p=0,009; 95% ДИ -0,814–0,022). Выявлена также взаимосвязь между величиной протеинурии и уровнями C1q (r=-0,55; p=0,054; 95% ДИ -1,272–0,035), FH (r=-0,611; p=0,035; 95% ДИ -1,363–-0,056) у матери и C5a у новорожденного (r=0,5; p=0,05; 95% ДИ 0,234–1,152).

Анализ взаимосвязи выраженности изменений лабораторных показателей у беременных основной группы с факторами комплемента показал значимую корреляцию между величиной гематокрита и материнским C5a (r=0,563; p=0,023; 95% ДИ 0,093–1,181), креатинином матери и C1q новорожденного (r=0,518; p=0,04; 95% ДИ 0,087–1,279), между лактатдегидрогеназой матери и ее C5a (r=0,745; p=0,0022; 95% ДИ -1,553–-0,371), между лактатдегидрогеназой матери и пуповинными уровнями C1q (r=-0,895; p=0,0011; 95% ДИ -1,402–-0,476), C3 (r=-0,883; p=0,0016; 95% ДИ -1,322–-0,601), FB (r=-0,717; p=0,03; 95% ДИ -1,228–-0,336), FH (r=-0,783; p=0,0125; 95% ДИ -1,32–-0,448).

Интересно, что нами не получено значимой корреляции между уровнями факторов комплемента в пуповинной крови и состоянием новорожденного (тяжестью асфиксии), весом ребенка при рождении, частотой перевода в детские клинические больницы для дальнейшего лечения и выхаживания. Данный факт, впрочем, объясним, учитывая не столь выраженные изменения концентраций комплементарных белков у новорожденных по сравнению в материнскими. В то же время имела место значимая взаимосвязь между уровнями материнских факторов C3 (r=0,44; p=0,023; 95% ДИ 0,055–0,890), FB (r=0,43; p=0,03; 95% ДИ 0,041–0,877) и FH (r=0,404; p=0,045; 95% ДИ 0,010–0,846) и низкой оценкой по Апгар (менее 5 баллов). А сроки манифестации преэклампсии у матери положительно коррелировали с уровнями C3 и C5a у новорожденных (r=0,522; p=0,038; 95% ДИ 0,09–1,179 и r=0,44; p=0,058; 95% ДИ 0,071–1,09 соответственно).

Обобщая результаты проведенного нами исследования можно выделить следующее.

1. При развитии умеренной преэклампсии имеет место:

- повышение фактора C1q, что свидетельствует об активации системы комплемента по классическому пути;
- повышение уровня C3 – ключевого звена активации всех путей системы комплемента;
- повышение факторов FB и FD, маркеров активации системы комплемента по альтернативному пути;
- повышение факторов FH и FI – регуляторных (ингибиторных) белков, ответственных за ограничение чрезмерной активации комплемента.

2. При тяжелой преэклампсии у беременных определяется парадоксальное снижение всех анализируемых факторов комплемента, за исключением C5a, что, по сути, является «гипокомплементемией потребления». Рост концентрации C5a подтверждает продолжающийся процесс активации системы комплемента, косвенно свидетельствует о формировании МАК и продолжающемся повреждении собственных клеток и тканей матери.

3. Динамика уровней белков системы комплемента в пуповинной крови новорожденных во многом совпадает с материнской, однако они менее выражены. Отмечено значимое повышение фактора C5a у детей в подгруппе с тяжелой преэклампсией. При этом значимой корреляции между состоянием новорожденного и уровнем его собственных факторов комплемента нами не выявлено.

Обсуждение

Согласно опубликованным данным, даже при физиологической беременности отмечается умеренная активация системы комплемента, сопровождающаяся увеличением его регуляторных факторов, таких как FH, CD46, CD55 и CD59 [11–14]. Существует мнение, что этот процесс индуцируется апоптотическими клетками или свободной ДНК плода, которые неизбежно попадают в кровоток матери в процессе плацентации уже с ранних сроков беременности [13, 15].

Однако любое отклонение от границ нормальной активации и регуляции системы комплемента может привести к неблагоприятным исходам беременности, таким как невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, задержка роста плода [16, 17].

С целью изучения роли системы комплемента в развитии преэклампсии и диагностической значимости изменений уровней его белков и регуляторов нами определены концентрации семи факторов системы комплемента (C1q, C3, C5a, FB, FH, FD, FI) у здоровых беременных, беременных с преэклампсией, а также в пуповинной крови их новорожденных.

Результаты исследования оказались довольно неожиданными. В целом отмечена общая тенденция к изменению исследуемых нами белков в каждой подгруппе женщин и у новорожденных.

Так, при умеренной преэклампсии в сыворотке крови беременных выявлено значимое увеличение концентраций факторов C1q, C3, FB, FH, в меньшей степени – FD, FI, что свидетельствует о явной активации как минимум двух путей системы комплемента (классического и альтернативного).

При тяжелой преэклампсии получена обратная динамика – отмечено довольно резкое снижение всех исследуемых белков, за исключением C5a, концентрация которого увеличивалась у таких женщин до максимальных значений. Такое снижение факторов комплемента, по-видимому, связано с их потреблением на фоне длительной активации каскада по мере прогрессирования преэклампсии (гипокомплементемия потребления), что может

служить диагностическим маркером тяжести данного осложнения беременности. Аналогичная ситуация имеет место при длительно текущих иммунокомплексных заболеваниях, когда на фоне избыточного потребления факторов комплемента постепенно происходит их истощение с развитием гипокомплементемии.

Фактор C1q является первым гликопротеином в каскаде классического пути активации комплемента, широко экспрессируется в децидуальной оболочке, вневорсинчатом трофобласте и играет важную роль в формировании плаценты и развитии беременности [18].

Рост концентрации C1q при умеренной преэклампсии свидетельствует об активации системы комплемента по классическому пути, который индуцируется, как правило, комплексом антиген-антитело и во многом подтверждает развитие иммунопатологических реакций при данном осложнении беременности. Сходная динамика C1q при преэклампсии описана и другими авторами [19].

C1q также крайне важен для полноценной миграции инвазивного цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий. Выявлено, что C1q, помимо печени, синтезируется децидуальными макрофагами и некоторыми клетками децидуальной оболочки матки, а также вневорсинчатым трофобластом, что облегчает его инвазию в эндо- и миометрий [16, 20]. При этом не было обнаружено ни одного депозита C4 в децидуальной оболочке в месте локализации C1q [13, 15], указывая на то, что C1q при нормальной беременности не инициирует локальную активацию комплемента в области взаимодействия матери и плода.

Накопленные данные в отношении C1q свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для понимания его роли в развитии беременности и патофизиологии преэклампсии.

Опубликованные данные об активации альтернативного пути комплемента довольно противоречивы, однако в большинстве исследований анализировался, как правило, только один или два фактора. В связи с этим мы поставили задачу комплексной оценки наиболее важных его маркеров и регуляторов.

Важной особенностью альтернативного пути комплемента является его минимальная, но постоянная активация [21], что обеспечивается спонтанным гидролизом C3 компонента с образованием C3b-фрагмента. Последний может связываться как с патогенами, так и с собственными клетками организма: после его связывания с FB на поверхности клетки образуется нестабильная C3-конвертаза, которая расщепляет C3 на C3a- и C3b-фрагменты. При присоединении к C3-конвертазе C3b образуется C5-конвертаза – энзиматический комплекс, расщепляющий C5-компонент комплемента с образованием C5a и C5b с последующей сборкой МАК.

FB считается основным маркером активации системы комплемента по альтернативному пути, он расщепляется фактором D с образованием C3-конвертазы альтернативного пути (C3bBb), что способствует запуску дальнейшего каскада комплемента вплоть до терминального комплекса МАК. FD (адипсин), синтезируемый гепатоцитами и адипоцитами, таким образом, также является активатором альтернативного пути комплемента.

Основные регуляторные белки (ингибиторы) альтернативного пути активации комплемента – FH и FI, циркулирующие в плазме крови. FH блокирует образование C3-конвертазы и напрямую ускоряет ее распад. FI расщепляет C3b до неактивного фрагмента в присутствии кофакторов.

C5a является довольно мощным анафилотоксином, усиливает провоспалительное состояние, участвует в реакциях гиперчувствительности немедленного типа, увеличивает проницаемость сосудов микроциркуляции, вызывает вазоконстрикцию – по сути, поддерживает основные механизмы патогенеза преэклампсии.

По нашим данным, у беременных с умеренной преэклампсией определяются высокие уровни FB и FD, что свидетельствует о чрезмерной активации альтернативного пути комплемента. Рост FB и FD положительно коррелировал также с повышением показателей FH и FI в той же группе женщин, что можно объяснить компенсаторной активацией белков-регуляторов системы комплемента. Подобные результаты были получены и некоторыми другими авторами [9, 22]. По данным Lynch A.M. et al., в случае развития преэклампсии повышение FB определяется уже с ранних сроков беременности, в связи с чем авторы предлагают использовать его в качестве раннего предиктора преэклампсии [23].

Отмеченное нами значимое снижение концентраций FB, FH при длительном и тяжелом течении преэклампсии указывает на перспективу их использования не только как маркеров активации комплемента по альтернативному пути, но и в качестве критериев оценки степени тяжести преэклампсии.

Динамика уровней C3 при преэклампсии имела те же закономерности, что и описанные выше факторы. Низкие концентрации C3 обычно определяются при генетических дефектах факторов комплемента, а также описаны у 80% пациенток с атипическим гемолитико-уремическим синдромом при наличии мутации гена *C3* [24]. Однако при развитии тяжелой преэклампсии потребление C3 на фоне длительной активации системы комплемента может привести к снижению его уровня.

Поскольку увеличение уровней FB, FD и C3, по нашим данным, происходит параллельно с ростом концентраций регуляторных белков FH и FI, мы полагаем, что данный механизм позволяет до определенного времени сдерживать избыточную активацию комплемента по альтернативному пути на уровне C3. Снижение же активности основных ингибиторов альтернативного пути комплемента является плохим прогностическим признаком, поскольку блокируется основной регулирующий механизм, ограничивающий чрезмерную активацию комплементарного каскада, что может привести к повреждению собственных клеток и тканей (клубочков почек, гепатоцитов, эндотелиоцитов, альвеолоцитов, трофобласта плаценты и др.), хронической активации тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток с микро-

тромбообразованием и окклюзией мелких сосудов, отеку и разрушению эндотелиоцитов (системная тромботическая микроангиопатия) и в конечном итоге – к полиорганной дисфункции.

Свидетельством активации терминального пути системы комплемента являются выявленные нами постепенно нарастающие уровни C5a в сыворотке крови беременных пациенток с преэклампсией, что согласуется с результатами других авторов [25]. При этом повышение C5a у беременных прямо коррелировало со степенью тяжести преэклампсии и отмечалось не только у женщин, но и в пуповинной крови новорожденного. Данный феномен описан и Denny K.J. et al. (2013) [26].

В настоящее время также опубликованы данные о ключевой роли анафилотоксина C5a в аберрантной плацентации при преэклампсии. Ma Y. et al. (2018) описали взаимодействие C5a с его рецептором C5aR на клетках трофобласта и показали, что C5a непосредственно ингибирует миграцию вневорсинчатого трофобласта и индуцирует его развитие по антиангиогенному фенотипу, опосредуя дисбаланс растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PIGF) [27]. В связи с этим C5a может быть важной терапевтической мишенью, особенно при ранней и тяжелой преэклампсии, связанной с поверхностной плацентацией и недостаточностью инвазивного цитотрофобласта.

В заключение необходимо отметить также исследования, свидетельствующие и об активации системы комплемента по лектиновому пути при преэклампсии с изменением концентраций его маркеров [28]. Точная роль лектинового пути в развитии преэклампсии пока не ясна, однако высокие концентрации его маркеров в материнской плазме свидетельствуют о вовлечении данного механизма в патофизиологию преэклампсии.

Подобные материнским изменения уровней комплементарных белков в пуповинной крови новорожденного позволяют предположить возможность проникновения как провоспалительных факторов, так и продуктов активации комплемента от матери к плоду. Опубликованы исследования, свидетельствующие о важной роли активации комплемента в повреждении органов плода (в частности, сердца, головного мозга), развитии нейрокогнитивных и психических расстройств в его постнатальной жизни [29–31].

Таким образом, чрезмерная активация комплемента при преэклампсии может индуцироваться и классическим, и альтернативным, и лектиновым путями, что усложняет терапевтические возможности коррекции какого-либо из этих звеньев. Однако в настоящее время активно ведется поиск терапевтических средств, способных регулировать функциональную активность комплемента.

В частности, выявлено, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты при своевременном применении могут влиять на трофобластическую инвазию за счет подавления экспрессии C3 и фактора B в плаценте [32]. Описаны новые аспекты применения низкомолекулярного гепарина при преэклампсии: экспериментально показано его положительное действие на материнскую сосудистую сеть и эндотелиальную функцию за счет увеличения уровней PIGF и подавления активации комплемента за счет ингибирования C5a [33, 34]. Исследования показали также влияние нестероидного противовоспалительного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба на восстановление антиангиогенного дисбаланса и регуляцию системы комплемента [35]. Активно исследуются таргетные терапевтические средства, влияющие на те или иные звенья системы комплемента – моноклональный ингибитор C5 (экулизумаб), моноклональные антитела к FH, ингибиторы C3- и C5-конвертазы, ингибитор C5, антагонисты C5a и C3a и др. [36–39].

Заключение

На основании опубликованных данных и собственных исследований получены доказательства важной роли системы комплемента в патогенезе преэклампсии как одного из звеньев механизма нарушения иммунологической толерантности.

Учитывая выявленную активацию комплемента по классическому пути, индуцируемому комплексами антиген-антитело, необходим поиск потенциальных антигенов. Сроки возникновения преэклампсии (согласно данным доказательной медицины – 22 недели и позже) подразумевают определенную степень созревания высших структур центральной нервной системы плода, позволяющих ему выжить при сверхраннем рождении. Логично предположить роль церебральных белков плодового генеза в формировании иммунных комплексов и генерализованном иммунном повреждении эндотелия сосудов микроциркуляции матери. В нашем исследовании планировалось одновременное изучение нейроспецифических белков в тех же образцах сыворотки крови, однако результаты мы не получили.

Чрезмерная активация комплемента по альтернативному пути характерна для тромботической микроангиопатии с тяжелым полиорганным характером поражений, вариантом которой является и тяжелая преэклампсия. Отягощающим фактором при этом является коморбидный фон пациенток, что подтверждено и в нашем исследовании. В случае ухудшения состояния после родоразрешения у таких женщин необходимо в первую очередь подозревать наличие активации альтернативного пути комплемента.

Важным аспектом проблемы является и тот факт, что чрезмерная активация и дисрегуляция комплемента у матери при преэклампсии значительно увеличивают риск различных нарушений у детей.

Существующие варианты терапии преэклампсии преимущественно симптоматические, а потому – малоэффективные, в связи с чем перспективны дальнейшие исследования системы комплемента как потенциальной мишени в лечении и профилактике данного осложнения беременности.

Литература/References

1. *Melchiorre K., Giorgione V., Thilaganathan B.* The placenta and preeclampsia: villain or victim? Am. J. Obstet. Gynecol. 2021 Mar 24; S0002-9378(20)31198-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.024.

2. *Collier A.Y., Smith L.A., Karumanchi S.A.* Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. Hum. Immunol. 2021; 82(5): 362-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.004.
3. *Harmon A.C., Cornelius D.C., Amaral L.M., Faulkner J.L., Cunningham M.W. Jr, Wallace K., LaMarca B.* The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. Clin. Sci. (Lond). 2016; 130(6): 409-19. https://dx.doi.org/10.1042/CS20150702.
4. *Regal J.F., Burwick R.M., Fleming S.D.* The complement system and preeclampsia. Curr. Hypertens. Rep. 2017; 19(11): 87. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0784-4.
5. *Girardi G., Lingo J.J., Fleming S.D., Regal J.F.* Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond. Front. Immunol. 2020; 11: 1681. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01681.
6. *Pierik E., Prins J.R., van Goor H., Dekker G.A., Daha M.R., Seelen M.A.J., Scherjon S.A.* Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? Front. Immunol. 2020; 10: 3098. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098.
7. *Ling M., Murali M.* Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. Clin. Lab. Med. 2019; 39(4): 579-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.006.
8. *Burwick R.M., Feinberg B.B.* Complement activation and regulation in preeclampsia and HELLP syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020 Sep 25; S0002-9378(20)31129-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.038.
9. *Jia K., Ma L., Wu S., Yang W.* Serum levels of complement factors C1q, Bb, and H in normal pregnancy and severe pre-eclampsia. Med. Sci. Monit. 2019; 25: 7087-93. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.915777.
10. *He Y., Xu B., Song D., Yu F., Chen Q., Zhao M.* Expression of the complement system's activation factors in plasma of patients with early/late-onset severe pre-eclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 76(3): 205-11. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12541.
11. *Richani K., Soto E., Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Nien J.K.* et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2005; 17(4): 239-45. https://dx.doi.org/10.1080/14767050500072722.
12. *Derzsy Z., Prohászka Z., Rigó J. Jr, Füst G., Molvarec A.* Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. Mol. Immunol. 2010; 47(7-8): 1500-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2010.01.021.
13. *He Y.D., Xu B.N., Song D., Wang Y.Q., Yu F., Chen Q., Zhao M.H.* Normal range of complement components during pregnancy: A prospective study. Am. J. Reprod. Immunol. 2020; 83(2): e13202. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13202.
14. *Ueda M., Sato Y., Horie A., Tani H., Miyazaki Y., Okunomiya A.* et al. Endovascular trophoblast expresses CD59 to evade complement-dependent cytotoxicity. Mol. Cell. Endocrinol. 2019; 490: 57-67. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2019.04.006.
15. *Girardi G.* Complement activation, a threat to pregnancy. Semin. Immunopathol. 2018; 40(1): 103-11. https://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0645-x.
16. *Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M.* The complement system and adverse pregnancy outcomes. Mol. Immunol. 2015; 67(1): 56-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030.
17. *Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Игнатко И.В., Асланов А.Г., Богомазова И.М.* Почему преэклампсия трансформируется в HELLP-синдром? Роль системы комплемента. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 52-7. [Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Fedyunina I.A., Ignatko I.V., Aslanov A.G., Bogomazova I.M. Why does preeclampsia transform into hellp syndrome? the role of the complement system. Obstetrics and Gynecology. 2020; 5: 52-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57.
18. *Agostinis C., Tedesco F., Bulla R.* Alternative functions of the complement protein C1q at embryo implantation site. J. Reprod. Immunol. 2017; 119: 74-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.09.001.
19. *Agostinis C., Stampalija T., Tannetta D., Loganes C., Vecchi Brumatti L., De Seta F.* et al. Complement component C1q as potential diagnostic but not predictive marker of preeclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 76(6): 475-81. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12586.
20. *Agostinis C., Bulla R., Tripodo C., Gismondi A., Stabile H., Bossi F.* et al. An alternative role of C1q in cell migration and tissue remodeling: contribution to trophoblast invasion and placental development. J. Immunol. 2010; 185(7): 4420-9. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0903215.
21. *Elvington M., Liszewski M.K., Atkinson J.P.* Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space. Immunol. Rev. 2016; 274(1): 9-15. https://dx.doi.org/10.1111/imr.12474.
22. *Hoffman M.C., Rumer K.K., Kramer A., Lynch A.M., Winn V.D.* Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe preeclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 71(1): 55-60. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12162.
23. *Lynch A.M., Murphy J.R., Byers T., Gibbs R.S., Neville M.C., Giclas P.C.* et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 198(4): 385.e1-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.793.
24. *Loirat C., Frémeaux-Bacchi V.* Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet. J. Rare Dis. 2011; 6: 60. https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60.
25. *Burwick R.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Yamamoto H.S., Feinberg B.B.* Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. Hypertension. 2013; 62(6): 1040-5. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01420.
26. *Denny K.J., Coulthard L.G., Finnell R.H., Callaway L.K., Taylor S.M., Woodruff T.M.* Elevated complement factor C5a in maternal and umbilical cord plasma in preeclampsia. J. Reprod. Immunol. 2013; 97(2): 211-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.006.
27. *Ma Y., Kong L.R., Ge Q., Lu Y.Y., Hong M.N., Zhang Y.* et al. Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of pre-eclampsia. J. Cell. Mol. Med. 2018; 22(2): 1034-46. https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13466.
28. *Larsen J.B., Andersen A.S., Hvas C.L., Thiel S., Lassen M.R., Hvas A.M., Hansen A.T.* Lectin pathway proteins of the complement system in normotensive pregnancy and pre-eclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 2019; 81(4): e13092. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13092.
29. *van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J., Roos-Hesselink J.W.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 58(21): 2241-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025.
30. *Woodruff T.M., Ager R.R., Tenner A.J., Noakes P.G., Taylor S.M.* The role of the complement system and the activation fragment C5a in the central nervous system. Neuromolecular Med. 2010; 12(2): 179-92. https://dx.doi.org/10.1007/s12017-009-8085-y.
31. *Lahti-Pulkkinen M., Girchenko P., Tuovinen S., Sammallahti S., Reynolds R.M., Lahti J.* et al. Maternal hypertensive pregnancy disorders and mental disorders in children. Hypertension. 2020; 75(6): 1429-38. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14140.
32. *Ducat A., Vargas A., Doridot L., Bagattin A., Lerner J., Vilotte J.L.* et al. Low-dose aspirin protective effects are correlated with deregulation of HNF factor expression in the preeclamptic placentas from mice and humans. Cell Death Discov. 2019; 5: 94. https://dx.doi.org/10.1038/s41420-019-0170-x.
33. *Wat J.M., Hawrylyshyn K., Baczyk D., Greig I.R., Kingdom J.C.* Effects of glycol-split low molecular weight heparin on placental, endothelial, and anti-inflammatory pathways relevant to preeclampsia. Biol. Reprod. 2018; 99(5): 1082-90. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioy127.
34. *McLaughlin K., Scholten R.R., Parker J.D., Ferrazzi E., Kingdom J.C.P.* Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? Br. J. Clin. Pharmacol. 2018; 84(4): 673-8. https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13483.
35. *Sones J.L., Cha J., Woods A.K., Bartos A., Heyward C.Y., Lob H.E.* et al. Decidual Cox2 inhibition improves fetal and maternal outcomes in a preeclampsia-like mouse model. JCI Insight. 2016; 1(3): e75351. https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.75351.
36. *Risitano A.M., Ricklin D., Huang Y., Reis E.S., Chen H., Ricci P.* et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition

for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014; 123(13): 2094-101. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-536573.

37. *Martel C., Granger C.B., Ghitescu M., Stebbins A., Fortier A., Armstrong P.W.* et al. Pexelizumab fails to inhibit assembly of the terminal complement complex in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Insight from a substudy of the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. Am. Heart J. 2012; 164(1): 43-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.007.

38. *Lillegard K.E., Loeks-Johnson A.C., Opacich J.W., Peterson J.M., Bauer A.J., Elmquist B.J.* et al. Differential effects of complement activation products c3a and c5a on cardiovascular function in hypertensive pregnant rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014; 351(2): 344-51. https://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.218123.

39. *Pouw R.B., Brouwer M.C., de Gast M., van Beek A.E., van den Heuvel L.P., Schmidt C.Q.* et al. Potentiation of complement regulator factor H protects human endothelial cells from complement attack in aHUS sera. Blood Adv. 2019; 3(4): 621-32. https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025692.

Поступила 14.12.2021
Принята в печать 19.01.2022
Received 14.12.2021
Accepted 19.01.2022

Сведения об авторах:

Сидорова Ираида Степановна, академик РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(910)438-90-87, sidorovais@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2209-8662, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Никитина Наталья Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(916)940-39-34, natnikitina@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-8659-9963, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Агеев Михаил Борисович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(916)510-90-27, mikhaageev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6603-804X, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Кокин Альберт Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог, трансфузиолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ГКБ им. В.В. Вересаева, филиал (родильный дом), +7(906)036-27-50, Alberkokin@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7615-4530, 127247, Россия, Москва, ул. 800-летия Москвы, д. 22.

Кирьянова Марина Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Authors' information:

Iraida S. Sidorova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Merited Scholar of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), sidorovais@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8 bld. 2.

Natalya A. Nikitina, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), natnikitina@list.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8 bld. 2.

Mikhail B. Ageev, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), mikhaageev@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8 bld. 2.

Albert A. Kokin, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Maternity Hospital affiliated to the V.V. Veresaev Clinical Hospital of Moscow City Health Department, Alberkokin@yandex.ru, 127247, Russia, Moscow, 800th anniversary of Moscow str., 22.

Marina A. Kir'yanova, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics and Gynecology №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8 bld. 2.

М.А. КУРЦЕР[1], И.Ю. БРЕСЛАВ[2], О.П. БАРЫКИНА[2], Н.В. СКРЯБИН[2], Э.Р. НИГМАТУЛЛИНА[3]

РАСПОЛЗАНИЕ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]Клинический госпиталь MD GROUP АО «МД ПРОЕКТ 2000», Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Цель: *Изучить исходы беременности у пациенток с расползанием рубца на матке (при толщине нижнего сегмента ⩽1–1,2 мм) и проанализировать данные патоморфологического исследования иссеченного рубца.*

Материалы и методы: *Ретроспективный анализ 80 историй родов пациенток с расползанием рубца на матке после кесарева сечения в нижнем маточном сегменте.*

Результаты: *Рубец на матке после 1 операции кесарева сечения был у 54/80 (67,5%) пациенток, после 2 операций – у 23/80 (28,7%), после 3 операций – у 3/80 (3,8%). Показанием к родоразрешению в плановом порядке у 60/80 (75%) явилась толщина рубца ⩽1–1,2 мм по данным эхографии. В связи с появлением схваток родоразрешены 20/80 (25%) пациенток. Срок гестации на момент родов составил 38 (38;39) недель, срок диагностики аневризмы матки – 37 (37;38) недель. У 16/80 (20%) беременных аневризма выявлена до 37 недель беременности, минимальный срок диагностики – 21 неделя. 79/80 (98,8%) родов были одноплодными, 1/80 (1,2%) двойня. При одноплодных родах родились 10/79 (12,7%) крупных детей. При гистологическом исследовании выявлялись истончение рубцовой ткани до 1 мм, замещение миометрия соединительной тканью ⩾ 50% у 63/80 (78,8%) пациенток. Расслаивающие кровоизлияния в толще рубца обнаружены у 33/80 (41,3%).*

Заключение: *Выявление расползания рубца при эхографии у асимптомных беременных не должно влиять на тактику ведения пациенток и сопровождаться необоснованным поспешным родоразрешением. Более длительное (более 38–39 недель) пролонгирование беременности нецелесообразно, так как оно сопряжено с потенциальным увеличением массы плода, что является предиктором появления кровоизлияний в толще истонченного соединительнотканного рубца, которое нами расценивается как крайняя степень его растяжения.*

Ключевые слова: *аневризма матки, кесарево сечение, расползание рубца на матке, соединительнотканный рубец.*

Вклад авторов: Курцер М.А. – главный идеолог выжидательной акушерской тактики и грамотного хирургического подхода при расползании рубца на матке; Бреслав И.Ю. – дизайн работы, анализ наблюдений с расползанием рубца на матке, написание статьи, оформление иллюстративного материала; Барыкина О.П. – патоморфологическое исследование иссеченной рубцовой ткани в анализируемых наблюдениях; Скрябин Н.В. – патоморфологическое исследование иссеченной рубцовой ткани в анализируемых наблюдениях, составление фотоматериалов; Нигматуллина Э.Р. – изучение литературы и историй родов пациенток с расползанием рубца на матке.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
Согласие пациенток на публикацию: Пациентки 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: Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Барыкина О.П., Скрябин Н.В., Нигматуллина Э.Р. Расползание рубца на матке после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 59-64
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.59-64

M.A. KURTSER[1], I.YU. BRESLAV[2], O.P. BARYKINA[2], N.V. SKRYABIN[2], E.R. NIGMATULLINA[3]

UTERINE SCAR DEHISCENCE FOLLOWING CAESAREAN SECTION

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]MD GROUP Clinical Hospital, MD PROJECT 2000, Moscow, Russia
[3]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

Objective: *To investigate pregnancy outcomes in patients with uterine scar dehiscence (lower uterine segment thickness ⩽1–1.2 mm) and analyze the pathomorphological findings of the dissected scar.*

Materials and methods: *In this study, a retrospective analysis was conducted of 80 delivery notes of patients with uterine scar dehiscence after the lower uterine segment cesarean section.*

Results: *A history of one, two, and three cesarean sections had 54/80 (67.5%), 23/80 (28.7%), and 3/80 (3.8%) patients with uterine scars dehiscence, respectively. The indication for elective surgical delivery in 60/80 (75%) was a scar thickness ⩽ 1–1.2 mm when evaluated by ultrasound. The onset of uterine contractions was an indication for delivery in 20/80 (25%) patients. At the time of delivery, the gestational age was 38 (38;39) weeks, and the uterine aneurysms were diagnosed at 37 (37;38) weeks. In 16/80 (20%) pregnant women, aneurysms were detected before 37 weeks, with the earliest diagnosis at 21 weeks. Pregnancies resulted in singletons in 79/80 (98.8%) and a twin in 1/80 (1.2%) women. Among singleton pregnant women, 10/79 (12.7%) gave birth to large babies. Histological examination revealed scar thinning to 1 mm, myometrium replacement by connective tissue ⩾ 50% in 63/80 (78.8%) patients. Splitting hemorrhages in the scar were found in 33/80 (41.3%).*

Conclusion: *Post cesarean uterine scar dehiscence detected by ultrasound in asymptomatic pregnant women should be managed conservatively. Prolongation of pregnancy beyond 38–39 weeks is inappropriate because it is associated with a potential increase in fetal weight, a predictor of bleeding in the thinned scar caused by excessive stretching.*

Keywords: *uterine aneurysm, cesarean section, uterine scar dehiscence, connective tissue scar.*

Authors' contributions: Kurtser M.A. – conception and design of the study; Breslav I.Yu. – conception and design of the study, data analysis, manuscript drafting, and illustrative material preparation; Barykina O.P. – uterine scar dehiscence pathomorphological examination; Skryabin N.V. – uterine scar dehiscence pathomorphological examination, a compilation of photographic materials; Nigmatullina E.R. – review of the relevant literature and delivery notes of patients with uterine scar dehiscence.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the N.I. Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Barykina O.P., Skryabin N.V., Nigmatullina E.R. Uterine scar dehiscence following caesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 59-64 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.59-64

Несмотря на рекомендации ВОЗ по оптимальной частоте кесарева сечения, во многих странах Европы она достигает 25–30%, а в странах Азии и Латинской Америки превышает 60–70% [1]. В 2020 г. в Российской Федерации этот показатель составил 30,3%, в Москве – 26,4% [2].

К отсроченным негативным последствиям перенесенного кесарева сечения относятся: формирование «ниши», требующей хирургической коррекции; врастание предлежащей плаценты в рубец; необходимость повторного кесарева сечения; несостоятельность рубца и как ее крайнее проявление – расползание рубца или «аневризма» матки при последующих беременностях. В 2020 г. в Клиническом госпитале MD Group 14,5% кесаревых сечений было выполнено по поводу несостоятельного рубца на матке.

При наличии у беременной рубца на матке после кесарева сечения следует четко разграничивать полный разрыв матки, неполный разрыв матки, расползание рубца. Полный разрыв матки имеет яркую специфическую клиническую картину. Основным отличием расползания рубца от неполного разрыва матки является морфологическая характеристика маточной стенки. При расползании рубца стенка матки хотя и крайне истончена и представлена пленчатой соединительнотканной структурой, нередко лишенной мышечных волокон, сохраняет свою целостность. При неполном разрыве матки целостность стенки матки нарушена, интактна только брюшина. Неполный разрыв матки практически всегда сопровождается жалобами пациентки (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, в области рубца, в животе, кровяные выделения) и определенными клиническими симптомами (повышенный тонус матки, гипоксия плода, болезненность при пальпации области рубца, в родах – аномалии родовой деятельности).

При беременности расползание рубца представляет собой выбухание, как правило, передней стенки матки в нижнем сегменте за счет истончения рубцовой ткани до ⩽1–1,2 мм, диагностируемого при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [3]. Термины «расползание рубца» и «аневризма матки» в России часто заменяются понятием «несостоятельный рубец», ультразвуковыми диагностическими характеристиками которого раньше считалась толщина нижнего сегмента матки <2,5 мм, наличие в структуре множественных эхопозитивных включений и бедная васкуляризация [4]. Согласно последним Клиническим рекомендациям (2021), неравномерное критическое истончение зоны рубца на матке с признаками деформации может свидетельствовать о его несостоятельности [5]. «Критическое истончение» представляет собой оценочное суждение, что затрудняет использование этого критерия на практике.

У акушера-гинеколога может возникнуть вопрос о тактике ведения беременных, если данные эхографии свидетельствуют об истончении области рубца ⩽1–1,2 мм, а срок гестации составляет <35–37 недель.

Цель исследования – изучить исходы беременности у пациенток с расползанием рубца на матке (при толщине нижнего сегмента ⩽1–1,2 мм) и проанализировать данные патоморфологического исследования иссеченного рубца.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено на базе Клинического госпиталя MD Group г. Москвы, Клинического госпиталя «Лапино». Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова».

Проанализированы 80 историй родов пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения в 2018–2021 гг. Критериями включения явились: рубец на матке после кесарева сечения в нижнем маточном сегменте в анамнезе; толщина стенки матки в области рубца за 12–24 ч до операции по данным УЗИ ⩽1–1,2 мм; во время кесарева сечения выполнялась метропластика с последующим гистологическим исследованием иссеченного рубца. Критерии исключения: рубец на матке после корпорального кесарева сечения; врастание предлежащей плаценты; полный и неполный разрыв матки по рубцу после кесарева сечения. По историям родов оценивались: акушерский анамнез, сроки выявления аневризмы матки, показания к настоящему кесареву сечению, масса детей. Гистологическое исследование проводилось после окраски гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону. Рубец оценивался при трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии GE Voluson S8, Voluson E6, Voluson E10.

Статистический анализ

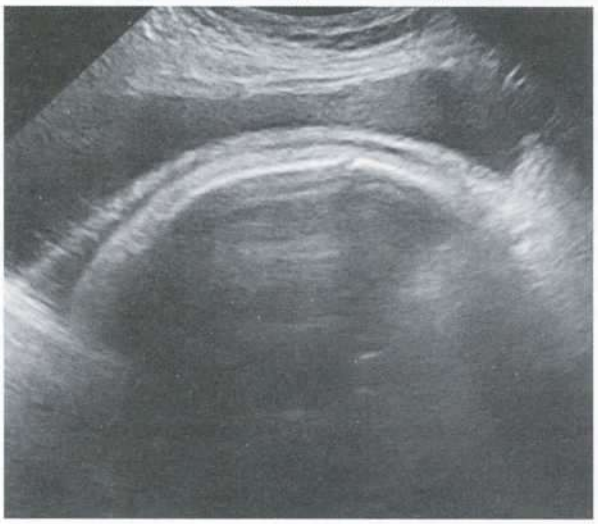
Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов прикладной программы Jamovi 1.8.4. Нормальность распределения значений проверяли с помощью W-теста Шапиро–Уилка, теста Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использованы среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD). Распределение признаков, отличающееся от нормального, представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала Me (Q1;Q3). Качественные показатели представлены в виде абсолютных, количественных и относительных величин (абс./общее количество (относит. %)).

Рис. 1. Беременность 38 недель. Головное предлежание. Рубец на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте. Эхограмма. Трансвагинальный доступ. Указатель направлен на истонченную зону рубца

Результаты

Средний возраст пациенток составил 35,1 (4,2) года. Рубец на матке после 1 операции кесарева сечения был у 54/80 (67,5%) пациенток, после 2 операций – у 23/80 (28,7%), после 3 операций – у 3/80 (3,8%). Выскабливания матки в анамнезе были у 41/80 (51,3%). Эхографическиие характеристики рубца, которые имели место и не отличались друг от друга у всех пациенток: стенка матки в области нижнего маточного сегмента при трансабдоминальном и трансвагинальном сканировании представляла собой гипоэхогенную полоску с четкими ровными контурами, толщиной ⩽ 1–1,2 мм, не содержащую включений и кровеносных сосудов (рис. 1, 2). В плановом порядке, учитывая данные эхографии, родоразрешены 60/80 (75%), в экстренном – 20/80 (25%) беременных. Показаниями к экстренному родоразрешению стали: развитие регулярной родовой деятельности – у 14/20 (70%), прелиминарные боли – у 6/20 (30%). Срок гестации на момент родов составил 38 (38;39) недель, срок выявления аневризмы матки – 37(37;38) недель. У 16/80 (20%) беременных аневризма выявлена до 37 недель беременности, в среднем – в 33,5 (4,4) недели. Минимальный срок, при котором была диагностирована аневризма матки, – 21 неделя. 79/80 (98,8%) родов были одноплодными, 1/80 (1,2%) двойня. При одноплодных родах родились 10/79 (12,7%) крупных детей, максимальнымой массой тела 4460 г. При гистологическом исследовании выявлялись истончение рубцовой ткани до 1 мм, замещение миометрия соединительной тканью ⩾50% у 63/80 (78,8%) пациенток. Замещение миометрия соединительной тканью ⩾50% наблюдалось у 42/54 (77,8%) пациенток, имевших рубец на матке после 1 операции кесарева сечения, у 19/23 (82,6%) – после 2 операций, у 2/3 (66,7%) – после 3 операций кесарева сечения в анамнезе. Расслаивающие кровоизлияния в толще рубца обнаружены у 33/80 (41,3%) женщин.

Рис. 2. Беременность 38 недель. Головное предлежание. Рубец на матке после кесарева сечения в нижнем сегменте. Эхограмма. Трансабдоминальный доступ



Обсуждение

Расползание рубца, выявляемое в конце II–начале III триместра (после 30–33 недель), является находкой при плановом УЗИ, не сопровождается клиническими проявлениями и жалобами беременной. Показанием к кесареву сечению является резкое истончение области предполагаемого рубца в нижнем маточном сегменте до 1–1,2 мм у пациенток после 1 операции кесарева сечения в анамнезе. Несмотря на описываемые в литературе наблюдения самопроизвольных родов после 2 и даже 3 абдоминальных родов в анамнезе, клинические рекомендации регламентируют проведение кесарева сечения у данной группы женщин.

Большинство пациенток в нашем исследовании – 75% – были родоразрешены в плановом порядке при доношенной беременности. Родоразрешение в экстренном порядке, связанное с развитием регулярной родовой деятельности или возникновением прелиминарных болей, не сопровождалось ухудшением состояния плода или техническим осложнением проведения самого кесарева сечения, обязательным элементом которого была метропластика.

Гистологическое исследование иссеченного рубца позволило сформулировать основные патоморфологические характеристики расползания рубца на матке: 1) его резкое истончение; 2) замещение мышечной ткани соединительной, вплоть до полного исчезновения мышечной ткани; 3) появление кровоизлияний в толще рубца.

Нередко можно зафиксировать зону перехода от рубца нормальной толщины и структуры к зоне резкого истончения с преобладанием в ней соединительной ткани (рис. 3). В истонченном рубце мышечные волокна могут сохраняться в виде отдельных разрозненных волокон (рис. 4, 5), а могут полностью исчезать (рис. 6).

В доступной нам литературе не удалось найти сведений об обнаружении расслаивающих кровоизлияний при расползании рубца, несмотря на то, что мы обна-

Рис. 3. Область перехода миометрия в истонченный маточный рубец, в котором определяются участки замещения гладкомышечных волокон соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение малое (×40)

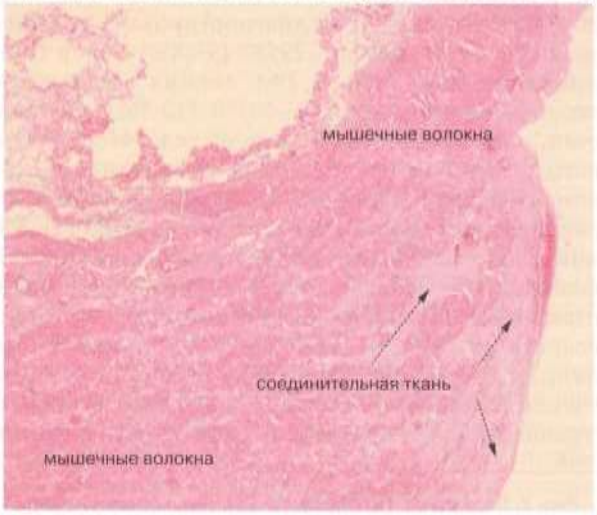


Рис. 4. Истонченный маточный рубец с частичным замещением гладкомышечных волокон соединительнотканными прослойками. Окраска по Ван-Гизону, увеличение малое (×40)

Рис. 5. Нарушение гистархитектоники в маточном рубце вследствие значительного замещения гладкомышечных волокон соединительной тканью. Окраска по Ван-Гизону, увеличение малое (×40)

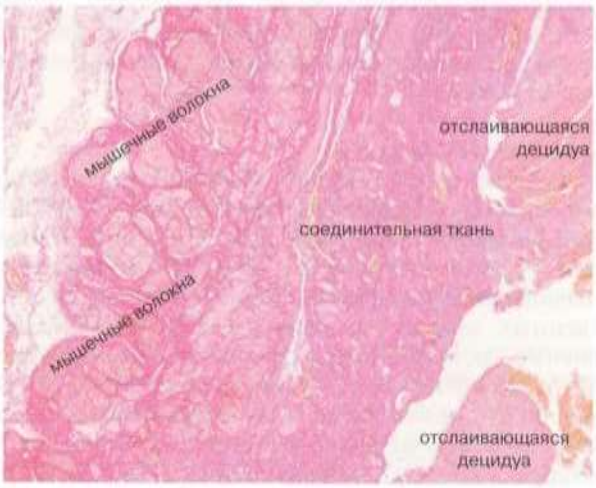
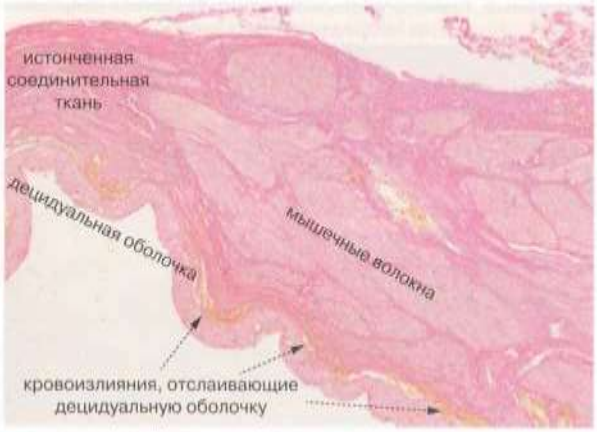


Рис. 6. Область перехода миометрия в резко истонченный маточный рубец, представленный децидуальной оболочкой, соединительной тканью с единичными гладкомышечными волокнами и серозной оболочкой на поверхности. Окраска по Ван-Гизону, увеличение малое (×40)



ружили их (рис. 7) в толще рубца у 41,3% пациенток. В отличие от кровеносных сосудов, кровоизлияния – неправильной формы, не имеют четко очерченных границ, в них отсутствует эндоваскулярная эндотелиальная выстилка (рис 7). На наш взгляд, расслаивающие кровоизлияния следует расценивать как крайнюю степень растяжения расползающегося рубца.

А.А. Малышева и соавт. (2021), проведя морфологическое исследование истонченных рубцов, иссеченных при кесаревом сечении, описали гранулематозное воспаление с инородными включениями, трактуемыми как остатки шовного материала, у 87,8% пациенток, а также нарушение архитектоники миометриального слоя у 94% пациенток. Авторы определяли в качестве истонченного рубца таковой, который имеет в III триместре беременности при УЗИ толщину <3 мм,

Рис. 7. Выраженное нарушение гистархитектоники маточного рубца, представленного соединительной тканью с единичными пучками гладкомышечных волокон и расслаивающими кровоизлияниями в толще. Окраска по Ван-Гизону, увеличение малое (×40)

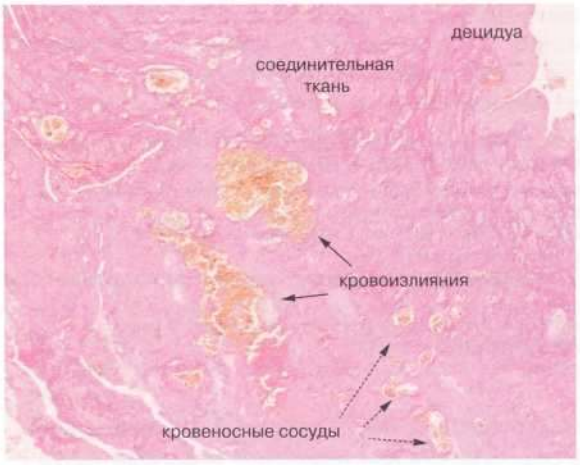
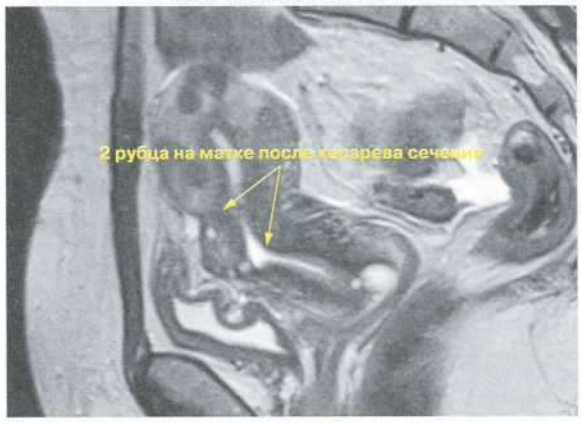


Рис. 8. МРТ, Т2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости



сочетающуюся с нишей [6]. Полученные нами данные отличаются от приведенных А.А. Малышевой и соавт., возможно, ввиду принятого нами ультразвукового критерия включения.

E. Gyokova et al. (2019) обратили внимание, что у пациенток с толщиной миометрия <2,5 мм при УЗИ и анемией гистологическим признаком несостоятельного рубца была низкая клеточная пролиферация. К разновидностям патологического заживления предсуществующего рубца исследователи отнесли миометриальную гиперплазию и гипертрофию, аденомиоз, фиброз, дезорганизацию миофибрилл, элементы воспаления. Эхографическая толщина миометрия варьировала от 1,73 до 3,79 мм [7].

O. Bălăläu et al. (2019) описали интраоперационно обнаруженное расхождение рубца у 34% пациенток, но авторы не соотнесли его с данными УЗИ в III триместре, хотя и приводили иллюстрации эхографической толщины рубца 1,1 мм. При гистологическом исследовании были выявлены: аденомиоз, воспалительная инфильтрация, разрастание грануляционной ткани, неоваскулогенез [8].

Выявление расползания рубца при эхографии у асимптомных беременных не должно влиять на тактику ведения пациенток и сопровождаться необоснованным поспешным родоразрешением [9].

Заключение

Кесарево сечение может проводиться при доношенной беременности в плановом порядке с обязательной визуализацией зоны расползания рубца: рассечение пузырно-маточной складки, диссекция ее и смещение задней стенки мочевого пузыря каудально. После обнажения зоны расползания, рассечения матки в этой области и извлечения плода следует иссечь истонченный рубец и затем сопоставить края раны на матке, т.е. выполнить метропластику. Метропластика обязательна по ряду причин. Во-первых, она является профилактикой гипотонического кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Расползающийся рубец – это несостоятельный перерастянутый нижний маточный сегмент, лишенный/или почти лишенный мышечных волокон и не способный к адекватному сокращению после рождения плода. Во-вторых, проведение гистеротомии на разных уровнях передней стенки приводит к эффекту «нашинкованной» матки (рис. 8), создавая вероятность потенциальных осложнений при последующих беременностях.

Более длительное (более 38–39 недель) пролонгирование беременности нецелесообразно, так как оно сопряжено с потенциальным увеличением массы плода, появлением кровоизлияний в толще истонченного соединительнотканного рубца, которое нами расценивается как крайняя степень его растяжения.

Литература/References

1. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. WHO Statement on caesarean section rates. Reprod. Health Matters. 2015; 23(45): 149-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.rhm.2015.07.007.

2. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2020 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент медицинской помощи детям и

службы родовспоможения. М.; 2021. [Key indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Medical Assistance to Children and Obstetrics Service. Moscow; 2021. (in Russian)].

3. *Савельева Г.М., Курцер М.А. Бреслав И.Ю., Караганова Е.Я., Неклюдова Ю.Г.* Непроникающий разрыв матки по рубцу после кесарева сечения и расползание/аневризма рубца на матке во второй половине беременности и в родах. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 66-72. [Savelyeva G.M., Kurtser M.A. Breslav I.Yu., Karaganova E.Ya., Neklyudova Yu.G. Non-penetrating rupture of the uterus along the scar after cesarean section and creeping/ aneurysm of the scar on the uterus in the second half of pregnancy and childbirth. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 6: 66-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.66-72.
4. Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 июня 2011 г. №15-4/10/2-6139 «Кесарево сечение в современном акушерстве». [Letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated June 24, 2011 No. 15-4 / 10 / 2-6139 "Caesarean section in modern obstetrics". (in Russian)].
5. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде». 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines "Postoperative scar on the uterus, requiring the provision of medical care to the mother during pregnancy, childbirth and in the postpartum period". 2021. (in Russian)].
6. *Малышева А.А., Матухин В.И., Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Новицкая Н.Ю.* Факторы риска дефекта рубца на матке после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 77-83. [Malysheva A.A., Matukhin V.I., Rukhlyada N.N., Taits A.N., Novitskaya N.Yu. Risk factors for cesarean uterine scar defect. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 2: 77-83 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.77-83.
7. *Gyokova E., Popov Y., Ivanova-Yoncheva Y., Georgiev A., Dimitrova M., Betova T.* et al. Clinical-morphological evaluation of the quality of the uterine scar tissue after caesarean section. J. IMAB. 2019; 25(1): 2433-7. https://dx.doi.org/10.5272/jimab.2019251.2433.
8. *Bălăläu O., Bacalbasa N., Bălăläu C., Negrei C., Gălăteanu B., Ghinghină O.* et al. The correlation between histopathological and ultrasound findings regarding Cesarean section scars – A three-year survey study. J. Mind Med. Sci. 2019; 6(1): 143-9. https://dx.doi.org/10.22543/7674.61.P143149.
9. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю.* Разрыв матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Breslav I.Yu. Uterine rupture. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russian)].

Поступила 25.11.2021
Принята в печать 25.01.2022
Received 25.11.2021
Accepted 25.01.2022

Сведения об авторах:

Курцер Марк Аркадьевич, д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)719-78-96, m.kurtser@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0003-0175-1968, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Бреслав Ирина Юрьевна, д.м.н., заведующая акушерским отделением патологии беременности, врач акушер-гинеколог, Клинический госпиталь MD GROUP, +7(495) 331-44-85, irina_breslav@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0245-4968, 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 24/1.

Барыкина Ольга Петровна, заведующая патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, Клинический госпиталь MD GROUP, +7(495)332-20-22, medslovar@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4943-0741, 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 24/1.

Скрябин Николай Викторович, врач-патологоанатом, Клинический госпиталь MD GROUP, +7(495)332-20-22, hranitelkr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8247-7563, 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 24/1.

Нигматуллина Элина Радиковна, врач-ординатор акушер-гинеколог, Клинический госпиталь MD GROUP; кафедра акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета, +7(960)866-50-50, elinanig@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2006-6210, 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 24/1.

Автор, ответственный за переписку: Ирина Юрьевна Бреслав, irina_breslav@mail.ru

Authors' information:

Mark A. Kurtser, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)719-78-96, m.kurtser@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0003-0175-1968, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.

Irina Yu. Breslav, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Pathology of Pregnancy, MD GROUP Clinical Hospital, +7(495)331-44-85, e-mail: irina_breslav@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0245-4968, 111720, Russia, Moscow, Sevastopolsky Ave., 24/1.

Olga P. Barykina, Pathologist, Head of the Department of Anatomic Pathology, MD GROUP Clinical Hospital, +7(495)332-20-22, medslovar@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4943-0741, 111720, Russia, Moscow, Sevastopolsky Ave., 24/1.

Nikolay V. Scriabin, Pathologist at the Department of Anatomic Pathology, MD GROUP Clinical Hospital, +7(495)332-20-22, hranitelkr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8247-7563, 111720, Russia, Moscow, Sevastopolsky Ave., 24/1.

Elina R. Nigmatullina, Obstetrician-Gynecologist at the MD GROUP Clinical Hospital; Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of General Medicine, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(960)866-50-50, elinanig@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2006-6210, 111720, Russia, Moscow, Sevastopolsky Ave., 24/1.

Corresponding author: Irina Yu. Breslav, irina_breslav@mail.ru

Г.М. САВЕЛЬЕВА[1], А.Г. КОНОПЛЯННИКОВ[1], Е.Я. КАРАГАНОВА[1], А.А. СМИРНОВА[2], М.М. АСТРАХАНЦЕВА[1], Н.Г. МАРТЫНОВА[3], О.А. ЛАТЫШКЕВИЧ[1,2]

НАШ ОПЫТ МНОГОКРАТНЫХ ВНУТРИУТРОБНЫХ ПЕРЕЛИВАНИЙ КРОВИ ПЛОДУ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ РЕЗУС-КОНФЛИКТЕ

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кафедра акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины, Москва, Россия

Цель: *Оценить целесообразность и эффективность многократных внутриутробных переливаний крови (ВПК) плоду с тяжелой формой гемолитической болезни (ГБП) при резус-конфликте.*
Материалы и методы: *Обследованы 99 беременных с резус-сенсибилизацией: 4 (4%) пациентки с тяжелым течением ГБП (I группа), 74 (74,7%) – с очень тяжелым течением заболевания (II группа), 21 (21,2%) – с отечной формой ГБП (III группа). Всем проведены многократные ВПК (от 3 до 7). У 65 (68,4%) новорожденных на 1-е сутки жизни выполнены заменные переливания крови (ЗПК); у 17 (17,9%) на 3–5-е сутки – простая гемотрансфузия. Оценены перинатальные исходы.*
Результаты: *Многократные ВПК при тяжелых формах ГБП в 72,7% наблюдений позволяют пролонгировать беременность до 32–36 недель гестации, сохранить жизнь плоду – в 96%, в том числе при общей водянке – в 80,9%. Уровень гематокрита <25-го перцентиля является указанием на неблагоприятное течение тяжелой формы ГБП. При своевременно начатом внутриутробном лечении отечной формы ГБП (в сроки 19–23 недель) и выполнении от 4 до 6 ВПК реже проводятся заменные переливания крови (72,7%) и простые гемотрансфузии (18,2%) по сравнению с более поздним началом внутриутробного лечения (в сроки 24–27 недель) и выполнением лишь 3 ВПК (87,5 и 37,5% соответственно).*
Заключение: *ВПК является самым оптимальным методом лечения ГБП, улучшающим перинатальные исходы при тяжелой форме заболевания.*

Ключевые слова: *гемолитическая болезнь плода, внутриутробное переливание крови, заменное переливание крови.*

Вклад авторов: Савельева Г.М., Коноплянников А.Г. – концепция и дизайн исследования; Смирнова А.А., Астраханцева М.М., Мартынова Н.Г., Латышкевич О.А. – сбор и обработка материала; Смирнова А.А. – статистическая обработка данных, написание текста; Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Караганова Е.Я. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: на согласовании.
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: Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Караганова Е.Я., Смирнов А.А., Астраханцева М.М., Мартынова Н.Г., Латышкевич О.А. Наш опыт многократных внутриутробных переливаний крови плоду с тяжелой формой гемолитической болезни при резус-конфликте. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 65-71
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.65-71

G.M. SAVELYEVA[1], A.G. KONOPLYANNIKOV[1], E.YA. KARAGANOVA[1], A.A. SMIRNOV[2], M.M. ASTRAKHANTSEVA[1], N.G. MARTYNOVA[3], O.A. LATYSHKEVICH[1,2]

OUR EXPERIENCE WITH MULTIPLE INTRAUTERINE BLOOD TRANSFUSIONS IN SEVERE RH HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, Moscow, Russia
[2]Center for Family Planning and Reproduction, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[3]Lomonosov Moscow State University, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

Objective: *To investigate the feasibility and efficacy of multiple intrauterine blood transfusions (IUT) in severe Rh hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN).*
Materials and methods: *The study comprised 99 pregnant women with Rh alloimmunization, including 4 (4%) patients with severe HDFN (group I), 74 (74.7%) with very severe HDFN (group II), and 21 (21.2%) with hydrops fetalis (group III). All patients received multiple (from 3 to 7) IUTs. Exchange transfusions were performed in 65 (68.4%) neonates on the 1st day of life, and 17 (17.9%) received regular blood transfusions on days 3–5. The perinatal outcomes were evaluated.*
Results: *Multiple IUTs for severe HDFN in 72.7% of patients resulted in prolonging gestation to 32-36 weeks, 96% fetal survival, including 80.9% for hydrops fetalis. A hematocrit level <25th percentile indicates the adverse course of severe HDFN. Earlier intrauterine treatment for hydrops fetalis (at 19-23 weeks) and 4 to 6 IUTs performed resulted in fewer exchange transfusions (72.7%) and regular transfusions (18.2%) compared with intrauterine treatment started later (at 24-27 weeks) and only 3 IUTs performed (87.5% and 37.5%, respectively).*
Conclusion: *IUT is the best available treatment for HDFN, allowing for improved perinatal outcomes in severe disease.*

Keywords: *hemolytic disease of the fetus and newborn, intrauterine blood transfusion, exchange transfusion.*
Authors' contributions: Savelyeva G.M., Konoplyannikov A.G. – concept and design of the study; Smirnov A.A., Astrakhantseva M.M., Martynova N.G., Latyshkevich O.A. – data collection and analysis; Smirnov A.A. – statistical analysis; manuscript drafting; Savelyeva G.M., Konoplyannikov A.G., Karaganova E.Ya. - manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical approval: in the process of review and approval.
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: Savelyeva G.M., Konoplyannikov A.G., Karaganova E.Ya., Smirnov A.A., Astrakhantseva M.M., Martynova N.G., Latyshkevich O.A. Our experience with multiple intrauterine blood transfusions in severe Rh hemolytic disease of the fetus and newborn. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 65-71 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.65-71

Проблема лечения гемолитической болезни плода (ГБП) и новорожденного (ГБН), обусловленной резус-сенсибилизацией, не теряет своей актуальности до настоящего времени, так как остается одной из причин перинатальной заболеваемости и смертности [1–5]. Общепризнанно, что самым эффективным методом лечения тяжелых форм ГБП является внутриматочное внутрисосудистое переливание крови (ВПК) плоду, которое сегодня считается наиболее успешной технологией в истории перинатальной медицины [6–9].

Однако основному методу лечения тяжелых форм ГБП – многократным ВПК – посвящено небольшое количество работ отечественных авторов [10–12]. Также до настоящего времени не сопоставлены результаты внутриутробного лечения многократными гемотрансфузиями с особенностями терапии ГБН после родов (частотой и временем начала заменного переливания крови (ЗПК)).

В связи с чем целью исследования была оценка целесообразности и эффективности многократных ВПК плоду с тяжелой формой ГБП при резус-иммунизации.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена на базе перинатального центра 3-го уровня – ГУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» (ЦПСиР) Департамента здравоохранения г. Москвы. Согласно поставленной цели было проанализировано течение беременностей и родов у 99 пациенток с резус-сенсибилизацией и тяжелой формой ГБП.

Критерием включения в исследование стало выполнение многократных внутриутробных гемотрансфузий (3 и более) у пациенток с резус-сенсибилизацией в текущей беременности. Критериями исключения были: отсутствие ГБП у беременных

с резус-сенсибилизацией; легкое течение ГБП, не требующее проведения ВПК; проведение 1 или 2 ВПК у беременных с резус-сенсибилизацией; позднее обращение пациентки с ГБП в ЦПСиР (после 30-й недели гестации).

Акушерский анамнез был отягощен у 56/99 (56,6%) обследованных. У 30/55 (54,5%) пациенток ранее отмечена антенатальная гибель плода (1–5 раз) в сроки 26–36 недель гестации от тяжелых форм ГБП. У 26/55 (47,3%) наблюдаемых родились дети с ГБП различной степени тяжести.

Всем беременным с резус-сенсибилизацией при поступлении, а также в динамике произведено ультразвуковое исследование (УЗИ). Ультразвуковыми признаками ГБП считали утолщение плаценты более чем на 0,2 см для соответствующего срока гестации, увеличение печени и размеров живота на 2 недели и более, а также появление признаков отечной формы ГБП: асцита, гидроторакса, гидроперикарда, двойных контуров мягких тканей. При УЗИ дополнительно определяли количество околоплодных вод.

Для оценки состояния плода у всех беременных при допплерометрии оценивали максимальную систолическую скорость кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) с последующей зональной оценкой ее параметров по методике G. Mari [13]. При выявлении величины скорости выше 1,5 МоМ для данного срока беременности, свидетельствующей о тяжелой степени анемии у плода, проводили кордоцентез для определения уровня гематокрита.

В нашем исследовании степень тяжести ГБП у пациенток с резус-конфликтом мы определяли как проспективно, так и ретроспективно, учитывая данные оценки титра антител, УЗИ и значений МСК СМА плода перед началом внутриутробного лечения. Нами условно были выделены 3 степени тяжести ГБП, которые легли в основу распределения больных по группам. В I группу вошли 4 (4%) пациентки с тяжелым течением ГБП; во II группу включены 74 (74,7%) беременных с очень тяжелым течением заболевания; III группу составила 21 (21,2%) пациентка с отечной формой ГБП.

Показанием к 1-му и 2-му ВПК было снижение содержания гематокрита в пуповинной крови плода ниже гестационной нормы на 15%. Показания к проведению 3-го и последующих ВПК в нашем исследовании основывались на расчете предполагаемой скорости снижения гематокрита в зависимости от срока гестации: в 20–24 недель – 1,6–2,5% в сутки, в 25–27 недель – 1,2–1,5% в сутки, в 28–30 недель – 0,8–1,1% в сутки, в 31–32 недель – 0,6–1,0% в сутки. 3 ВПК получили 40 беременных, 4 ВПК – 28, 5 ВПК – 20, 6 ВПК – 10, 7 ВПК – 1. Всего произведено 399 операций ВПК.

С целью устранения асцита 5 плодам с отечной формой ГБП, кроме повторных гемотрансфузий, выполнен парацентез.

Сразу после родов у 65/95 (68,4%) детей проведено частичное ЗПК с заменой 45–90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем донорской эритроцитной массы 0(I) группы, резус-отрицательной. У 65/95 (68,4%) новорожденных на 1-е сутки жизни с целью выведения из кровотока билирубина и заблокированных антителами эритроцитов, а также повышения уровня гемоглобина проводили ранние ЗПК. У 17/95 (17,9%) детей на 3–5-е сутки жизни с антианемической целью проводилась простая гемотрансфузия.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представляли как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали *t*-test. Данные с распределением, отличным от нормального, представляли как медиану (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Качественные данные представляли как абсолютное значение (*n*) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Так как в исследовании сравнивались зависимые группы, для определения статистической значимости полученных результатов использовались статистические методы для зависимых переменных. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Перед первым ВПК уровень гематокрита в пуповинной крови плода, полученной путем кордоцентеза, варьировал в пределах от 3 до 34,4% (16,9 [7,4]%) и определенным образом сочетался с тяжестью ГБП: этот показатель был выше ($p<0,05$) при тяжелом (15,4–34,4%; 24,6 [7,7]%] и очень тяжелом (5,8–32,9%; 17,5 [7,3]%) течении заболевания, чем при отечной форме ГБП (3–31,2%; 13,1 [6,2]%).

С целью прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при резус-конфликте нами разработана перцентильная шкала показателей гематокрита в зависимости от сроков гестации перед первым ВПК. При уровне гематокрита <25-го перцентиля отмечена антенатальная гибель 3/4 (75%) плодов в сроки 25–27 недель гестации, высокая частота наступления экстремально ранних и ранних преждевременных родов (76,8%). Следовательно, 25-й перцентиль можно рассматривать как пороговый при прогнозировании неблагоприятных исходов у беременных с резус-конфликтом и тяжелыми формами ГБП, перенесших многократные ВПК (рис. 1).

Первая внутриутробная гемотрансфузия проводилась в сроки от 19 до 29 недель (24,8 [2,6] недели). Первое ВПК выполнялось позже ($p<0,05$) плодам с тяжелым (27,4 [0,3] недели) и очень тяжелым (25,0 [2,4] недели) течением заболевания по сравнению с плодами с отечной формой ГБП (23,4 [2,8] недели).

Эффективность многократных внутриутробных гемотрансфузий оценена нами по динамике уровня гематокрита до и после ВПК (рис. 2).

Было установлено, что содержание гематокрита в пуповинной крови у плодов сразу после 1-го ВПК

повышалось в 2,5 раза, после 2-го – в 1,9, после 3-го и 4-го – в 1,7, после 5-го и 6-го – в 1,6, после 7-го – в 1,5 раза ($p<0,001$). После 2-й и последующих гемотрансфузий уровень гематокрита был выше, чем после первого ВПК (42,5 [6,6]%; $p<0,05$). Однако из-за продолжающегося гемолиза эритроцитов перед каждой последующей гемотрансфузией содержание гематокрита в крови у плода вновь снижалось, но не до исходных цифр. При этом перед 3-й и последующими гемотрансфузиями уровень гематокрита был статистически значимо выше, чем перед первым ВПК (16,9 [7,4]%; $p<0,05$), что отражало эффективность внутриутробных переливаний.

Общая выживаемость плодов с тяжелыми формами ГБП после многократных ВПК составила 96%, что было больше, чем в ЦПСиР в более ранние годы (с 1995 по 2006 гг.) – 79,2% [14].

В нашем исследовании антенатально погибли 4 плода (4%). Причиной смерти были: хориоамнионит – у 1 (25 недель гестации; проведено 3 ВПК), острая гипоксия – у 1 (33 недели; 3 ВПК), тяжелое состояние из-за отечной формы ГБП – у 2 (в сроки 26 и 28 недель; 4 ВПК). У 2/4 погибших диагностирована отечная форма ГБП, у 2 – очень тяжелое течение заболевания. Титр антител составил 1:28, 1:4096, 1:4096 и 1:2048. У 4 погибших антенатально плодов уровень гематокрита составил 5,8, 6,4, 9,7 и 28,2%; сроки выполнения первого ВПК: 20, 22, 21 и 27 недель соответственно.

Все 99 пациенток были родоразрешены в сроки от 24 до 36 недель гестации. Всем произведено кесарево сечение. Экстремально ранними (в сроки 22–27 недель) были роды у 3 пациенток (2 плода погибли антенатально, 1 ребенок выжил); ранними (в 28–31 недель) – у 24 (все дети выжили); преждевременными (в 32–36 недель) – у 72 (1 плод погиб антенатально).

Благодаря проведенному внутриутробному лечению нам удалось пролонгировать беременность до сроков 32–36 недель гестации у 72/99 (72,7%) пациенток: у 75% (3/4) – с тяжелым течением ГБП, у 83,8% (62/74) – с очень тяжелым течением и у 33,3% (7/21) – с отечной формой ГБП.

Оценка состояния 95 новорожденных с ГБН по шкале Апгар на 1-й минуте составила 5,2 балла (2; 7), на 5-й минуте – 6,3 (3; 8). Различия в оценке по шкале Апгар между группами и при различных формах ГБН были статистически незначимы ($p>0,05$). В удовлетворительном состоянии (8–10 баллов) родились лишь 15/95 детей (15,8%), в состоянии умеренной асфиксии (4–7 баллов) – 70 (73,7%), в состоянии тяжелой асфиксии (1–3 балла) – 10 детей с отечной формой ГБН (10,5%).

У 4/95 (4,2%) новорожденных диагностировано среднетяжелое течение желтушной формы ГБН, у 72/95 (75,8%) – тяжелое течение желтушной формы ГБН, у 19/95 (20%) – отечная форма ГБП во внутриутробном периоде (у 2 асцит сохранялся). Следовательно, в большинстве наблюдений нами отмечен эффект многократных ВПК. Эффективность внутриутробного лечения при отечной форме ГБП составила 80,9% (17/21).

Рис. 1. Перцентильная шкала значений гематокрита у плодов с тяжелыми формами ГБП перед первым ВПК и перинатальные исходы

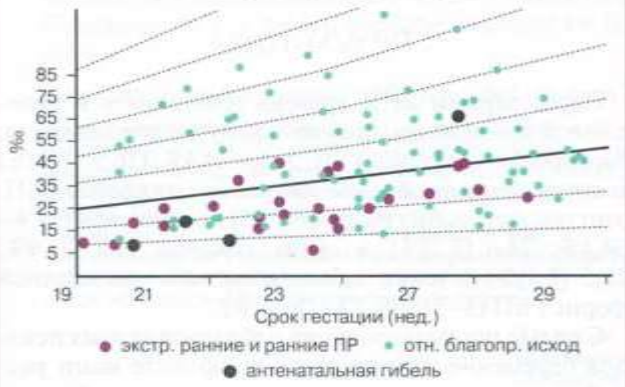
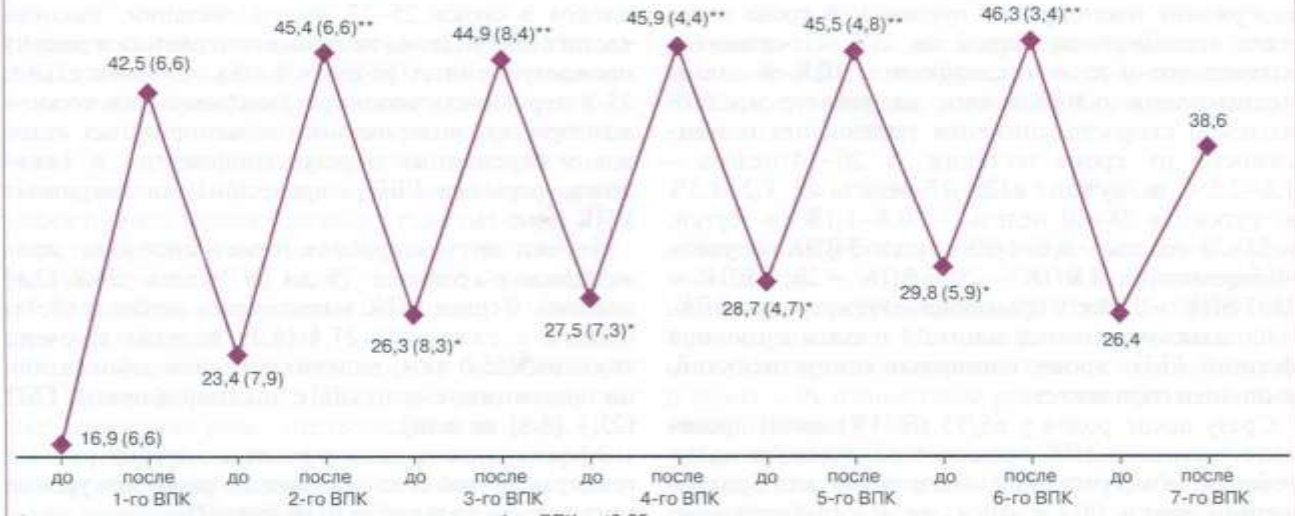


Рис. 2. Динамика изменений уровня гематокрита (%) при многократных ВПК



*статистически значимые различия со значениями до 1-го ВПК; $p<0,05$

**статистически значимые различия со значениями после 1-го ВПК; $p<0,05$

Было установлено, что при очень тяжелом течении заболевания частичные ЗПК проводились в 69,4% наблюдений, ЗПК – в 69,4%, простые гемотрансфузии – в 16,7%, при отечной форме – в 78,9, 78,9 и 26,3% соответственно. ЗПК и гемотрансфузии не проводились при тяжелом течении заболевания.

В последние годы в нашей клинике, благодаря успехам внутриутробного лечения ГБП, частота выполнения частичных ЗПК у новорожденных снизилась до 72,6%, ЗПК – до 68,4%, простых гемотрансфузий – до 17,9% по сравнению с показателями в более ранний период (1995–2006 гг.): 89,8, 98 и 19% соответственно [14]. Кроме того, если в период 1995–2006 гг. у 44% новорожденных частичные ЗПК проводились через 30 и более минут после рождения [14], то сегодня практически у всех частичные ЗПК выполняются в течение 20–30 минут после родов, что предотвращает отрицательное влияние гипоксии на мозг ребенка.

В более ранние годы большинству новорожденных производилось от 2 до 4 ЗПК, а в настоящее время – только 1 переливание. Поздние ЗПК, выполняемые в 1995–2006 гг. у 41,6% новорожденных с тяжелыми формами ГБН, в последние годы, благодаря успехам внутриутробного лечения ГБП, не выполняются.

Считаем важным отметить, что у 11 новорожденных с отечной формой ГБН, матерям которых своевременно начато внутриутробное лечение (в сроки 19–23 недель) и выполнено от 4 до 6 ВПК, по сравнению с 8 детьми с отечной формой ГБН, матерей которых начали лечить позже (в сроки 24–27 недель) и выполнили лишь 3 ВПК, реже проводились частичные ЗПК (72,7 и 87,5%) и ЗПК (72,7 и 87,5%), а также простые гемотрансфузии (18,2 и 37,5%).

Постнатально погибли 2 детей (2,1%) на 5-е и 17-е сутки жизни, перенесшие по поводу отечной формы ГБН 3 ВПК (вместо 4). Выжившие новорожденные с ГБН (n=93) на 4–23-и сутки жизни после стабилизации состояния переведены на второй этап выхаживания в детские больницы.

Обсуждение

Мнения исследователей относительно сроков беременности, при которых возможно проведение первого ВПК, разноречивы, так как работы чаще выполнялись на относительно небольших выборках. В исследованиях ряда авторов отмечена возможность смещения первого ВПК на более ранние сроки – 16–19 недель [15, 16].

Нами не только доказана важность раннего начала внутриутробного лечения тяжелых форм ГБП (с 19-й недели гестации), но и показана целесообразность проведения как минимум 4 ВПК при отечной форме ГБП. Установлено, что при своевременно начатом внутриутробном лечении отечной формы ГБП (в сроки 19–23 недель) и выполнении от 4 до 6 ВПК, по сравнению с более поздним началом лечения (в 24–27 недель) и выполнением лишь 3 ВПК, у новорожденных реже проводились частичные ЗПК (72,7 и 87,5%), ЗПК (72,7 и 87,5%) и простые гемотрансфузии (18,2 и 37,5%).

Оценке эффективности ВПК посвящено большое количество работ, в основном зарубежных авторов [7–9, 17–20]. Нами на большом количестве проведенных ВПК (n=399) оценена их эффективность по уровню гематокрита сразу после гемотрансфузии. При этом максимальный эффект отмечен при проведении первого ВПК, так как содержание гематокрита в крови у плода в результате первой процедуры увеличилось в 2,5 раза. Дальнейшие внутриутробные гемотрансфузии были также эффективными (повышение уровня гематокрита в 1,5–1,9 раза), но без статистически значимых различий между вторым и последующими ВПК.

Как показали данные литературы и наше собственное исследование, многократные ВПК повышают выживаемость плодов с тяжелыми формами заболевания. И если в начале 1990-х гг. выживаемость плодов с ГБП, по данным мировой статистики, составляла 70–75% [21, 22], то к настоящему времени, благодаря усовершенствованию технологий и использованию высокорезонансного ультрасонографического мониторинга плода, этот показатель улучшился и в некоторых исследованиях доходит до 77,5–96% [16, 19, 23–25]. Нами подтверждена мировая тенденция к повышению выживаемости плодов с 79,2% (в 1995–2006 гг.) [14] до 96% (в 2014–2018 гг.).

В нашем исследовании антенатально погибли 4 (4%) плода, что соответствовало данным литературы – 0,8–38,8% [16, 18, 26]. У большинства погибших (75%) перед первой гемотрансфузией был низкий уровень гематокрита, что отмечали и другие клиницисты [27, 28].

Одними из факторов, ухудшающих перинатальные исходы при ГБП, являются вынужденное преждевременное прерывание беременности и индуцирование ранних преждевременных родов [9, 29, 30]. Учитывая актуальность проблемы профилактики преждевременных родов, хотелось бы подчеркнуть, что благодаря проведенному внутриутробному лечению нам удалось пролонгировать беременность до сроков 32–36 недель гестации у 72,7% пациенток с тяжелыми формами ГБП.

Нами доказана целесообразность проведения как минимум 4 внутриутробных гемотрансфузий при отечной форме ГБП, так как это позволяет в 80,9% наблюдений вылечить отечную форму ГБП, а также снизить частоту частичных ЗПК, ЗПК и простых гемотрансфузий.

Заключение

Многократное использование ВПК при тяжелом, очень тяжелом течении заболевания и отечной форме ГБП способствует пролонгированию беременности, улучшению перинатальных исходов, увеличению выживаемости плодов, снижению числа ЗПК в раннем неонатальном периоде. Многократные ВПК не следует считать прорывом в решении проблемы резус-иммунизации. Основой должна оставаться повсеместная профилактика резус-иммунизации за счет введения анти-резус иммуноглобулина.

Литература/References

1. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Коноплянников А.Г., Латышкевич О.А., Сонголова Е.Н.* 50 лет иммунопрофилактике резус-иммунизации: на страже перинатальной заболеваемости и младенческой смертности (исторический экскурс). Акушерство и гинекология. 2018; 12: 177-83. [Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Sichinava L.G., Konoplyannikov A.G., Latyshkevich O.A., Songolova E.N. 50 years of immunization with Rh immunization: on guard of perinatal morbidity and infant mortality (historical excursus). Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 12: 177-83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.177-183.
2. *Zwingerman R., Jain V., Hannon J., Zwingerman N., Clarke G.* Alloimmune red blood cell antibodies: prevalence and pathogenicity in a Canadian perenatal population. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37(9): 784-90. https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30148-1.
3. *Ghesquière L., Garabedian C., Coulon C., Verpillat P., Rakza T., Wibaut B.* et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2018; 47(5): 197-204. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.02.001.
4. *Healsmith S., Savoia H., Kane S.C.* How clinically important are non-D Rh antibodies? Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(7): 877-84. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13555.
5. *Virk M., Papakonstantino K., Cai W., Oh D., Andrews J.* Blood donation during pregnancy due to anti-ku hemolytic disease of the fetus and newborn. Lab. Med. 2019; 50(4): 421-5. https://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmz020.
6. *Шаробаро В.Е.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (лекция). Смоленский медицинский альманах. 2019; 4: 69-78. [Sharobaro V.E. Hemolytic disease of the fetus and newborn (lecture). Smolenskij medicinskij al'manah/Smolensk Medical Almanac. 2019; 4: 69-78. (in Russian)].
7. *Bruno A.M., Rosenbloom J.I., Woolfolk C., Conner S.N., Tuuli M.G., Macones G.A.* Neonatal outcomes after percutaneous umbilical cord blood sampling†. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019 Mar 25: 1-6. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1593960.
8. *Bekdache G.N., Mylopoulos M., Kulasegaram K.M., Windrim R.* Pedagogical strategies in teaching invasive prenatal procedures: a scoping review protocol. BMJ Open. 2019; 9(5): e024629. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024629.
9. *Gudlaugsson B., Hjartardottir H., Svansdottir G., Gudmundsdottir G., Kjartansson S., Jonsson T.* et al. Rhesus D alloimmunization in pregnancy from 1996 to 2015 in Iceland: a nation-wide population study prior to routine antenatal anti-D prophylaxis. Transfusion. 2020; 60(1): 175-83. https://dx.doi.org/10.1111/trf.15635.
10. *Керимова Э.А., Путилова Н.В., Чистякова Г.Н., Пестряева Л.А., Устьянцева Н.Ю.* Клинико-иммунологическое обоснование внутриутробных гемотрансфузий при гемолитической болезни плода по системе резус. Акушерство и гинекология. 2016; 12: 24-7. [Kerimova E.A. Putilova N.V., Chistyakova G.N., Pestryaeva L.A., Ustyantseva N.Yu. Clinical and immunological substantiation of intrauterine blood transfusions with hemolytic disease of the fetus according to the rhesus system. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; 12: 24-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.24-7.
11. *Макогон А.В., Андрюшина И.В.* Гемолитическая болезнь плода: мониторинг, лечение плода и родоразрешение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(3): 45-52. [Makogon A.V., Andryushina I.V. Hemolytic disease of the fetus: monitoring, treatment of the fetus and delivery. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii/Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2018; 17(3): 45-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-45-52.
12. *Туриченко О.В., Корчагина Е.Е., Лапин А.А.* Анализ диагностики и лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(4): 102-5. [Turichenko O.V., Korchagin E.E., Lapin A.A. Analysis of diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik / Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018; 25(4): 102-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-102-105.
13. *Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L., Rahman F., Zimmerman R., Moise K.J. Jr.* et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N. Engl. J. Med. 2000; 342(1): 9-14. https://dx.doi.org/10.1056/NEJM200001063420102.
14. *Савельева Г.М., Коноплянников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 144с. [Savelyeva G.M., Konoplyannikov A.G., Kurtser M.A., Panina O.B. Hemolytic disease of the fetus and newborn: a guide. M: GEOTAR-Media; 2013. 144 p. (in Russian)].
15. *Al-Riyami A.Z., Al-Salmani M., Al-Hashami S.N., Al-Mahrooqi S., Al-Marhoobi A., Al-Hinai S.* et al. Intrauterine fetal blood transfusion: descriptive study of the first four years' experience in Oman. Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2018; 18(1): e34-42. https://dx.doi.org/10.18295/squmj.2018.18.01.006.
16. *Potdar O., Narkhede H.R., Satoskar P.R.* Perinatal outcome after intrauterine transfusion in Rh isoimmunized mothers. J. Obstet. Gynaecol. India. 2019; 69(2): 123-8. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-018-1108-6.
17. *Donepudi R.V., Moise K.J. Jr.* Intrauterine transfusion complicated by umbilical artery thrombosis. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2019; 2019: 5952326. https://dx.doi.org/10.1155/2019/5952326.
18. *Sánchez-Durán M.Á., Higueras M.T., Halajdian-Madrid C., Avilés García M., Bernabeu-García A., Maiz N.* et al. Management and outcome of pregnancies in women with red cell isoimmunization: a 15-year observational study from a tertiary care university hospital. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 356. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2525-y.
19. *Şavkli A.Ö., Çetin B.A., Acar Z., Özköse Z., Behram M., Çaypinar S.S.* et al. Perinatal outcomes of intrauterine transfusion for foetal anaemia due to red blood cell alloimmunisation. J. Obstet. Gynaecol. 2020; 40(5): 649-53. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1647521.
20. *Yüksel İ.T., Acar D., Turhan U., Çetİn B.A., Köroğlu N., Şenol G.* et al. Assessment of fetal right ventricular myocardial performance index changes following intrauterine transfusion. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(18): 3046-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1677595.
21. *Rodeck C.H., Nicolaides K.H., Warsof S.L., Fysh W.J., Gamsu H.R., Kemp J.R.* The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 150(6): 769-74.
22. *Ney J.A., Socol M.L., Dooley S.L., MacGregor S.N., Silver R.K., Millard D.D.* Perinatal outcome following intravascular transfusion in severely isoimmunized fetuses. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1991; 35(1): 41-6.
23. *Garabedian C., Philippe M., Vaast P., Wibaut B., Salleron J., Delsalle A.* et al. Is intrauterine exchange transfusion a safe procedure for management of fetal anaemia? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 179: 83-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.008.
24. *Ducellier-Azzola G., Pontvianne M., Weingertner A.S., Kohler M., Viville B., Weil M., Sananès N.* Devenir obstétrical après transfusion in utero pour allo-immunisation fœto-maternelle [Outcome of in utero transfusion in case of fœtomaternal red blood cell incompatibility]. Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. 2018; 46(1): 14-9. French. https://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2017.11.007.
25. *Melekoglu R., Celik E., Kural H.* Sonographic demonstration of intracranial hemorrhage in a fetus with hydrops fetalis due to Rh alloimmunization after intrauterine intravascular transfusion: A case report and review of the literature. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2018; 2018: 8412139. https://dx.doi.org/10.1155/2018/8412139.
26. *Zwiers C., Oepkes D., Lopriore E., Klumper F.J., de Haas M., van Kamp I.L.* The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization. Prenat. Diagn. 2018; 38(12): 943-50. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5355.
27. *Lindenburg I.T.M., van Kamp I.L., Oepkes D.* Intrauterine blood transfusion: current indications and associate risks. Fetal Diagn. Ther. 2014; 36(4): 263-71. https://dx.doi.org/10.1159/000362812.

28. *Deka D., Dadhwal V., Sharma A.K., Shende U., Agarwal S., Agarwal R.* Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293(5): 967-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3915-7.
29. *Бойко Н.В., Модель Г.Ю., Алехина В.И.* Особенности адаптации новорожденных, перенесших внутриутробные гемотрансфузии. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(3): 34-9. [Boyko N.V., Model G.Yu., Alekhina V.I. Features of adaptation of newborns who have had intrauterine blood transfusions. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik/Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018; 25(3): 34-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-34-39.
30. *Сайфуллина Д.Н., Петрова Ж.В., Геворкян Д.В., Воропаев И.В., Савилова Т.В., Сенникова Ж.В., Степанов С.Ю., Дёмина Л.М.* Ранний неонатальный период у новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Оренбургский медицинский вестник. 2018; 6(4): 37-9. [Saifullina D.N., Petrova Zh.V., Gevorkyan D.V., Voropaev I.V., Savilova T.V. et al. Early neonatal period in newborns with hemolytic disease who have undergone intrauterine intravascular blood transfusion. Orenburgskij medicinskij vestnik/Orenburg medical bulletin. 2018; 4(24): 37-9. (in Russian)].

Поступила 03.12.2021
Принята в печать 15.12.2021
Received 03.12.2021
Accepted 15.12.2021

Сведения об авторах:
Савельева Галина Михайловна, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)718-34-72, gms@cfp.ru, https://orcid.org/0000-0001-8735-1281, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Коноплянников Александр Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(499)723-04-20, npo.med@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9923-8833, 117997, Россия. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Караганова Елена Ярославна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)684-95-05, karaganova22@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3199-4867, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Смирнова Александра Александровна, заведующая консультативно-диагностическим отделением, Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ, +7(916)189-40-72, salexandra2006_0@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8852-1980, 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А.
Астраханцева Мария Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)718-34-72, agpf.gms@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1482-6279, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Мартынова Наталья Геннадьевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, martynovanatalia96@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 51.
Латышкевич Олег Александрович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Главный врач, Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ, 117209, Россия, Москва, Севастопольский пр-т, д. 24А, +7(495)718-20-70, latishkevich@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3467-4236

Authors' information:
Galina M. Savelyeva, Dr. Med. Sci., Academician of the RAS, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)718-34-72, gms@cfp.ru, https://orcid.org/0000-0001-8735-1281, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Alexander G. Konoplyannikov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(499)723-04-20, npo.med@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9923-8833, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Elena Ya. Karaganova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(916)684-95-05, karaganova22@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3199-4867, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Aleksandra A. Smirnova, MD, Head of the Consulting and Diagnostic Department, Centre for Family Planning and Reproduction, Moscow Healthcare Department, +7(916)189-40-72, salexandra2006_0@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8852-1980, 117209, Russia, Moscow, Sevastopolsky Ave., 24A.
Maria M. Astrakhantseva, MD, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)718-34-72, agpf. gms@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1482-6279, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Natalia G. Martynova, Clinical Resident at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, martynovanatalia96@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, GSP-1, Leninskie gory, 1, p. 51.
Oleg A. Latyshkevich, MD, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1; Chief physician, Centre for Family Planning and Reproduction, Moscow Healthcare Department, 117209, Russia, Moscow, Sevastopolsky Ave., 24A, +7(495)718-20-70, latishkevich@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3467-4236

С.В. ЮРЕНЕВА, В.И. КОМЕДИНА, С.Ю. КУЗНЕЦОВ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

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

Цель: *Оценить диагностическую эффективность индекса массы тела (ИМТ) для выявления избытка жировой ткани (ЖТ), сравнить диагностическую значимость антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения у женщин в период менопаузального перехода (МП).*

Материалы и методы: *В исследовании участвовали 125 женщин (средний возраст 47,0 (2,7) года) без ожирения (ИМТ<30 кг/м²) в период МП. Выполнена оценка гормонально-метаболического профиля, композиционного состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), антропометрических параметров.*

Результаты: *35% женщин с нормальным ИМТ и окружностью талии (ОТ) <80 см имели избыток ЖТ, ассоциированный с большей распространенностью дислипидемии и инсулинорезистентности в 2 раза. ИМТ≥25 кг/м² для определения избытка ЖТ имеет чувствительность 59,6%, специфичность 93,7%, прогностическую ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результата 94,4 и 56,6% соответственно. В ходе ROC-анализа определено оптимальное пороговое значение ИМТ>22,5 кг/м² с чувствительностью 92,9%, специфичностью 68,7%, ПЦПР 84,1%, ПЦОР 84,6%. По результатам ROC-анализа все исследованные антропометрические индексы обладали диагностической значимостью (p<0,001) для выявления висцерального ожирения, ОТ имела наибольшую AUC 0,950 [95% ДИ 0,875–0,987].*

Заключение: *У женщин в период МП целесообразно использовать более точные методы оценки ожирения, такие как ДЭРА. ИМТ≥25 кг/м² недостаточно информативен для выявления избытка ЖТ у женщин в период МП. Оптимальным пороговым значением, позволяющим более эффективно выявить женщин с избытком ЖТ в период МП, является ИМТ>22,5 кг/м². Среди антропометрических показателей ОТ имеет наибольшую диагностическую ценность для определения висцерального ожирения.*

Ключевые слова: *менопаузальный переход, ИМТ, ДЭРА, антропометрические показатели, висцеральное ожирение, избыток жировой ткани.*

Вклад авторов: Комедина В.И., Юренева С.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Комедина В.И., Юренева С.В., Кузнецов С.Ю. – сбор и обработка материала; Комедина В.И. – статистическая обработка данных; Юренева С.В., Кузнецов С.Ю. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП» им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.
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: Юренева С.В., Комедина В.И., Кузнецов С.Ю. Диагностические возможности антропометрических показателей для оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 72-79
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.72-79

S.V. YURENEVA, V.I. KOMEDINA, S.YU. KUZNETSOV

DIAGNOSTIC VALUE OF ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF OBESITY IN WOMEN DURING THE MENOPAUSE TRANSITION

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

Objective: *To investigate the diagnostic performance of body mass index (BMI) to identify excess adipose tissue (AT) and compare the diagnostic value of anthropometric characteristics in detecting visceral obesity in women during the menopause transition (MT).*

Materials and methods: *A total of 125 women (mean age 47.0 (2.7) years) undergoing the MT without obesity (BMI<30 kg/m²) participated in the study. Clinical evaluation included hormonal and metabolic profile, body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), and anthropometric measurements.*

Results: *35% of women with normal BMI and waist circumference (WC) <80 cm had excess AT associated with twice higher prevalence of dyslipidemia and insulin resistance. BMI≥25 kg/m² had a sensitivity of 59.6%, a*

specificity of 93.7%, and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of 94.4 and 56.6% in detecting excess AT. The ROC analysis determined an optimal threshold of BMI>22.5 kg/m² with a sensitivity of 92.9%, specificity of 68.7%, PPV 84.1%, and NPV 84.6%. ROC analysis of all anthropometric indices showed diagnostic significance (p<0.001) for detecting visceral obesity; WC had the highest AUC of 0.950 [95% CI 0.875-0.987].
Conclusion: *In women undergoing the MT, it is reasonable to use more accurate methods of assessing obesity, such as the DEXA. A BMI≥25 kg/m² is not sufficiently informative to detect excess AT in women during MT. The optimal threshold for identifying women with excessive AT during MT is BMI>22.5 kg/m². Among anthropometric indices, WC has the highest diagnostic accuracy for detecting visceral obesity.*

Keywords: *menopause transition, BMI, DEXA, anthropometric indices, visceral obesity, excess adipose tissue.*

Authors' contributions: Komedina V.I., Yureneva S.V. – conception and design of the study, drafting of the manuscript; Komedina V.I., Yureneva S.V., Kuznetsov S.Yu. – data collection and analysis; Komedina V.I. – statistical analysis; Yureneva S.V., 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.
Ethical approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Yureneva S.V., Komedina V.I., Kuznetsov S.Yu. Diagnostic value of anthropometric characteristics of obesity in women during the menopause transition. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 72-79 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.72-79

Результаты масштабных проспективных научных исследований, проведенных за последние 20 лет, свидетельствуют о том, что период менопаузального перехода (МП), независимо от хронологического старения, ассоциирован с изменением гормонального и липидного профиля, трансформацией композиционного состава тела, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, злокачественных новообразований [1–3]. По данным исследования SWAN с 18-летним периодом наблюдения от пре- до постменопаузы, именно на этапе менопаузального перехода, за 2 года до наступления менопаузы, происходит ускоренное накопление жировой (450 г в год) и снижение мышечной (60 г в год) массы, продолжающееся до 2 лет постменопаузы [4]. Кроме того, отмечается изменение характера распределения жировой ткани с преимущественным накоплением висцерального жира. В течение МП содержание висцеральной жировой ткани увеличивается с 5–8% общей жировой ткани в пременопаузе до 15–20% в постменопаузе [5, 6]. Жировые депо разной локализации ассоциированы с различными рисками патологических процессов, связанных с ожирением. Именно висцеральное ожирение имеет наиболее неблагоприятные последствия [7].

Самым распространенным в клинической практике критерием оценки нормальной, избыточной массы тела и ожирения является индекс массы тела (ИМТ), однако он не лишен недостатков. ИМТ дает представление об общей массе тела, но не отражает реальное количество жировой и мышечной ткани, а также не учитывает их распределение. Для более точной оценки ожирения большинством научных сообществ рекомендуется наряду с ИМТ определять окружность талии (ОТ) или отношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), позволяющие судить о характере распределения жировой ткани. ОТ≥80 см (согласно рекомендациям Международной федерации диабета, IDF), ОТ/ОБ>0,85 (согласно рекомендациям ВОЗ) являются критериями висцерального ожирения у женщин. На результат измерения ОТ и ОТ/ОБ оказывает влияние не только объем висцеральной, но и подкожной жировой ткани, что может негативно отразиться на точности используемого метода, особенно в условиях трансформации композиционного состава тела у женщин в период менопаузального перехода. В связи с этим продолжаются поиски наилучшего антропометрического показателя висцерального ожирения [8–10].

Ключевой стратегией в период менопаузального перехода является ранняя диагностика факторов риска кардиометаболических заболеваний, важнейшими из которых являются избыточная масса тела и ожирение. В связи с этим вопрос диагностической эффективности антропометрических методов оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода представляется крайне актуальным.

Цель данного исследования: оценить диагностическую эффективность ИМТ для выявления избытка жировой ткани, сравнить диагностическую значимость антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения у женщин в период МП.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое одномоментное исследование с участием 125 женщин в возрасте от 42 до 52 лет в период МП (стадиия -2, -1 по STRAW+10, Stages of Reproductive Aging Workshop, клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы, 2011 г.) с нормальной или избыточной массой тела (ИМТ 18,5–29,9 кг/м²), обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями невключения являлись: тяжелые соматические и системные аутоиммунные заболевания; терапия препаратами, содержащими половые гормоны, менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; использование препаратов, влияющих на углеводный и липидный обмен; синдром поликистозных яичников в анамнезе.

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Антропометрические измерения проводились участникам в легкой свободной одежде, без обуви. ИМТ рассчитывался по формуле: вес (кг)/рост (м)^2. Избыточную массу тела определяли при значении ИМТ⩾25 кг/м^2, согласно классификации ВОЗ. ОТ измеряли в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости в конце нормального выдоха. ОБ измеряли в самой широкой части ягодиц. На основании полученных данных математически были рассчитаны: отношение ОТ/рост, ОТ/рост0,5, ОТ/ОБ [10]. Окружность шеи (ОШ) измеряли по ориентирам на передней поверхности шеи – нижний край щитовидного хряща, на задней – верхний край VII шейного позвонка [11].

Для оценки композиционного состава тела пациенткам была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) на аппарате Lunar model 8743; GE Medical Systems (Madison, WI USA). В результате исследования были получены данные: процентное содержание общей жировой и мышечной ткани; соотношение процентного содержания жировой ткани в андроидной и гиноидной областях (соотношение А/Г); масса висцеральной жировой ткани (с помощью программы CoreScan) [12]. Процентное содержание общей жировой ткани >35% оценивали как избыток жировой ткани [13]. Соотношение А/Г>0,85 свидетельствовало об андроидном типе распределения жировой ткани [14, 15].

Измерение артериального давления проводили с помощью автоматического тонометра (Omron M2 Basic, Japan) и определяли как среднее значение двух измерений.

Образцы крови пациенток были взяты натощак после 8–12-часового голодания. Для оценки уровня половых гормонов забор крови проводился на 2–4-й день менструального цикла. Определение уровней половых гормонов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, общего тестостерона) и инсулина в сыворотке крови выполнялось электрохемилюминесцентным методом. Определение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), проводили иммунохемилюминесцентным методом. Индекс свободного тестостерона рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{Уровень тестостерона}}{\text{Уровень ГСП}} \times 100.$$

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Mediagnost, Германия), С-реактивного белка высокочувствительным методом (Biomerica, Германия).

Биохимические исследования производили фотометрическими и турбидиметрическими методами. Определялись уровни холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеина А1, аполипопротеина В, глюкозы, гликированного гемоглобина, мочевой кислоты. Расчет коэффициента атерогенности производили по формуле: (общий ХС – ЛПВП)/ЛПВП. Для оценки чувствительности к инсулину проводили расчет индекса инсулинорезистентности HOMA по формуле: уровень глюкозы (ммоль/л) × уровень инсулина (мкЕД/мл)/22,5, значение индекса HOMA ⩾2,7 являлось критерием инсулинорезистентности [16].

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием программных пакетов Statistica 13.5.0 и MedCalc, version 20. Для всех количественных показателей была проведена оценка соответствия 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 (Q1;Q3), где Me – медиана, (Q1;Q3) – интерквартильный размах, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Для качественных и порядковых показателей были рассчитаны частоты (%). Для нахождения различий между двумя группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали *t*-критерий Стъюдента для двух независимых выборок, в случае ненормального распределения применяли непараметрический метод *U*-критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Для сравнения бинарных признаков между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовался точный критерий Фишера для небольших выборок. Для оценки диагностической эффективности ИМТ для выявления избытка жировой ткани, определяемого при содержании общей жировой ткани >35%, были рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), процент правильно классифицированных случаев по формулам на основании данных пациентов, включенных в исследование, а также площадь под ROC-кривой (AUC).

Чувствительность определялась по формуле:

ИП/(ИП + ЛО) × 100%, где ИП – число истинно положительных результатов, ЛО – число ложноотрицательных результатов.

Специфичность определялась по формуле:

ИО/(ИО + ЛП) × 100%, где ИО – число истинно отрицательных результатов, ЛП – число ложноположительных результатов.

ПЦПР и ПЦОР определялись по формулам:
ИП/(ИП + ЛП) ×100%;
ИО/(ИО + ЛО) × 100%.

Процент правильно классифицированных случаев вычислялся по формуле:

(ИП + ИО)/(ИП + ИО + ЛП + ЛО) × 100%. Для определения оптимального порогового значения ИМТ для выявления избытка жировой ткани, его чувствительности и специфичности, ПЦПР, ПЦОР, а также для определения диагностической ценности антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения проводился ROC-анализ. Ввиду отсутствия известного порогового значения для диагностики висцерального ожирения у женщин в период МП, на основании данных ДЭРА обследованных женщин были определены квартильные значения массы висцеральной жировой ткани, значение верхнего квартиля было принято пороговым для выявления висцерального ожирения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Средний возраст участников составил 47,0 (2,2) года, ИМТ 24,5 (3,1) кг/м². Содержание общей жировой ткани по данным ДЭРА соответствовало

Таблица 1. Значения основных клинико-гормональных характеристик, параметров композиционного состава тела и распространенность метаболических нарушений среди пациенток с нормальным ИМТ и ОТ<80 см без «скрытого» ожирения и со «скрытым» ожирением

Показатели / Группы	С нормальным ИМТ, ОТ<80 см, без «скрытого» ожирения (*n*=41)	С нормальным ИМТ, ОТ<80 см, со «скрытым» ожирением (*n*=22)	*p*-уровень
Возраст, лет	46,4 (2,5)	46,1 (3,3)	0,609
Курение**	8/41 (19,5%)	6/22 (27,2%)	0,557
ФСГ, мМЕд/мл	20,6 (14,5;44,6)	18,1 (11,1;48,4)	0,922
Эстрадиол, пмоль/л	84,2 (38,0;212,0)	136,0 (28,2;262,9)	0,784
ГСПГ, нмоль/л	89,8 (20,2)	56,1(10,2)	**0,002**
Тестостерон общий, нмоль/л	0,83 (0,60;1,34)	1,05 (0,84;1,49)	0,398
Индекс свободного тестостерона, %	1,07 (0,84;2,5)	1,55 (1,05;2,15)	0,824
ИМТ, кг/м²	21,5 (1,7)	23,0 (0,9)	**0,001**
ОТ, см	74,1 (3,2)	76,5 (1,9)	**0,023**
Содержание общей жировой ткани, %	30,3 (3,7)	37,7 (2,0)	**<0,001**
Масса висцеральной жировой ткани, г	262 (128,5;381,7)	494 (304,7;549,0)	**0,002**
Соотношение А/Г	0,74 (0,16)	0,87 (0,10)	**0,005**
Содержание мышечной ткани, %	67,1 (3,2)	60,9 (2,3)	**0,000**
Дислипидемия, %**	17 (41,5%)	16 (73%)	**0,023**
Артериальная гипертензия, %**	5 (14%)	5 (25%)	0,255
Инсулинорезистентность, %**	0	2 (10,5%)	**0,047**
Общий холестерин, ммоль/л	5,43 (1,0)	5,58 (0,86)	0,623
Триглицериды, ммоль/л	0,81 (0,23)	1,02 (0,37)	0,055
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,86 (0,45)	1,69 (0,39)	0,243
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,24 (0,94)	3,60 (0,90)	0,243
Аполипопротеин-А1, г/л	1,91 (0,36)	1,76 (0,48)	0,461
Аполипопротеин-В, г/л	1,00 (0,22)	1,04 (0,25)	0,697
Глюкоза, ммоль/л	4,95 (0,39)	5,09 (0,35)	0,255
Инсулин, ммоль/л	5,05 (3,31)	7,73 (4,20)	**0,010**
Индекс HOMA	1,06 (0,39)	1,81 (0,68)	**0,002**
Гликированный гемоглобин, %	5,1 (0,13)	5,0 (0,31)	0,477
Мочевая кислота, мкмоль/л	224,8 (56,6)	250,6 (64,7)	0,211
С-реактивный белок высокочувствительный, мг/л	0,69 (0,17;1,05)	0,68 (0,23;1,46)	0,644
Лептин, нг/мл	8,2 (6,2;11,6)	11,7 (10,3; 5,0)	**0,012**
Адипонектин, мкг/мл	11,6 (9,3;16,0)	9,6 (5,5;13,0)	0,273
Соотношение лептин/адипонектин, нг/мкг	0,63 (0,39;1,30)	1,65(1,07;2,46)	**0,017**

** Точный критерий Фишера (односторонний тест).

36,2 (5,4)%, масса висцеральной жировой ткани – 494 (301; 682) г, содержание мышечной ткани – 61,8 (4,9)% в композиционном составе тела. Избыток жировой ткани по данным ИМТ был выявлен у 50/125 (40%) женщин, а по результатам ДЭРА он обнаруживался в 1,5 раза чаще и был диагностирован у 80/125 (64%) женщин. У 31/75 (41,3%) пациенток с нормальным ИМТ и 22/63 (35%) женщин с нормальным ИМТ и ОТ<80 см было выявлено «скрытое» ожирение на основании содержания жировой ткани >35% по данным ДЭРА. Затем был проведен анализ показателей композиционного состава тела и метаболического профиля пациенток без «скрытого» ожирения и имеющих «скрытое» ожирение (табл. 1).

Согласно данным таблицы 1, женщины со «скрытым» ожирением и без ожирения имели средние значения ИМТ 23,0 (0,9) и 21,5 (1,7) кг/м², при этом группы значимо различались по содержанию общей жировой ткани по данным ДЭРА – 37,7 (2,0) и 30,3 (3,7)% соответственно. Женщины со «скрытым» ожирением имели практически в 2 раза большую массу висцеральной жировой ткани, распределение жировой ткани по андроидному типу и более низкое содержание мышечной ткани. У женщин со «скрытым» ожирением почти в 2 раза чаще встречались дислипидемия и инсулинорезистентность, а также выявлялся в 1,5 раза более высокий уровень лептина и в 2,5 раза выше соотношение лептин/адипонектин, чем у женщин без ожирения.

Учитывая, что треть женщин с нормальным ИМТ и ОТ<80 см имели «скрытое» ожирение, ассоциированное с более высокой частотой метаболических нарушений, следующими шагами были оценка диагностической эффективности критерия ИМТ⩾25 кг/м² и определение с помощью ROC-анализа оптимального порогового значения ИМТ для выявления избытка жировой ткани (>35%) у женщин в период менопаузального перехода (табл. 2, рисунок).

Согласно данным таблицы 2, значение ИМТ⩾25 кг/м² имеет невысокую чувствительность – 59,6% и ПЦОР – 56,6% для определения избытка жировой ткани (>35%) у женщин в период МП. Пороговое значение ИМТ>22,5 кг/м² обладает более высокой чувствительностью – 92,9% и ПЦОР – 84,6%, при его использовании

Рисунок. График ROC-кривой полученной модели для выявления избытка жировой ткани у женщин в период менопаузального перехода на основании ИМТ >22,5 кг/м²

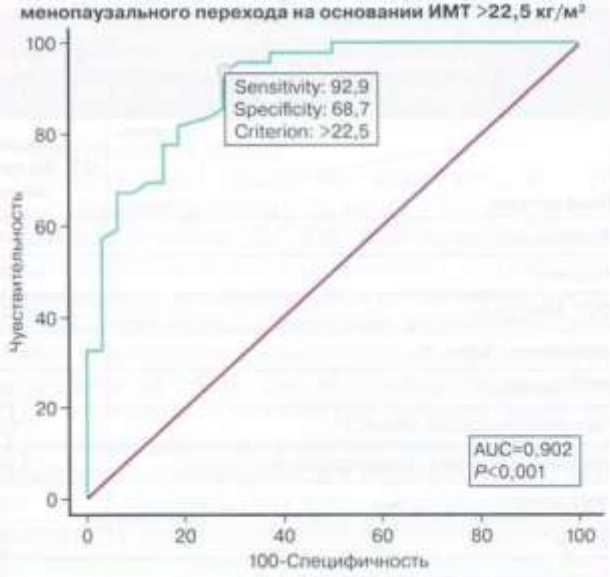


Таблица 2. Диагностическая эффективность критерия ИМТ⩾25 кг/м² и ИМТ >22,5 кг/м² для выявления избытка жировой ткани (>35%) у женщин в период менопаузального перехода

Параметры	ИМТ⩾25 кг/м²	ИМТ>22,5 кг/м²
Чувствительность (95% ДИ*)	59,6% (45,8–72,4)	92,9% (83,1–98,7)
Специфичность (95% ДИ)	93,7% (79,2–99,2)	68,7% (50,0–83,9)
ПЦПР (95% ДИ)	94,4% (81,4–98,5)	84,1% (74,5–89,9)
ПЦОР (95% ДИ)	56,6% (48,4–64,4)	84,6% (73,5–90,4)
Процент правильно классифицированных случаев	73%	85,8%
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,755	0,902

* 95% ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа для определения диагностической ценности антропометрических показателей для выявления висцерального ожирения

Показатель	AUC	95% ДИ	p-уровень
ИМТ, кг/м²	0,871	0,775–0,937	<0,001
ОТ, см	0,950	0,875–0,987	<0,001
ОТ/рост	0,899	0,808–0,956	<0,001
ОТ/рост0,5	0,886	0,792–0,947	<0,001
ОТ/ОБ	0,746	0,633–0,839	<0,001
ОШ, см	0,807	0,701–0,889	<0,001

доля корректно классифицированных пациентов увеличилась до 85,8% по сравнению с 73% для ИМТ⩾25 кг/м².

Оценку диагностической ценности антропометрических индексов (ИМТ, ОТ, ОТ/рост, ОТ/рост0,5, ОТ/ОБ, ОШ) для выявления висцерального ожирения у женщин в период менопаузального перехода проводили на основании результатов ROC-анализа и сравнения площади под ROC-кривой (AUC) (табл. 3). Критерием висцерального ожирения была масса висцеральной жировой ткани >682 г (значение верхнего квартиля массы висцеральной жировой ткани обследованных женщин).

Согласно данным таблицы 3, все исследуемые антропометрические показатели обладали диагностической ценностью для выявления висцерального ожирения (p<0,001). ОТ имела наибольшую площадь под ROC-кривой: AUC=0,950 [95% ДИ 0,875–0,987], индекс ОТ/рост – AUC=0,899 [95% ДИ 0,808–0,956], а ОТ/ОБ имело наименьшую AUC=0,746 [95% ДИ 0,633–0,839].

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что треть (35%) женщин в период МП имеют избыток жировой ткани при нормальном ИМТ и ОТ<80 см, так называемое «скрытое» ожирение. Особенности композиционного состава тела у женщин со «скрытым» ожирением, такие как андроидный тип распределения жировой ткани, увеличение массы висцерального жира и более низкое содержание мышечной ткани, характеризуют метаболически неблагоприятный фенотип при нормальном ИМТ. При оценке метаболических параметров было обнаружено, что у женщин со «скрытым» ожирением в 2 раза выше распространенность дислипидемии – 41,5% против 73% и инсулинорезистентности – 0 против 10,5%, а также более высокий уровень лептина и соотношение лептин/адипонектин. Лептин и адипонектин являются адипокинами, секретируемыми жировой тканью, и оказывают противоположное влияние на секрецию инсулина, противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Согласно данным научных публикаций, высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина являются независимыми предикторами повышенного риска развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а соотношение лептин/адипонектин обладает большей прогностической ценностью в отношении метаболических нарушений, чем каждый из адипокинов в отдельности [17, 18]. Наблюдаемое увеличение частоты метаболических нарушений у пациенток со «скрытым» ожирением свидетельствует о необходимости рассматривать его как фактор риска кардиометаболических заболеваний и использовать наиболее точные методы для раннего выявления ожирения у женщин в период МП.

В ходе исследования была продемонстрирована низкая диагностическая эффективность ИМТ⩾25 кг/м² для выявления избытка жировой ткани у женщин в период МП, обусловленная низкой чувствительностью – 59,6%. Это означает, что среди женщин, имеющих избыток жировой ткани, только 59,6% будут классифицированы верно, а остальные 40,4% будут иметь ложноотрицательный результат, то есть будут определены как не имеющие избыток жировой ткани. При этом пороговое значение ИМТ⩾25 кг/м² имеет высокую специфичность – 93,7%, означающую, что среди женщин, не имеющих избыток жировой ткани, 93,7% будут классифицированы верно, а остальные 6,3% будут иметь ложноположительный результат, то есть они будут определены как имеющие избыток жировой ткани. ИМТ⩾25 кг/м² обладает низкой ПЦОР – 56,6%, отражающей вероятность отсутствия избытка жировой ткани у женщин с нормальным ИМТ<25 кг/м². Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, демонстрирующими низкую диагностическую эффективность ИМТ у женщин старшего возраста [19, 20].

В ходе проведенного ROC-анализа было определено оптимальное пороговое значение ИМТ – >22,5 кг/м² с чувствительностью 92,9%, специфичностью 68,7%, ПЦПР 84,1%, ПЦОР 84,6%. Снижение порогового значения ИМТ привело к увеличению чувствительности, что позволило выявить больше женщин, имеющих избыток жировой ткани; но при этом специфичность стала ниже, что влечет за собой большее количество ложноположительных результатов. Учитывая кардиометаболические риски, ассоциированные с ожирением, более обоснованным является эффективное выявление пациентов, имеющих избыток жировой ткани, даже при вероятности увеличения количества ложноположительных результатов.

Для диагностики избыточной массы тела у женщин монголоидной расы используется критерий ИМТ⩾23 кг/м² [21]. В Российской Федерации – около 9% населения, относящего к различным типам монголоидной расы и к смешанным формам между монголоидной и европеоидной расой [22]. Можно предположить, что, возможно, данный фактор оказал влияние на полученные результаты. В исследованиях, проведенных среди женщин в постменопаузе, оптимальными значениями ИМТ для выявления ожирения были от 24,9 до 27,05 кг/м² [19, 20]. Наши результаты подтверждают необходимость дифференцированной классификации ИМТ для конкретных популяций женщин.

По данным проведенного исследования, для выявления висцерального ожирения у женщин с нормальной и избыточной массой тела (ИМТ <30 кг/см²) в период менопаузального перехода наибольшую диагностическую ценность имел показатель ОТ. Менее точным антропометрическим показателем оказалось отношение ОТ/рост, а наименьшей точностью обладал индекс ОТ/ОБ. Результаты научных публикаций, посвященных изучению диагностических возможностей антропометрических индексов для выявления висцерального ожирения у женщин, разнятся в зависимости от влияния различных факторов, таких как возраст, ИМТ, расовая принадлежность [9, 10, 23, 24].

Индекс ОТ/рост, по данным ряда исследований, имеет высокую диагностическую эффективность для определения висцерального ожирения; кроме того, результаты метаанализа с участием более 300 000 человек в нескольких этнических группах продемонстрировали превосходство индекса ОТ/рост над ОТ и ИМТ для выявления факторов риска кардиометаболических заболеваний [25].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин в период МП вследствие трансформации композиционного состава тела развивается «скрытое» ожирение при нормальном ИМТ и ОТ<80 см, которое ассоциировано с увеличением частоты метаболических нарушений. ИМТ имел низкую диагностическую эффективность для выявления избытка жировой ткани у женщин в период МП. У данной группы пациентов целесообразно использовать более точные методы оценки состава тела, в частности ДЭРА, позволяющие не «пропустить» ожирение и своевременно предпринять меры, направленные на профилактику кардиометаболических заболеваний. Так как данный метод не является широкодоступным, в ходе исследования было определено оптимальное пороговое значение ИМТ>22,5 кг/м^2, которое позволяет более эффективно выявлять женщин с избытком жировой ткани в период МП. ОТ – показатель, рекомендуемый для определения висцерального ожирения большинством научных сообществ, имеет высокую диагностическую ценность у женщин в период МП.

Литература/References

1. *Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D.* et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018; 117: 6-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
2. *El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D.* et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020: 506-32. https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912.
3. *Kase N.G., Gretz Friedman E., Brodman M., Kang C., Gallagher E.J., LeRoith D.* The midlife transition and the risk of cardiovascular disease and cancer Part I: magnitude and mechanisms. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2020; 223: 820-33. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.051.
4. *Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M.H., Han W., Karvonen-Gutierrez C., Ruppert K.* et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight. 2019; 4. https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.124865.
5. *Karvonen-Gutierrez C., Kim C.* Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. Healthcare. 2016; 4: 42. https://dx.doi.org/10.3390/healthcare4030042.
6. *Юренева С.В., Комедина В.И., Кузнецов С.Ю.* Прибавка массы тела у женщин в перименопаузе: методы оценки композиционного состава тела и тактика ведения. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 56-61. [Yureneva S.V., Komedina V.I., Kuznetsov S.Yu. Weight gain in perimenopausal women: methods for assessing the body composition and maintenance tactics. Akusherstvo i Ginekologiia/Obstetrics and Gynecology. 2020; 2: 56-61. (in Russian)]. https://dx. doi.org/10.18565/aig.2020.2.56-61.
7. *Leeners B., Geary N., Tobler P.N., Asarian L.* Ovarian hormones and obesity. Human Reproduction Update 2017; 23: 300-21. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw045.
8. *Corrêa M.M., Thumé E., de Oliveira E.R.A., Tomasi E.* Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2016; 65: 174-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.03.021.
9. *Zhao L., Huang G., Xia F., Li Q., Han B., Chen Y.* et al. Neck circumference as an independent indicator of visceral obesity in a Chinese population. Lipids in Health and Disease. 2018; 17: 85. https://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0739-z.
10. *Swainson M.G., Batterham A.M., Tsakirides C., Rutherford Z.H., Hind K.* Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. PLoS One. 2017; 12. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177175.
11. *Zhang Y., Wu H., Xu Y., Qin H., Lan C., Wang W.* The correlation between neck circumference and risk factors in patients with hypertension: What matters. Medicine. 2020; 99: e22998. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000022998.
12. *Messina C., Albano D., Gitto S., Tofanelli L., Bazzocchi A., Ulivieri F.M.* et al. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: From basics to new tools. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2020; 10: 1687-98. https://dx.doi.org/10.21037/QIMS.2020.03.02.
13. *Dickey R.A., Bartuska D., Bray G.W., Callaway C.W., Davidson E.T., Feld S.* AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 Revision). Endocr Pract. 1998 ;4: 297-350.
14. *Kelly T.L., Wilson K.E., Heymsfield S.B.* Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One. 2009; 4. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007038.
15. *Petak S., Barbu C.G., Yu E.W., Fielding R., Mulligan K., Sabowitz B.* et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Body Composition Analysis Reporting. Journal of Clinical Densitometry 2013; 16: 508-19. https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.018.
16. *Tang Q., Li X., Song P., Xu L.* Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. Drug Discoveries & Therapeutics. 2015; 9: 380-5. https://dx.doi.org/10.5582/ddt.2015.01207.
17. *Thorand B., Zierer A., Baumert J., Meisinger C., Herder C., Koenig W.* Associations between leptin and the leptin/adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: Results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984–2002. Diabetic Medicine. 2010; 27(9): 1004-11. https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03043.x.
18. *Lee K.W., Shin D.* Prospective Associations of Serum Adiponectin, Leptin, and Leptin-Adiponectin Ratio with Incidence of Metabolic Syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17: 3287. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17093287.
19. *Batsis J.A., Mackenzie T.A., Bartels S.J., Sahakyan K.R., Somers V.K., Lopez-Jimenez F.* Diagnostic accuracy of body mass index to identify obesity in older adults: NHANES 1999–2004. International Journal of Obesity. 2016; 40: 761-7. https://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.243.
20. *Banack H.R., Wactawski-Wende J., Hovey K.M., Stokes A.* Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? Menopause. 2018; 25: 307-13. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000989.
21. *Stegenga H., Haines A., Jones K., Wilding J.* Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2014; 349: g6608–g6608. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6608.
22. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р.* и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18: 5-99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Mazurina N.V., Andreeva E.N., Bondarenko I.Z., Gusova Z.R. et al. Interdisciplinary clinical practice

guidelines "Management of obesity and its comorbidities." Obesity and Metabolism. 2021;18: 5-99. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/omet12714.

23. *Pinnér Z., Molnár A., Szász A., Kiss G., Orbán K., Varga C.* et al. Reliability of anthropometric parameters in the prediction of the visceral fat area among adult women. Anthropologischer Anzeiger. 2013; 70: 147-64. https://dx.doi.org/10.1127/0003-5548/2012/0238.

24. *Segura-Fragoso A., Rodríguez-Padial L., Alonso-Moreno F.J., Villarín-Castro A., Rojas-Martelo G.A., Rodríguez-Roca G.C.* et al. Anthropometric measurements of general and central obesity and discriminative capacity on cardiovascular risk: RICARTO study. Semergen. 2019; 45(5): 323-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2019.02.013.

25. *Ashwell M., Gunn P., Gibson S.* Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2012; 13: 275-86. https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.

Поступила 22.12.2021
Принята в печать 25.01.2022
Received 22.12.2021
Accepted 25.01.2022

Сведения об авторах:

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, в.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ, syureneva@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Комедина Вероника Игоревна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ, komedina.veronika@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. академика В.И. Кулакова МЗ РФ, kuznetsov.s@list.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Вероника Игоревна Комедина, komedina.veronika@gmail.com

Authors' information:

Svetlana V. Yureneva, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Leading Researcher at the Department of Gynecologic Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, syureneva@gmail.com, 117997, Russian Federation, Moscow, Oparin str., 4.

Veronika I. Komedina, Ph.D. Student at the Department of Gynecologic Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, komedina.veronika@gmail.com, 117997, Russian Federation, Moscow, Oparin str., 4.

Sergey Yu. Kuznetsov, Ph.D., Radiologist, Obstetrician-Gynecologist at the Department of Gynecologic Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, kuznetsov.s@list.ru, 117997, Russian Federation, Moscow, Oparin str., 4.

Corresponding author: Veronika I. Komedina, komedina.veronika@gmail.com

А.И. ЩЕГОЛЕВ, У.Н. ТУМАНОВА, А.А. ЧАУСОВ, М.П. ШУВАЛОВА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН МЕРТВОРОЖДЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 И 2020 ГОДАХ

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

Цель: *Сравнительный анализ причин и показателей ранней неонатальной смерти в Российской Федерации в 2019 и 2020 гг.*

Материалы и методы: *В основу работы положен анализ статистических форм А-05 Росстата за 2019 и 2020 гг., составленных на основании записей в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти и относящихся к мертворождениям. Показатели мертворождаемости рассчитывали как отношение количества мертворожденных к общему числу новорожденных, родившихся живыми и мертвыми, умноженное на 1000.*

Результаты: *В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано уменьшение на 7,6% количества живых новорожденных и увеличение на 1,12% мертворожденных по сравнению с данными 2019 г. Показатель мертворождаемости в 2020 г. (5,67‰) повысился на 4,2% по сравнению с показателем 2019 г. (5,44‰). Наиболее выраженное повышение мертворождаемости отмечено в Южном и Сибирском федеральных округах. В целом по Российской Федерации наиболее частой причиной гибели при мертворождении явились респираторные нарушения: антенатальная гипоксия – в 78,2 и 80,5% и интранатальная гипоксия – в 6,7 и 5,0% всех случаев мертворождения в 2019 и 2020 гг. соответственно. Доля врожденных аномалий как основного заболевания составила 6,7 и 5,4% всех случаев мертворождения в 2019 и 2020 гг. соответственно. Отмечено увеличение на 52,2% количества мертворожденных с неустановленной причиной гибели в 2020 г. (4,7% общего числа мертворожденных) по сравнению с 2019 г. (3,1% общего числа мертворожденных). В федеральных округах Российской Федерации зарегистрированы существенные отличия в частоте основных заболеваний при мертворождении.*

Заключение: *Согласно данным Росстата, в 2020 г. (году пандемии COVID-19) по сравнению с предыдущим, 2019 г. отмечено увеличение абсолютного количества мертворожденных на 1,1% и показателя мертворождаемости на 4,2%. Увеличение доли заболеваний, входящих в группу респираторных нарушений, в частности антенатальной гипоксии и врожденной пневмонии, отражает прямое и опосредованное влияние SARS-CoV-2.*

Ключевые слова: *мертворожденный, причина гибели, региональные особенности, COVID-19.*

Вклад авторов: Щеголев А.И. – дизайн работы, анализ и обобщение данных Росстата, анализ данных литературы, редактирование текста; Туманова У.Н. – анализ данных Росстата, поиск и анализ данных литературы, написание текста; Чаусов А.А. – анализ данных Росстата, статистическая обработка; Шувалова М.П. – анализ данных Росстата, редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена 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: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Чаусов А.А., Шувалова М.П. Сравнительный анализ причин мертворождения в Российской Федерации в 2019 и 2020 годах. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 80-90
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.80-90

A.I. SHCHEGOLEV, U.N. TUMANOVA, A.A. CHAUSOV, M.P. SHUVALOVA

COMPARATIVE ANALYSIS OF STILLBIRTH CAUSES AND RATES IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2019 AND 2020

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

Aim: *To make a comparative analysis of causes and rates of early neonatal mortality in the Russian Federation in 2019 and 2020.*

Materials and methods: *This study was based on the analysis of statistical forms A-05 of the Federal State Statistics Service (Rosstat) for the years 2019–2020. These forms included medical records of perinatal deaths related to stillbirths. Stillbirth rates were calculated as the ratio of stillbirths to the total number of babies born alive and dead multiplied by 1000.*

Results: *In 2020, the number of babies born alive decreased by 7.6%, and the number of babies born dead increased by 1.12% versus the data reported in 2019. In 2020, the rate of stillbirth (5.67‰) increased by 4.2% versus the rate in 2019 (5.44‰). Most of all, the increase in stillbirths was noted in the South and Siberian Federal Districts. In general, the most common causes of stillbirths in the Russian Federation were respiratory disorders: the number of antenatal hypoxia was 78.2 (80.5%) and fetal intrapartum hypoxia was 6.7 (5.0%) of total number of stillbirths in 2019 and 2020, respectively. The proportion of congenital anomalies as the main disease was 6.7 (5.4%) of total number of stillbirths in 2019 and 2020, respectively. It was noted, that the number of stillborn babies with unknown causes of death increased by 52.2% in 2020 (4.7% of total number of stillborn babies) versus 2019 (3.1% of total number of stillborn babies)). Significant differences between the rates of major diseases that caused stillbirths were registered in different Federal Districts of the Russian Federation.*

Conclusion: *According to Rosstat data, in 2020 (due to COVID-19 pandemic), the absolute number of babies born dead increased by 1.1% and the rate of stillbirths increased by 4.2% compared to 2019. Increased proportion of respiratory diseases, in particular, antenatal hypoxia and congenital pneumonia, reflects the direct and indirect effects of SARS-CoV-2 infection.*

Keywords: *stillborn baby, cause of death, regional characteristics, COVID-19.*

Authors' contributions: Shchegolev A.I. – design of the study, Rosstat data analysis and synthesis, analysis of published scientific papers, article editing; Tumanova U.N. – Rosstat data analysis, review and analysis of published scientific papers, article writing; Chausov A.A. – Rosstat data analysis and processing; Shuvalova M.P. – Rosstat data analysis, article editing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interests regarding this publication.
Funding: The study was carried out without any 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: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Chausov A.A., Shuvalova M.P. Comparative analysis of stillbirth causes and rates in the Russian Federation in 2019 and 2020 Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 80-90 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.80-90

2020 г. ознаменовался не только активным изучением нового штамма коронавирусов – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2), но и вызванной им пандемией нового заболевания – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Характерной особенностью COVID-19 считалось преимущественное поражение лиц пожилого возраста с более тяжелым течением заболевания [1, 2].

Стоит отметить, что во время предыдущих вспышек коронавирусных инфекций, в частности ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) и тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), отмечался подъем как материнской, так и младенческой заболеваемости и смертности, хотя отсутствовали наблюдения четко подтвержденных случаев вертикальной передачи [3].

В отношении SARS-CoV-2 к настоящему времени появилось достаточное количество публикаций как в виде описаний отдельных наблюдений, так и систематических обзоров, указывающих на возможность так называемой вертикальной (трансплацентарной) передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду [4–6]. В этой связи актуальной задачей является выяснение особенностей поражения и гибели плода.

Цель работы: сравнительный анализ показателей и причин мертворождения в Российской Федерации в 2019 и 2020 гг.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ статистических форм А-05 Росстата за 2019 и 2020 гг., составленных на основании записей в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти и относящихся к случаям мертворождения. С 1 января 2012 г., согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», «мертворождением является момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 недели и более при массе тела новорожденного 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при отсутствии у новорожденного признаков живорождения». Все тела мертворожденных подлежат обязательному патологоанатомическому вскрытию с оформлением соответствующего диагноза, регистрации и последующему статистическому учету.

Статистические формы А-05 Росстата содержат в сгруппированном виде данные о количестве умерших в зависимости от основного заболевания (первоначальной причины гибели), а также заболеваний и состояний со стороны матери, способствовавших наступлению смерти. Основные заболевания (первоначальные причины смерти) объединены в 9 групп: I – родовая травма; II – респираторные нарушения; III – инфекционные заболевания; IV – геморрагические и гематологические расстройства; V – эндокринные, метаболические и другие нарушения, специфичные для перинатального периода; VI – врожденные аномалии; VII – травмы и отравления; VIII – другие причины гибели, IX – наблюдения с неустановленной причиной смерти.

Статистический анализ

Показатели мертворождаемости рассчитывали как отношение количества мертворожденных к

общему числу новорожденных, родившихся живыми и мертвыми, умноженное на 1000. Сравнение полученных качественных данных проводили при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2), а показателей мертворождаемости – при помощи относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v26.

Результаты

Согласно данным статистических форм А-05 Росстата в 2019 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 1 481 074 новорожденных, родившихся живыми, и 8101 мертворожденных (табл. 1). В 2020 г. родились 1 436 514 живых новорожденных, что на 7,6% меньше значений 2019 г., и 8192 мертворожденных, что на 1,1% выше значений 2019 г. В результате таких демографических изменений рассчитанный показатель мертворождаемости в 2020 г. (5,67‰) превысил на 4,23% соответствующий показатель 2019 г. (5,44‰).

Отличительной особенностью обоих сравниваемых периодов (2019 и 2020 гг.) является повышение абсолютного количества мертворожденных по сравнению с предыдущими годами. В 2012 г., когда были введены ныне действующие критерии регистрации рождения (массой 500 г и более при сроке гестации 22 недели и более), в Российской Федерации было зарегистрировано 12 142 мертворожденных, при этом показатель мертворождаемости составил 6,34‰ [7]. В 2014 и 2016 гг. общее количество мертворожденных составляло 11 593 и 10 884, а показатель мертворождаемости – 6,02 и 5,73‰ соответственно [8, 9]. В 2010 же году, когда в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации от 4 декабря 1992 г. № 318 и постановлением Госкомстата России № 190 от 04.12.1992 к мертворожденным относили случаи рождения при сроке гестации 28 недель и более с массой тела 1000 г и более, общее количество мертворожденных в Российской Федерации составляло 8300, а показатель мертворождаемости – 4,62‰ [10]. То есть значения показателя мертворождаемости в целом по стране в 2020 г. снизились по сравнению с таковыми значениями в 2012, 2014 и 2016 гг. на 10,6, 5,81 и 1,05% соответственно; но, как мы уже отметили выше, повысились на 4,23% по сравнению с показателем 2019 г. Таким образом, на фоне устойчивой тенденции к снижению мертворождаемости в 2020 г. зарегистрировано повышение показателя мертворождаемости.

В 2019 г. мертворожденные мужского и женского пола составляли 51,8 и 48,2% соответственно, а в 2020 г. – 52,9 и 47,1% соответственно. То есть в 2020 г. несколько возросла доля мертворожден-

Таблица 1. Количество мертворожденных в Российской Федерации в 2019 и 2020 гг. (абсолютное значение и процент от общего количества таких умерших)

Год	РФ	МП	ЖП	ГМ	СМ
2019	8101	4195 (51,8%)	3906 (48,2%)	5747 (70,9%)*	2354 (29,1%)
2020	8192	4335 (52,9%)	3857 (47,1%)	5842 (71,3%)*	2350 (28,7%)

Примечание. Здесь и далее: РФ – Российская Федерация, МП – мужской пол, ЖП – женский пол, ГМ – городская местность, СМ – сельская местность.
* – p<0,001 по сравнению с сельской местностью.

Таблица 2. Количество мертворожденных в федеральных округах Российской Федерации в 2019 и 2020 гг. (абсолютное значение и процент от общего количества таких погибших в Российской Федерации)

Округ/Год	2019		2020	
	n (%)	пМР	*n* (%)	пМР
РФ	8101 (100)	5,44	8192 (100)	5,67
ЦФО	1800 (22,2)	4,89	1755 (21,4)	4,91
СЗФО	845 (10,4)	6,28	811 (9,9)	6,33
ЮФО	965 (11,9)	5,95	1065 (13,0)*	6,75
СКФО	555 (6,9)	4,08	533 (6,5)	3,89
ПФО	1615 (19,9)	5,73	1613 (19,7)	5,96
УФО	697 (8,6)	7,56	744 (9,1)	5,65
СФО	1024 (12,6)	5,73	1073 (13,1)	6,27
ДФО	600 (7,4)	6,55	598 (7,3)	6,59

Примечания: пМР – показатель мертворождаемости, РФ – Российская Федерация, ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДФО – Дальневосточный федеральные округа, * – p<0,05 по сравнению с данными 2019 г.

ных мальчиков и уменьшилась доля мертворожденных девочек. При этом значимо большее количество случаев мертворождения в сравниваемых годах было установлено в городской местности по сравнению с сельской: в 2019 г. их доля составила 70,9%, в 2020 г. – 71,3% (табл. 1).

Изменилось количество мертворожденных и в федеральных округах Российской Федерации (табл. 2). Наибольшее количество мертворождений в 2019 и 2020 гг. традиционно отмечалось в Центральном (22,2 и 21,4% от всех мертворожденных в Российской Федерации соответственно) и Приволжском (19,9 и 19,7%) федеральных округах. Минимальное их количество наблюдалось в Северо-Кавказском федеральном округе (6,9 и 6,5% соответственно). При этом в трех федеральных округах (Южном, Уральском и Сибирском) зарегистрировано увеличение, а в оставшихся пяти – уменьшение абсолютного количества мертворожденных. При этом значения показателей мертворождаемости в 2020 г. повысились по сравнению с 2019 г. в 6 федеральных округах и снизились только в двух (Уральском и Северо-Кавказском). Наиболее выраженные повышения показателей мертворождаемости произошли в Южном и Сибирском федеральных округах: на 13,4 и 9,4% по сравнению с 2019 г.

Таблица 3. Основные заболевания мертворожденных в федеральных округах Российской Федерации в 2019 и 2020 гг. (абсолютное значение и процент от всех умерших в стране/округе соответственно)

Округ	Год	Группа основных заболеваний								
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
РФ	2019	4 (0,05)	6998 (86,4)	14 (0,2)	50 (0,6)	207 (2,6)	541 (6,7)	2 (0,02)	34 (0,4)	251 (3,1)
	2020	2 (0,02)	7106 (86,7)	13 (0,2)	31 (0,4)	210 (2,6)	444 (5,4)	0	4 (0,05)	382 (4,7)
	p	0,407	0,502	0,825	0,031	0,974	<0,001	<0,001	<0,001	0,407
ЦФО	2019	1 (0,1)	1537 (85,4)	7 (0,4)	10 (0,6)	41 (2,3)	158* (8,8)	1 (0,06)	3 (0,2)	42 (2,3)
	2020	2 (0,1)	1551 (88,3)	1 (0,1)	9 (0,5)	32 (1,8)	117 (8,7)	0	0	43 (2,5)
	p	0,549	0,009	0,037	0,862	0,34	0,019	0,088	0,82	0,549
СЗФО	2019	1 (0,1)	693 (82,0)	1 (0,1)	9 (1,1)	7 (0,8)	72 (8,5)	0	28* (3,3)	34 (4,0)
	2020	0	711 (87,7)	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,4)	44 (5,4)	0	0	51 (6,3)
	p	0,328	0,002	0,977	0,014	0,229	0,014	<0,001	0,037	0,328
ЮФО	2019	1 (0,1)	801 (83,0)	1 (0,1)	5 (0,5)	7 (0,7)	40 (4,1)	0	2 (0,2)	108 (11,2)
	2020	0	858 (80,6)	1 (0,1)	4 (0,4)	24 (2,3)	66 (6,2)	0	2 (0,2)	110 (10,3)
	p	0,294	0,156	0,945	0,63	0,006	0,038	0,922	0,531	0,294
СКФО	2019	0	491 (88,5)	4 (0,7)	5 (0,9)	23 (4,1)	27 (4,9)	0	0	5 (0,9)
	2020	0	456 (85,6)	4 (0,8)	3 (0,6)	27 (5,1)	33 (6,2)	0	0	10 (1,9)
	p	1	0,153	0,955	0,515	0,469	0,338	1	0,168	1
ПФО	2019	0	1434 (88,8)	0	10 (0,6)	48 (3,0)	103 (6,4)	1 (0,06)	0	19 (1,2)
	2020	0	1436 (89,0)	2 (0,1)	5 (0,3)	41 (2,5)	59 (3,7)	0	1 (0,06)	69 (4,3)
	p	1	0,833	0,157	0,197	0,456	<0,001	0,317	<0,001	1
УФО	2019	0	576 (82,6)	0	2 (0,3)	69 (9,9)	27 (3,9)	0	0	23 (3,3)
	2020	0	582 (78,2)	2 (0,3)	4 (0,5)	75 (10,1)	33 (4,4)	0	0	48 (6,5)
	p	1	0,036	0,171	0,461	0,909	0,594	1	0,006	1
СФО	2019	0	932 (91,0)	1 (0,1)	4 (0,4)	5 (0,5)	72 (7,0)	0	0	10 (1,0)
	2020	0	975 (90,9)	2 (0,2)	2 (0,2)	6 (0,6)	53 (4,9)	0	0	35 (3,3)
	p	1	0,906	0,591	0,382	0,823	0,044	1	<0,001	1
ДФО	2019	1 (0,2)	534 (89,0)	0	5 (0,8)	7 (1,2)	42 (7,0)	0	1 (0,2)	10 (1,7)
	2020	0	537 (89,8)	0	3 (0,5)	2 (0,3)	39 (6,5)	0	1 (0,2)	16 (2,7)
	p	1	0,906	0,591	0,382	0,823	0,044	1	<0,001	1

Примечания: РФ – Российская Федерация, ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДФО – Дальневосточный федеральные округа.

Таблица 4. Показатели мертворождаемости в Российской Федерации и федеральных округах в зависимости от основного заболевания в 2019 и 2020 гг.

Группа основных заболеваний	РФ			ЦФО			СЗФО			ЮФО			СКФО		
	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)
I	0	0	3 (0,31;28,84)	0	0,01	0,71 (0,13;1,9)	0,01	0	Н/Д	0,01	0	Н/Д	0	3,33	Н/Д
II	4,7	4,92	0,96 (0,92;0,99)	4,17	4,34	0,96 (0,92;1)	5,15	5,55	0,93 (0,89;0,96)*	4,94	5,44	0,90 (0,87;0,94)*	3,61	0,03	124,38 (86,31;179,24)*
III	0,01	0,01	1 (0,39;2,52)	0,02	0	6,3 (1,87;21,4)*	0,01	0,01	0,88 (0,32;2,41)*	0,01	0,01	1 (0,32;3,1)	0,03	0,02	1,31 (0,76;2,30)
IV	0,03	0,02	1,6 (0,94;2,79)	0,03	0,03	1,08 (0,63;1,86)*	0,07	0,01	8,36 (4,02;17,43)*	0,03	0,03	1,24 (0,73;2,10)	0,04	0,2	0,19 (0,13;0,27)*
V	0,14	0,15	0,12 (0,76;1,21)	0,11	0,09	1,25 (0,95;1,65)	0,05	0,02	2,26 (1,38;3,69)*	0,04	0,15	0,28 (0,20;0,39)*	0,17	0,24	0,7(0,58;0,85)*
VI	0,36	0,31	1,18 (1,02;1,38)	0,43	0,33	1,31 (1,14;1,52)*	0,54	0,34	1,28 (1,13;1,45)*	0,25	0,42	0,59 (0,51;0,69)*	0,2	0	Н/Д
VII	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д
VIII	0,02	0	7,68 (2,30;25,53	0,01	0	Н/Д	0,21	0	Н/Д	0,01	0,01	0,92 (0,42;2,02)	0	0,07	Н/Д
IX	0,17	0,26	0,64 (0,53;0,78)	0,11	0,12	0,95 (0,74;1,29)	0,25	0,4	0,64 (0,54;0,74)*	0,67	0,7	0,96 (0,86;1,06)	0,04	0	Н/Д

Группа основных заболеваний	ПФО			УФО			СФО			ДФО		
	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)	2019	2020	ОР (95% ДИ)
I	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0,01	0	Н/Д
II	5,08	5,3	0,96 (0,92;0,99)*	4,25	4,42	0,96 (0,92;1)	5,21	5,7	0,91 (0,88;0,94)*	5,83	5,92	0,98 (0,95;1,02)
III	0	0,01	Н/Д	0	0,02	Н/Д	0,01	0,01	Н/Д	0	0	Н/Д
IV	0,04	0,02	1,95 (1,10;3,43)*	0,02	0,03	0,5 (0,27;0,93)*	0,02	0,01	1,83 (0,90;3,70)	0,06	0,03	1,67 (1,08;2,57)*
V	0,17	0,15	1,12 (0,90;1,40)	0,51	0,57	0,89 (0,79;1)	0,03	0,04	0,8 (0,48;1,31)	0,08	0,02	3,46 (2,15;5,55)
VI	0,37	0,22	1,67 (1,42;1,98)*	0,2	0,25	0,79 (0,66;0,96)*	0,4	0,31	1,30 (1,21;1,51)*	0,46	0,43	1,06 (0,93;1,22)
VII	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д
VIII	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0	0	Н/Д	0,01	0,01	1 (0,43;2,30)
IX	0,07	0,26	0,26 (0,20;0,34)*	0,17	0,37	0,46 (0,39;0,56)*	0,06	0,21	0,27 (0,20;0,37)*	0,11	0,18	0,62 (0,49;0,79)*

Примечания: РФ – Российская Федерация, ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДФО – Дальневосточный федеральные округа.

* различия статистически значимы, значение относительного риска менее единицы указывают на то, что значение показателя за 2020 г. больше, чем значение показателя за 2019 г., если более единицы то, соответственно, значение за 2020 г. меньше.

н/д – нет данных.

В Уральском же федеральном округе отмечено снижение на 25,3% показателя мертворождаемости.

Важным при анализе мертворождаемости является выяснение причин гибели (табл. 3, 4). Традиционно наиболее частой причиной гибели при мертворождении являются так называемые респираторные нарушения (группа II). В 2019 г. в целом по стране заболевания данной группы явились причиной гибели 6998 мертворожденных, что составило 86,4% общего количества мертворожденных. В 2020 г. такие заболевания явились причиной гибели в 7106 (86,7%) наблюдениях мертворождения. То есть в 2020 г. произошло увеличение абсолютного количества мертворожденных от респираторных нарушений на 1,5%. При этом значения показателя мертворождаемости в результате респираторных нарушений в 2020 г. (4,92‰) повысились на 4,7% по сравнению с показателем 2019 г. (4,70‰).

В оба исследованных периода наибольшую долю в группе респираторных нарушений и вообще среди всех первоначальных причин гибели занимала антенатальная гипоксия плода. В 2019 г. она была зарегистрирована в 6338 наблюдениях мертворождения, что составляло 78,2% от всех случаев мертворождения. В 2020 г. отмечено увеличение количества таких наблюдений до 6598 (на 4,1% больше по сравнению с 2019 г., $p<0,001$), что составило 80,5% всех мертворожденных. Второе место среди причин гибели занимала интранатальная гипоксия плода, установленная в 544 (6,7% от всех мертворожденных) и 409 (5,0%) наблюдениях мертворождения в 2019 и 2020 гг. соответственно ($p<0,001$). При этом врожденная пневмония, входящая в группу респираторных нарушений, была зарегистрирована в качестве основного заболевания у 22 и 27 мертворожденных в 2019 и 2020 гг. соответственно; то есть в 2020 г. количество врожденной пневмонии как первоначальной причины смерти увеличилось на 22,7% ($p=0,499$).

Второе место среди групп первоначальных причин гибели мертворожденных в Российской Федерации занимали заболевания, составляющие группу врожденных аномалий (группу VI) (табл. 3, 4). В 2019 г. они были установлены в 541 (6,7% всех случаев мертворождения) наблюдении, в 2020 г. – значительно реже: в 444 (5,4%) наблюдениях ($p<0,001$). Наиболее часто в качестве основного заболевания значились состояния, составляющие подгруппу так называемых других видов врожденных аномалий, в которую входят множественные врожденные пороки развития. В 2019 и 2020 гг. такие врожденные аномалии как основное заболевание отмечались соответственно в 204 (2,5% от всех мертворожденных) и 181 (2,2%) наблюдениях мертворожденных. На втором месте по частоте развития в группе врожденных аномалий в оба исследованных года стояли врожденные пороки сердца: в 2019 г. они составили 75 наблюдений (13,9% всех врожденных аномалий как основного заболевания и 0,9% общего количества мертворожденных), в 2020 г. – 72 наблюдения (16,2 и 0,9% всех врожденных аномалий и всех мертворожденных соответственно).

Третье место среди групп основных заболеваний в 2019 и 2020 гг. занимали эндокринные, метаболические и другие нарушения, специфичные для перинатального периода (группа V), составляя 2,6% общего количества мертворожденных.

Следует также отметить, что инфекционные болезни в качестве первоначальной причины смерти были установлены лишь в 14 и 13 наблюдениях в 2019 и 2020 гг. соответственно. При этом в статистических формах А-05 Росстата отсутствует отдельная рубрика для учета количества мертворожденных в результате COVID-19, что не позволяет оценить роль COVID-19 в мертворождении. Согласно правилам заполнения этих форм, а также рекомендациям ВОЗ и Министерства здравоохранения Российской Федерации [11], наблюдения COVID-19 (МКБ-10 U07.1, 07.2) должны включаться в рубрику «Другие причины гибели плода» (группу VIII). В 2019 г. эту рубрику составили 34 случая мертворождения, а в 2020 г. – лишь 4 случая.

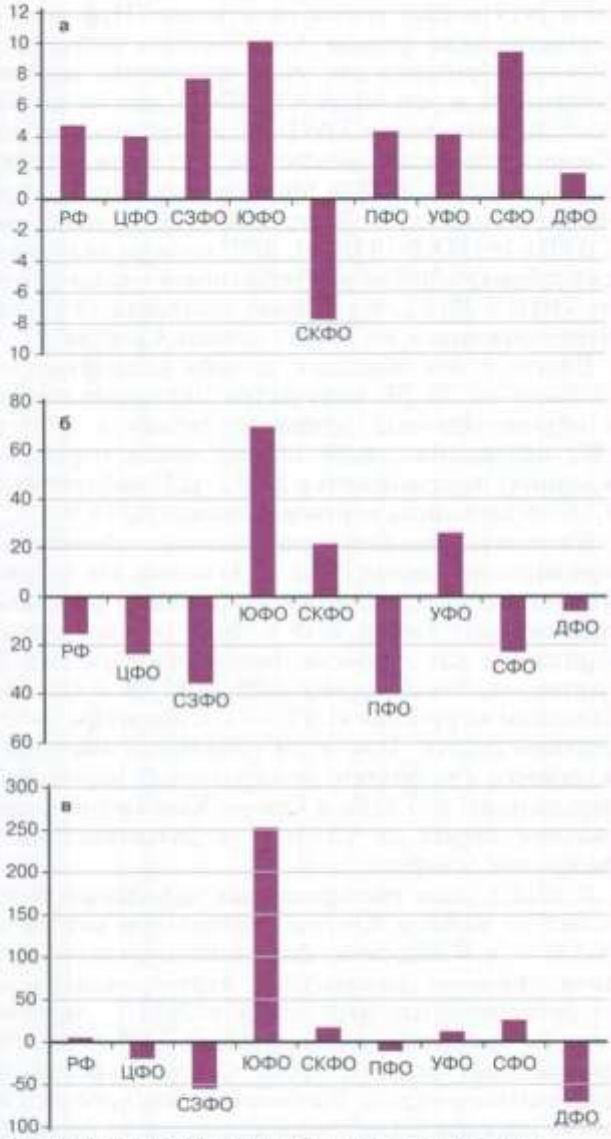
Вместе с тем обращает на себя внимание увеличение на 52,2% количества мертворожденных с неустановленной причиной гибели в 2020 г. (382 наблюдения, 4,7% общего числа мертворожденных) по сравнению с 2019 г. (251 наблюдение, 3,1% общего числа мертворожденных) ($p<0,001$).

В результате анализа групп основных заболеваний при мертворождении (табл. 3, 4) видно, что частота их существенно отличается в различных федеральных округах. Так, в 2019 г. доля респираторных нарушений как наиболее частой причины гибели мертворожденных варьировала от 82,0% в Северо-Западном округе до 91,0% – в Сибирском федеральном округе. При этом показатели мертворождаемости в результате респираторных нарушений варьировали от 3,61‰ в Северо-Кавказском федеральном округе до 5,83‰ – в Дальневосточном федеральном округе.

В 2020 г. доля респираторных нарушений колебалась от 80,6% в Южном федеральном округе до 90,7% – в Сибирском федеральном округе. При этом значения показателей мертворождаемости от респираторных нарушений в 2020 г. повысились по сравнению с показателями 2019 г. во всех федеральных округах, кроме Северо-Кавказского федерального округа. Наиболее выраженное увеличение показателей мертворождаемости от респираторных нарушений отмечено в Южном (на 10,1%) и Сибирском (на 9,4%) федеральных округах. В Северо-Кавказском федеральном округе показатели мертворождаемости в 2020 г. снизились на 7,8% по сравнению с 2019 г. (рисунок, а).

Доля врожденных аномалий, занимающих второе место по частоте причин мертворождения в целом по стране, в 2019 г. варьировала от 3,9% в Уральском федеральном округе до 8,9% – в Центральном федеральном округе. При этом показатели мертворождаемости вследствие врожденных аномалий варьировали от 0,20‰ в Уральском федеральном округе до 0,54‰ – в Северо-Западном федеральном округе. В 2020 г. по сравнению с 2019 г. значения показателей мертворождаемости от врожденных пороков развития повысились в Южном (на 69,6%), Уральском (на 25,9%) и Северо-Кавказском (на 21,4%) федеральных округах. В других округах

Рисунок. Изменения (в %) значений показателей мертворождаемости вследствие заболеваний различных групп в Российской Федерации и федеральных округах в 2020 г. по сравнению с 2019 г.: а – респираторные расстройства, б – врожденные аномалии развития, в – эндокринные, метаболические и другие нарушения, специфичные для перинатального периода



РФ – Российская Федерация, ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДФО – Дальневосточный федеральные округа.

они снизились от 40,3% в Приволжском федеральном округе до 6,2% – в Дальневосточном федеральном округе (рисунок, б). Примечательно, что в Уральском федеральном округе врожденные пороки развития в оба исследованных года занимали третье место среди причин мертворождения. Второе место занимала группа эндокринных, метаболических и других нарушений, специфичных для перинатального периода, доля которых от всех причин мертворождения составляла 9,9 и 10,1% в 2019 и 2020 гг. соответственно.

В других округах доля эндокринных, метаболических и других нарушений, специфичных для перинатального периода, варьировала в 2019 г. от 0,5% в Сибирском федеральном округе до 4,1% – в Северо-Кавказском федеральном округе и в 2020 г. – от 0,4% в Северо-Западном федеральном округе до 5,1% – в Северо-Кавказском федеральном округе.

При этом в 2020 г., по сравнению с 2019 г., значения показателей мертворождаемости от заболеваний данной группы повысились в Южном, Северо-Кавказском, Уральском и Сибирском федеральных округах и понизились в Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах. Наиболее выраженное повышение (на 252,4%) показателя мертворождаемости зарегистрировано в Южном федеральном округе, а снижение (на 71,1%) – в Дальневосточном федеральном округе (рисунок, в).

Следует также добавить, что в 2020 г. во всех федеральных округах отмечалось увеличение абсолютного количества мертворожденных с неустановленной причиной гибели по сравнению с 2019 г. Наиболее высокие значения доли таких мертворожденных от общего их количества отмечались в Южном федеральном округе: 11,2 и 10,3% в 2019 и 2020 гг. соответственно.

Следовательно, в Российской Федерации в 2020 г., по сравнению с 2019 г., зарегистрировано увеличение как абсолютного количества мертворожденных, так и показателя мертворождаемости. Наиболее выраженное повышение отмечено в Южном и Сибирском федеральных округах.

Имеющиеся в литературе данные о мертворождаемости в период пандемии COVID-19 основаны как на материале отдельных лечебных учреждений, так и анализе национальных (государственных) регистров.

Так, в результате анализа мертворождений в клинике университета St George's (Лондон, Великобритания) A. Khalil et al. [12] установлено увеличение в 3,9 раза показателя мертворождаемости в период с 1 февраля 2020 г. по 14 июня 2020 г. по сравнению с предыдущими 4 месяцами (с 1 октября 2019 г. по 31 января 2020 г.), когда в Великобритании вообще отсутствовали зарегистрированные случаи заболевания COVID-19 (9,31 по сравнению 2,38 на 1000 рождений, p=0,01). Как известно, в Великобритании мертворождением считается завершение беременности на сроке 24 недели и более. При этом у всех беременных женщин с мертворождением отсутствовали симптомы COVID-19, а при посмертном исследовании тел мертворожденных и плацент отсутствовали признаки инфицирования SARS-CoV-2 [12].

Аналогичное, в 4 раза (с 0,1 до 0,4‰, p=0,037), повышение показателя мертворождаемости наблюдалось и в Медицинском центре Шамир (Зерифин, Израиль) в период с 21 февраля 2020 г. (дата первого случая диагностики COVID-19 в Израиле) по 3 апреля 2020 г. по сравнению с таким же периодом в предыдущие 3 года (2017–2019) [13].

Трехкратное увеличение мертворождений в период локдауна (март–май 2020 г.) (3,23‰) по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. (1,07‰) было отмечено в Лацио – административной области

Италии, столицей которой является Рим, где происходит порядка 10% всех родов в Италии [14]. По заявлению авторов [14], ограничением проведенного исследования являются ретроспективный характер и отсутствие информации о причинах мертворождения. В этой связи авторы сделали заключение, что увеличение мертворождения явилось следствием изменений в жизни из-за изоляции, в частности, сокращением посещений больниц из-за страха заразиться SARS-CoV-2 и приостановкой всех медицинских осмотров у беременных.

Подобное мнение высказывают и V. Kumari et al. [15], отметившие значимое повышение доли мертворождений (3,15% против 2,25%; p=0,02) в 4 госпиталях Западной Индии после введения антиCOVID-19 ограничений (25 марта–2 июня 2020 г.) по сравнению с контрольным периодом за 10 недель до локдауна (15 января–24 марта 2020 г.). Кроме того, авторы указывают, что значительное уменьшение госпитализаций беременных женщин в медицинские учреждения третьего уровня для проведения родов в период локдауна было связано с прекращением работы общественного транспорта, которым пользуется большинство беременных женщин в Индии для экстренных медицинских визитов.

Те же самые причины увеличения мертворождения в период COVID-19 были названы другими индийскими исследователями [16] при анализе исходов беременности в период с марта по сентябрь 2020 г. по сравнению с периодом с марта по сентябрь 2019 г., когда имелось значимое повышение показателя мертворождаемости – 37,4‰ против 29,9‰ (p=0,045).

K.A. Ashish et al. [17] установили повышение показателя мертворождаемости в 1,5 раза (с 14 до 21 на 1000 всех новорожденных, p=0,0002) в 9 медицинских учреждениях Непала в течение 9,5 недели локдауна (с 21 марта по 30 мая 2020 г.) по сравнению с 12,5 недели до изоляции (с 1 января по 20 марта 2020 г.). Следует отметить, что Непал относится к странам, характеризующимся ежегодными успехами в снижении как материнской, так и перинатальной смертности [18]. В качестве основных причин повышения мертворождаемости в период изоляции COVID-19 называют задержки в получении квалифицированной помощи из-за ограничения передвижения и нехватки медицинских работников в исследованных учреждениях.

Обращают на себя внимание исследования, показавшие отсутствие отличий или даже снижение мертворождаемости. Так, J. Stowe et al. [19] провели анализ данных годовой статистики госпитализаций в Великобритании в отношении мертворождений в период изоляции COVID-19 (с 23 марта по 23 июня 2020 г.) и в тот же период 2019 г. В 2019 г., до появления больных COVID-19, во всей Англии было зарегистрировано 565 мертворождений, и отношение мертворождаемости составило 0,40%. Во время локдауна с 23 марта по 23 июня 2020 г. в Англии количество мертворождений уменьшилось (n=543), а отношение мертворождаемости (0,41%) незначительно повысилось по сравнению с уровнем 2019 г. (p=0,69). То есть, по заявлению авторов [19], в период пандемии COVID-19 количество мертворождений практически не изменилось.

По данным L. Gallo et al. [20], ежегодные (в период 16 марта–1 мая) показатели мертворождаемости при одноплодной беременности в межрегиональном перинатальном центре третьего уровня в Брисбене (административном центре штата Квинсленд, третьем по численности городе Австралии) не имели значимых различий с 2013 г. по 2020 г. – год пандемии COVID-19.

Не было выявлено значимых различий и при анализе мертворождений в Медицинском центре имени Хаима Шибы, обеспечивающем медицинское обслуживание жителей города Рамат-Ган и центральной части Израиля [21], и в Центральной больнице Мпило, являющейся крупнейшей больницей в городе Булавайо и второй по величине в Зимбабве [22].

В Медицинском центре имени Хаима Шибы оценивались 3 временных периода: 1-й – с 20 марта 2020 г. (дата введения режима изоляции) по 27 июня 2020 г., 2-й – аналогичный период в 2019 г. и 3-й – аналогичные периоды в 2011–2019 гг., в которые было зарегистрировано соответственно 22 (0,80%), 22 (0,80%) и 290 (1,0%) мертворожденных [21]. В Центральной больнице Мпило, характеризующейся проведением 8000–10 000 родов в год, был проведен анализ всех родов, произошедших за 3 месяца до и после изоляции. В период изоляции установлено уменьшение среднемесячного количества родов (681,0±17,6) по сравнению с периодом до изоляции (747,3±61,3, p=0,20) и показателя мертворождаемости (30,9±4,6‰ по сравнению с 33,1±4,8‰, p=0,81) [22]. Снижение уровня мертворождаемости в последнем случае связано, по мнению авторов статьи [22], со структурой и системой работы родильного отделения, направленных на раннее активное выявление и лечение патологии, даже в условиях пандемии.

Особого внимания заслуживают исследования, показавшие значимое снижение уровня мертворождения. Так, B. Pasternak et al. [23] провели сравнительную оценку уровня мертворождения с 1 апреля по 31 мая 2020 г., когда в Швеции существовали ограничительные меры в связи с пандемией COVID-19, и в период с апреля по май 2015–2019 гг., вместе взятых. Согласно данным Шведского регистра беременностей, в исследованный период пандемии были зарегистрированы 17 661 живорожденный и 47 мертворожденных; в аналогичные периоды 2015–2019 гг. суммарно произошло 91 262 живорождения и 303 мертворождения. Соответственно, показатель мертворождаемости в период пандемии COVID-19 снизился на 18,2% (с 3,3 до 2,7 на 1000 новорожденных).

Отмеченные выше различия в изменениях уровня мертворождения нашли отражение и при проведении метаанализов. Основу систематического обзора и метаанализа, представленного B. Chmielewska et al. [24], составили 12 публикаций, представленных в международных базах Medline и Embase с 1 января 2020 г. по 8 января 2021 г. На основании прове-

денного метаанализа суммарных исходов 198 993 беременностей до и 165 295 беременностей во время пандемии COVID-19 авторы установили значимое увеличение частоты мертворождений (отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% ДИ 1,07–1,54).

Метаанализ исходов беременностей и состояния новорожденных, представленных в 21 англоязычной статье баз данных PubMed и Embase до 14 мая 2021 г., провели J. Yang et al. [25]. Выявленные статьи содержали сведения о 237 381 беременной в период пандемии, продолжительность которого варьировала от 4 недель до 7 месяцев, и 633 050 беременных в период до пандемии, продолжительность которого варьировала от 2 месяцев до 19 лет. В результате проведенного анализа авторы не выявили значимой разницы в уровнях мертворождения (нескорректированное ОШ [uaOR] 1,08; 95% ДИ 0,95–1,23; I2=62%) [25].

C. Vaccaro et al. [26] провели метаанализ англоязычных статей, представленных в базах Embase, CORD-19, LitCovid (PubMed), WHO Global research on coronavirus disease (COVID-19) и MedRxiv до 17 июля 2021 г. Суммарное количество мертворожденных составило 901 мертворожденный среди 150 219 новорожденных в период изоляции COVID-19 и 1279 мертворожденных среди 234 187 новорожденных в период до изоляции. По расчетам авторов, изоляция COVID-19 сопровождалась более высоким риском мертворождения по сравнению с периодом до изоляции (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,69) [26].

То есть имеющиеся данные литературы содержат сведения как об увеличении, так и уменьшении уровня мертворождаемости в период пандемии COVID-19. В основе подобных различий, видимо, лежит несколько причин. Первая – это различия в объекте исследования: одно медицинское учреждение, несколько учреждений одной страны, регион или национальный (государственный) реестр. Вторая – это отличия в режимах изоляции и организации медицинской помощи беременным и роженицам в различных странах во время локдауна. Третья – различия в определении сроков гестации мертворожденных: 20 недель и более [16, 25], 22 недели и более [14, 17, 23] и не менее 24 недель [12, 19]. Важное значение также имеет период времени, с которым сравнивались данные периода изоляции или ограничительных мер: определенный промежуток в 2019 г., весь 2019 г., несколько предшествующих лет. Наиболее корректным, на наш взгляд, является сравнение данных за весь 2020 и весь 2019 г., поскольку более длительный период, особенно в течение нескольких лет, в большинстве стран, включая Российскую Федерацию [27], будет отражать динамику ежегодного снижения показателей мертворождаемости.

Тем не менее в большинстве имеющихся данных литературы речь идет об увеличении показателей мертворождаемости. К сожалению, практически во всех представленных публикациях отсутствуют сведения об основных заболеваниях (первоначальных причинах смерти) мертворожденных и состояниях, способствовавших наступлению их гибели. Видимо, именно поэтому в качестве основных причин повышения мертворождаемости обозначены не заболевания, а меры социального и организационного характера, в частности, ограничения передвижения населения в результате локдауна и уменьшение частоты посещений медицинских учреждений беременными из-за страха заразиться SARS-CoV-2 [13, 16, 25].

Лишь в единичных работах приведены данные о выявленной патологии. Так, в работе D.A. Schwartz et al. [28] представлены сведения о 5 выкидышах и мертворождениях, у которых отмечались положительные результаты на SARS-CoV-2 при ПЦР-исследовании, а во всех плацентах наблюдались признаки хронического интервиллозита и некроза синцитиотрофобласта. Кроме того, примерно в половине наблюдений мертворождений в период изоляции (с 21 февраля по 30 апреля 2020 г.) и аналогичные периоды предыдущих трех лет M. Mor et al. [13] установили морфологические признаки плацентарной недостаточности, несомненно, играющей существенную, а возможно, и ведущую роль в танатогенезе.

Действительно, согласно данным литературы [29, 30], у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией отмечаются поражения плаценты в виде развития воспалительных реакций и нарушений материнского и плодного компартментов кровообращения. Ранее при морфометрическом и иммуногистохимическом исследовании плацент рожениц с COVID-19 нами было установлено повышение количества синцитиальных узелков, снижение показателей степени васкуляризации и повышение уровня экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста в ворсинах, указывающие на развитие пре- и плацентарной гипоксии [31, 32].

Необходимо также добавить, что установленное M. Mor et al. [13] повышение в 4 раза показателя мертворождаемости в Медицинском центре Шамир в Израиле отмечалось при наличии поражений плаценты и отрицательных результатах ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 тел мертворожденных. Подобные данные о поражении плаценты, а также данные Росстата об изменении структуры причин мертворождения в 2020 г. (год пандемии COVID-19) указывают на необходимость всестороннего клинико-анатомического анализа всех случаев мертворождения. Более того, поражения плаценты могут также лежать в основе показанного ранее нами увеличения доли респираторных нарушений, включая врожденную пневмонию, и инфекций, включая врожденный сепсис, среди причин смерти новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни в Российской Федерации в 2020 г. [27].

Заключение

Таким образом, согласно данным Росстата, в 2020 г. (году пандемии COVID-19) по сравнению с предыдущим 2019 г. отмечено увеличение абсолютного количества мертворожденных на 1,1% и показателя мертворождаемости на 4,2%. При анализе причин гибели установлено увеличение доли забо-

леваний, входящих в группу респираторных нарушений, в частности, антенатальной гипоксии – на 4,1% и врожденной пневмонии – на 22,7%, а также увеличение на 52,2% количества мертворожденных с неустановленной причиной гибели. В то же время количество врожденных аномалий развития, зарегистрированных в качестве основного заболевания, уменьшилось на 17,9%. Сведения о мертворождениях вследствие COVID-19 отсутствуют в статистических формах А-05 Росстата за 2020 г. Для выяснения прямого и опосредованного влияния SARS-CoV-2-инфицирования на гибель плода и, соответственно, мертворождения необходимо проводить подробные клинико-морфологические сопоставления.

Литература/References

1. *Li J., Huang D.Q., Zou B., Yang H., Hui W.Z., Rui F.* et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J. Med. Virol. 2021; 93(3): 1449-58. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26424.
2. *Wolff D., Nee S., Hickey N.S., Marschollek M.* Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. Infection. 2021; 49(1): 15-28. https://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1.
3. *Schwartz D.A., Graham A.L.* Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses. 2020; 12(2): 194. https://dx.doi.org/10.3390/v12020194.
4. *Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J.* et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat. Commun. 2020; 11(1): 3572. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6.
5. *Sukhikh G., Petrova U., Prikhodko A., Starodubtseva N., Chingin K., Chen H., Bugrova A., Kononikhin A., Bourmenskaya O., Brzhozovskiy A., Polushkina E., Kulikova G., Shchegolev A., Trofimov D., Frankevich V., Nikolaev E., Shmakov R.* Vertical transmission OF SARS-COV-2 in second trimester associated with severe neonatal pathology. Viruses. 2021; 13(3): 447. https://dx.doi.org/10.3390/v13030447.
6. *Raschetti R., Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Loi B., Benachi A., De Luca D.* Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. Nat. Commun. 2020; 11(1): 5164. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18982-9.
7. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г.* Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2014; 3: 96-8. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Hypoxia as a cause of stillbirth in the Russian Federation. Zdorov'e, demografija, jekologija finno-ugorskih narodov/ Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2014; 3: 96-8. (in Russian)].
8. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П.* Преждевременная отслойка плаценты в генезе мертворождения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7-4: 575-9. URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9878 (дата обращения: 04.02.2022). [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P. Premature abruptio placentae as the cause of stillbirth. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij/ International Journal of Applied and Basic Research. 2016; 7-4: 575-9. (in Russian)].
9. *Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И.* Предлежание плаценты в генезе мертворождения (по данным Росстата в 2012–2016 годах). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 3: 81-5. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Placenta previa in the genesis of stillbirth (according to Rosstat in 2012–2016). Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij/ International Journal of Applied and Basic Research. 2018; 3: 81-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17513/mjpfi.12153.
10. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г.* Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. В кн.: Крупнов Н.М., ред. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань; 2013: 163-9. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Frolova O.G. Regional features of stillbirth in the Russian Federation. In: Krupnov N.M., ed. Topical issues of forensic medical examination and expert practice in the regional bureaus of forensic medical examination at the present stage. Ryazan; 2013: 163-9. (in Russian)].
11. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19. М.; 2020. 24с. [Methodological recommendations for coding and selecting the underlying condition in morbidity statistics and the initial cause in mortality statistics related to COVID-19. M.; 2020. 24 p. (in Russian)]. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/527/original/27052020_MR_STAT_1.pdf
12. *Khalil A., von Dadelszen P., Draycott T., Ugwumadu A., O'Brien P., Magee L.* Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA. 2020; 324(7): 705. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12746.
13. *Mor M., Kugler N., Jauniaux E., Betser M., Wiener Y., Cuckle H.* et al. Impact of the COVID-19 pandemic on excess perinatal mortality and morbidity in Israel. Am. J. Perinatol. 2021; 38(4): 398-403. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1721515.
14. *De Curtis M., Villani L., Polo A.* Increase of stillbirth and decrease of late preterm infants during the COVID-19 pandemic lockdown. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2021; 106(4): 456. https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320682.
15. *Kumari V., Mehta K., Choudhary R.* COVID-19 outbreak and decreased hospitalisation of pregnant women in labour. Lancet Glob. Health. 2020; 8(9): e1116-7. 10. https://dx.doi.org/1016/S2214-109X(20)30319-3.
16. *Kumar M., Puri M., Yadav R., Biswas R., Singh M., Chaudhary V.* et al. Stillbirths and the COVID-19 pandemic: Looking beyond SARS-CoV-2 infection. Int. J. Gynecol. Obstet. 2021; 153: 76-82. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13564.
17. *Ashish K.A., Gurung R., Kinney M.V., Sunny A.K., Moinuddin M., Basnet O.* et al. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: a prospective observational study. Lancet Glob. Health. 2020; 8(10): e1273-81. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30345-4.
18. *McMahon S.A., Ho L.S., Brown H., Miller L., Ansumana R., Kennedy C.E.* Healthcare providers on the frontlines: a qualitative investigation of the social and emotional impact of delivering health services during Sierra Leone's Ebola epidemic. Health Policy Plan. 2016; 31(9): 1232-9. https://dx.doi.org/10.1093/heapol/czw055.
19. *Stowe J., Smith H., Thurland K., Ramsay M.E., Andrews N., Ladhani S.N.* Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. JAMA. 2020; 325(1): 86-7. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.21369.
20. *Gallo L.A., Gallo T.F., Borg D.J., Moritz K.M., Clifton V.L., Kumar S.* A decline in planned, but not spontaneous, preterm birth rates in a large Australian tertiary maternity centre during COVID-19 mitigation measures. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2021 Jul 12; https://dx.doi.org/10.1111/ajo.13406. 10.1111/ajo.13406.
21. *Meyer R., Bart Y., Tsur A., Yinon Y., Friedrich L., Maixner N.* et al. A marked decrease in preterm deliveries during the coronavirus disease 2019 pandemic. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 224(2): 234-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.017.
22. *Shakespeare C., Dube H., Moyo S., Ngwenya S.* Resilience and vulnerability of maternity services in Zimbabwe: a comparative analysis of the effect of Covid-19 and lockdown control measures on maternal and perinatal outcomes, a single-centre cross-sectional study at Mpilo Central Hospital. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21(1): 416. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-03884-5.

23. *Pasternak B., Neovius M., Söderling J., Ahlberg M., Norman M., Ludvigsson J.F.* Preterm birth and stillbirth during the COVID-19 pandemic in Sweden: A Nationwide Cohort Study. Ann. Intern. Med. 2021; 174(6): 873-5. https://dx.doi.org/10.7326/M20-6367.
24. *Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., Kalafat E., van der Meulen J., Gurol-Urganci I.* Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2021; 9(6): e759-72. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6.
25. *Yang J., D'Souza R., Kharrat A., Fell D.B., Snelgrove J.W., Murphy K.E.* et al. COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes: a living systematic review and meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021; 100(10): 1756-70. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14206.
26. *Vaccaro C., Mahmoud F., Aboulatta L., Aloud B., Eltonsy S.* The impact of COVID-19 first wave national lockdowns on perinatal outcomes: a rapid review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21(1): 676. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04156-y.
27. *Туманова У.Н., Щеголев А.И., Чаусов А.А., Шувалова М.П.* Анализ причин ранней неонатальной смертности в Российской Федерации в 2020 году (год пандемии COVID-19). Вестник Российского государственного медицинского университета. 2021; 5: 76-83. [Tumanova U.N., Shchegolev A.I., Chausov A.A., Shuvalova M.P. Analysis of causes of early neonatal mortality during covid-19 pandemic in 2020 in Russia. Bulletin of Russian State Medical University. 2021; 5: 76-83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24075/brsmu.2021.045.
28. *Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A., Bugatti M., Collins R.R.J., De Luca D.* et al. Chronic histiocytic intervillositis with trophoblast necrosis is a risk factor associated with placental infection from coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in live-born and stillborn infants. Arch. Pathol. Lab. Med. 2021; 145(5): 517-8. https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0771-SA.
29. *Oltean I., Tran J., Lawrence S., Ruschkowski B.A., Zeng N., Bardwell C.* et al. Impact of SARS-CoV-2 on the clinical outcomes and placental pathology of pregnant women and their infants: A systematic review. Heliyon. 2021; 7(3): e06393. https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06393.
30. *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.
31. *Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Tumanova U.N., Shmakov R.G., Sukhikh G.T.* Morphometric parameters of placental villi in parturient women with COVID-19. Bull. Exp. Biol. Med. 2021; 172(1): 85-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-021-05337-7.
32. *Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Lyapin V.M., Shmakov R.G., Sukhikh G.T.* The number of syncytial knots and vegf expression in placental villi in parturient woman with COVID-19 depends on the disease severity. Bull. Exp. Biol. Med. 2021; 171(3): 399-403. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-021-05236-x.

Поступила 13.12.2021
Принята в печать 13.01.2022
Received 13.12.2021
Accepted 13.01.2022

Сведения об авторах:
Щеголев Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Туманова Ульяна Николаевна, к.м.н., в.н.с. 2-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, u.n.tumanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чаусов Андрей Александрович, руководитель информационно-аналитического центра Департамента регионального сотрудничества и интеграции, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_chausov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3094-7209, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шувалова Марина Петровна, к.м.н., доцент, заместитель директора – руководитель Департамента регионального сотрудничества и интеграции, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, m_shuvalova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6361-9383, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Alexander I. Shchegolev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Uliana N. Tumanova, Ph.D. in medical sciences, Leading Researcher at the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, u.n.tumanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Andrey A. Chausov, Head of the Information and Analytical Center of the Department of Regional Cooperation and Integration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, a_chausov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3094-7209, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Marina P. Shuvalova, Ph.D. in medical sciences, Associate Professor, Deputy Director – Head of the Department of Regional Cooperation and Integration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, m_shuvalova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6361-9383, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

ОБМЕН ОПЫТОМ

Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ[1,2], Г.Х. ТОЛИБОВА[1,3], А.М. САВИЧЕВА[1,2], А.А. КОПЫЛОВА[1],
Р.И. ГЛУШАКОВ[4,5], О.В. БУДИЛОВСКАЯ[1,2], А.А. КРЫСАНОВА[1,2],
А.Г. ГОРСКИЙ[3], А.М. ГЗГЗЯН[1,5], И.Ю. КОГАН[1,5]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[4]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
[5]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия

Цель: *Оценка эффективности применения естественного комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов (препарат «Суперлимф») в комплексном лечении хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток с бесплодием.*

Материалы и методы: *Проведены проспективное (n=64) рандомизированное плацебо-контролируемое ослепленное исследование по оценке эффективности применения естественного комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов (препарат «Суперлимф») в комплексном лечении ХЭ у пациенток с бесплодием в возрасте от 28 до 37 лет, средний возраст – 31,88±2,65 года, исследование микробиоты эндометрия. После рандомизации все пациентки получали противомикробную химиотерапию доксициклина моногидратом. Дополнительно пациентки основной группы (n=32) получали 2 курса препарата «Суперлимф» (ректальные свечи) с интервалом в 3 недели. Пациентки группы сравнения (n=32) получали плацебо. До и после лечения оценивали микрофлору полости матки и выполняли иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия.*

Результаты: *После анализа микробиологических данных установлено, что добавление локальной цитокинотерапии приводит к элиминации 84,04% идентифицированных микроорганизмов из полости матки, в то время как в группе плацебо данный показатель составил 59,13% (χ^2=13,075; p<0,001). Также в основной группе статистически значимо снижалась выраженность ХЭ (χ^2=10,563; p=0,002).*

Заключение: *Добавление локальной цитокинотерапии в адъювантном режиме к противомикробной терапии ХЭ приводит к более высокому удельному весу элиминации микробных агентов из полости матки и значимо снижает степень выраженности ХЭ.*

Ключевые слова: *хронический эндометрит, идиопатическое бесплодие, локальная иммунотерапия, Суперлимф.*

Вклад авторов: Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Толибова Г.Х. – выполнение гистологического и иммуногистохимического исследований; Копылова А.А., Гзгзян А.М. – получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи; Савичева А.М., Будиловская О.В., Крысанова А.А. – выполнение молекулярно-генетического исследования; Горский А.Г. – статистическая обработка результатов исследования; Коган И.Ю. – общее руководство клиническим исследованием, координация персонала, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья публикуется при финансовой поддержке компании ООО «ЦИ «Иммунохелп», Россия.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта.
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: Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будиловская О.В., Крысанова А.А., Горский А.Г., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 91-100
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100

N.I. TAPILSKAYA[1,2], G.KH. TOLIBOVA[1,3], A.M. SAVICHEVA[1,2], A.A. KOPYLOVA[1], R.I. GLUSHAKOV[4,5], O.V. BUDILOVSKAYA[1,2], A.A. KRYSANOVA[1,2], A.G. GORSKII[1], A.M. GZGZYAN[1,5], I.YU. KOGAN[1,5]

THE EFFECTIVENESS OF LOCAL CYTOKINE THERAPY FOR CHRONIC ENDOMETRITIS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, St. Petersburg, Russia
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
[4]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia
[5]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Objective: *To evaluate the effectiveness of the complex of natural antimicrobial peptides and cytokines (preparation Superlymph, rectal suppositories) in the complex treatment of chronic endometritis (CE) in infertile patients.*
Materials and methods: *This was a prospective (n=64) randomized, placebo-controlled, blinded study on the effectiveness of the complex of natural antimicrobial peptides and cytokines (Superlymph) in the complex treatment of CE in infertile patients aged 28 to 37 years (mean age was 31.88±2.65 years). Endometrial microbiota was studied. After screening and randomization, patients were categorized into the main group (n=32) and the control group (n=32). All patients received doxycycline monohydrate treatment. Additionally, patients of the main group received two courses of Superlymph with an interval of three weeks. Before and after the treatment, the microflora of the uterine cavity was evaluated and immunohistochemical examination of endometrial biopsy samples was performed.*
Results: *After the analysis of microbiology data, it was found that the addition of local cytokine therapy contributes to the elimination of 84.04% of identified microorganisms from the uterine cavity, but in the control group this indicator was 59.13% (χ^2=13.075, p<0.001). There was also a statistically significant decrease in the severity of CE in the main group (χ^2=10.563, p=0.002).*
Conclusion: *Adjuvant cytokine therapy in the combination treatment of CE increases a rate of elimination of microbial agents from the uterine cavity and significantly reduces the severity of CE.*

Keywords: *chronic endometritis, idiopathic infertility, local chemotherapy, Superlymph.*

Authors' contributions: Tapilskaya N.I., Glushakov R.I. – developing research design, performing statistical analysis of the obtained data, article writing; Tolibova G.Kh. – performing histological and immunohistochemical studies; Kopylova A.A., Gzgzyan A.M. – obtaining the data for analysis, reviewing publications on the topic of the article; Savicheva A.M., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A. – all stages of performing nucleic acid amplification methods; Gorskii A.G. – statistical processing of research results; Kogan I.Yu. – general management of the clinical trial, staff coordination, article writing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.
Funding: The study was performed with the financial support of Immunotherapy Center "Immunohelp", LLC.
Ethical approval: The study was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction.
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: Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Gorskii A.G., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2022; 2: 91-100 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100

Распространенность хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток с повторными неудачами имплантации, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне 15–42% случаев [1]. По результатам гистероскопии ХЭ диагностируется у 57,8% женщин с тремя потерями беременности и более [2]. Фактически ХЭ является заболеванием, которое нельзя игнорировать в контексте выполнения вспомогательных репродуктивных технологий [3].

На сегодняшний день трудно опровергнуть тот факт, что именно микробные агенты выступают спусковым механизмом или являются наиболее значимым модулирующим фактором иммунных, гормональных, гемостазиологических нарушений, влияющих на нормальное функционирование тканей эндометрия. Однако контаминация полости матки микробными агентами не всегда и не у всех пациенток приводит к развитию воспалительной реакции, в связи с чем до настоящего времени нет понимания, какие микробные агенты в данной экологической нише являются комменсалами, резидентами или патогенами [4]. Более того, до 75% всех инфекций человека протекает с формированием биопленок, что часто ведет к хронизации воспалительного процесса, рецидивированию заболевания, развитию осложнений [5].

Полагают, что формирование и персистенция биопленок играют существенную роль в патогенезе целого ряда инфекционных заболеваний, включая ХЭ [6]. Swidsinski A. et al. продемонстрировали, что у половины женщин, страдающих бактериальным вагинозом, в эндометрии обнаруживалась полимикробная биопленка [7]. Поиск и разработка технологий, с помощью которых можно воздействовать на бактерии в биопленке либо напрямую, либо путем обеспечения доступа к бактериям антибиотиков, являются чрезвычайно актуальными задачами [8].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения естественного комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов (препарат «Суперлимф») в комплексном лечении ХЭ у пациенток с бесплодием.

Материалы и методы

Общий дизайн исследования

С апреля 2020 г. по июнь 2021 г. включительно проведено проспективное (n=64) рандомизированное плацебо-контролируемое ослепленное исследование по оценке эффективности применения естественного комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов (препарат «Суперлимф», суппозитории вагинальные и ректальные, 25 ЕД) в комплексном лечении ХЭ у пациенток с бесплодием. В исследование были включены 64 пациентки репродуктивного возраста (от 28 до 37 лет, средний возраст 31,88±2,65 года), соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения. Все включенные в исследование женщины имели диагноз «хронический эндометрит», установленный на основании иммуногистохимического и морфологического методов не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование. При включении в исследование на этапе скрининга проводилось исследование микробиоты эндометрия. После завершения лечения через 1 месяц повторно оценивали микробиоту полости матки пациенток и проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия, при этом забор материала из полости матки до и после лечения проводили на 19–21-й день менструального цикла.

Критерии включения в исследование: возраст пациентки от 20 до 38 лет в момент включения в протокол; диагноз бесплодия, выставленный в течение не менее одного года до включения в исследование; морфологически и иммуногистохимически подтвержденный ХЭ; наличие беременности и родов в анамнезе; подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: возраст пациентки моложе 20 лет и старше 38 лет; менее 36 месяцев после родов, аборта или завершения лактации в момент начала прохождения обследования; наличие любого значимого гинекологического заболевания, требующего лечения; наличие хронического болевого синдрома; наличие злокачественных новообразований любой локализации, в том числе и в анамнезе; наличие сахарного диабета или любых других эндокринных заболеваний за исключением аутоиммунного тиреоидита, требующих назначения системной терапии и/или хирургического лечения; индекс массы тела (по Кетле) более 34,9 кг/м^2 в момент включения в исследование; положительные результаты анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С и антитела к ВИЧ-1/2; наличие психиатрических заболеваний, избыточное потребление алкоголя или психотропных веществ в анамнезе; любое состояние организма, которое, по заключению исследователя, может повлиять на прохождение процедур протокола и других мероприятий в рамках исследования.

Критерии исключения из исследования: наступление беременности во время проведения исследования; наличие любого значимого клинического события, которое способно отразиться на данных исследования; отзыв информированного согласия.

Данные включенных в исследование пациенток представлены в таблице 1.

Селекция и рандомизация пациенток, назначение лечения

Рандомизация проводилась после подписания информированного согласия методом закрытых конвертов с учетом критериев включения и исключения. Все женщины получали противомикробную химиотерапию доксициклина моногидратом по 100 мг 2 раза в сутки 10 дней. При необходимости после курса доксициклина назначалась антимикотическая терапия: флуконазол 150 мг однократно или двукратно (с интервалом 2 суток). Пациентки основной группы (n=32) одновременно с началом противомикробной химиотерапии получали препарат «Суперлимф» ректально в виде суппозиториев по 25 ЕД 1 раз в день в течение 20 дней вне зависимости от дня менструального цикла, при этом через 21–24 дня курс лечения иммуномодулятором повторяли. Пациентки группы сравнения (n=32) получали свечи плацебо в аналогичном для препарата «Суперлимф» режиме.

Объем обследования пациенток

Забор материала для исследования

Исследовали эндометрий, полученный при помощи эндобраш (Endobrash Standard For Endometrial Cytology; Laboratorie C.C.D., Франция) до и после лечения. Этап выделения ДНК из полученного биоматериала проводили с использованием комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» (ООО «НекстБио», Москва, Россия), для постановки реакции амплификации нуклеиновых кислот использовали детектирующие амплификаторы DT-96 и DTprime (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Молекулярно-генетические исследования

Молекулярно-генетическое исследование микробиоты в эндометриальном биоптате проводили с использованием модифицированного мультиплексного теста на основе ПЦР в режиме реального времени («ДНК-Технология», Москва), который позволяет определить количество ДНК искомого

микроорганизма в образце, выражаемое в геномных эквивалентах (ГЭ). Количество ГЭ пропорционально количеству клеток микроорганизма. С помощью данного теста детектировали общую концентрацию бактериальной ДНК, соответствующую общей бактериальной массе (ОБМ), а также концентрацию (абсолютную и относительную) следующих групп микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium*, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/Veillonella/Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*. Кроме того, оценивали абсолютную концентрацию *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* и грибов рода *Candida*. Также с помощью подобной методики проводилась идентификация патогенных бактерий *(Neisseria gonorrhoeae)*, простейших *(Trichomonas vaginalis)*, внутриклеточных агентов *(Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium)* и вирусов (вирус простого герпеса 1/2 типа (HSV1/2), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 6 типа (HHV-6A), вирус Эпштейна–Барр (EBV)). Вирус папилломы человека определяли системой КВАНТ-21 («ДНК-Технология», Москва), выявляющей методом ПЦР в реальном времени ВПЧ высокого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типы) и низкого (6, 11, 44 типы) онкогенного риска с определением вирусной нагрузки. Определялись как абсолютный – количество копий ДНК ВПЧ в образце, так и относительный результат – количество копий ДНК ВПЧ на количество геномной ДНК человека, т.е. с учетом контроля взятия материала.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования

На этапе селекции у всех пациенток морфологически верифицирован ХЭ. Гистологическое исследование проводили по классической методике на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении ×100, ×400. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводили на парафиновых

Таблица 1. Данные пациенток с ХЭ и бесплодием

Показатель	Все пациентки	Основная группа	Группа сравнения
Количество пациенток, *n*	64	32	32
Возраст средний [минимальный; максимальный], лет	31,88±2,65 [28;37]	32,03±2,69 [28;37]	31,72±2,63 [28;36]
Медиана [25% перцентиль; 75% перцентиль], лет	32 [29;34]	32 [29;34]	32 [29;34]
W-критерий (*p*)	0,911 (0,0002)	0,908 (0,009)	0,905 (0,008)
Социальный статус			
замужем	43 (67,2%)	19 (59,4%)	24 (75,0%)
не замужем (постоянный партнер)	21 (32,8%)	13 (40,6%)	8 (25,0%)
Индекс массы тела, кг/м², n (%)			
18,5–19,9	6 (9,4%)	3 (9,4%)	3 (9,4%)
20,0–24,9	39 (60,1%)	16 (50,0%)	23 (71,9%)
25,0–29,9	17 (26,6%)	11 (34,4%)	6 (18,8%)
30,0–34,9	2 (3,1%)	2 (6,2%)	–
Курение			
да	13 (20,3%)	8 (25,0%)	5 (15,6%)
Нет	51 (79,7%)	24 (75,0%)	27 (84,4%)
Беременность в анамнезе			
1	58 (90,6%)	29 (90,6%)	29 (90,6%)
2 и более	6 (9,4%)	3 (9,4%)	3 (9,4%)
Роды в анамнезе			
1	62 (96,9%)	32 (100,0%)	30 (93,8%)
2	2 (3,1%)	–	2 (6,2%)
Артифициальные аборты в анамнезе			
не было	59 (92,2%)	29 (90,6%)	30 (93,8%)
1	5 (7,8%)	3 (9,4%)	2 (6,2%)

срезах, использовали стандартный одноэтапный протокол с использованием первичных антител в стандартных разведениях к провоспалительным маркерам ($CD8^+$, $CD20^+$, $CD4^+$, $CD138^+$) фирмы Dako Cytomation (Дания). Степень выраженности ХЭ определяли по совокупности гистологического и иммуногистохимического исследований (фибропластические изменения, склероз сосудов, мононуклеарная инфильтрация в строме) и количественной оценке комбинации антител цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD20^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), плазмоцитов ($CD138^+$) по шкале, разработанной Толибовой Г.Х. и соавт. [9].

Статистический анализ

Качественные признаки представлены в виде абсолютных (количество) и относительных (удельный вес/частота, в %) данных, количественные – в зависимости от варианта распределения признака (по W-критерию Шапиро–Уилка) в виде среднего значения ± стандартное отклонение (нормальное распределение) или в виде медианы с границами 25% и 75% перцентиля (отличное от нормального распределение). Значимость различий проверяли в зависимости от вида распределения с использованием *t*-теста Стьюдента или *U*-критерия Манна–Уитни соответственно. Соотношение частот при расщеплении признаков в группах проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими Порядками и Стандартами оказания медицинской помощи и другими регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Соотношение пользы и рисков от введения в сравнительное исследование плацебо локальным Этическим комитетом расценено как совокупная польза для участниц исследования, заключающаяся в комплексной диагностике заболевания и назначении противомикробных препаратов.

Результаты

При анализе микробиоты в полости матки у пациенток с ХЭ до лечения следует отметить, что только в 6 (9,23%) образцах эндометрия не было выявлено никаких микроорганизмов. Ни в одном из образцов не были выявлены такие микроорганизмы, как *Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis,* HSV-1/2, CMV, EBV, HHV-6. Только лактобациллы были обнаружены в 6/64 (9,23%) пробах эндометрия, а сочетание лактобацилл и бифидобактерий определялось только в 1 пробе (1,54%). В остальных пробах (n=51) было выявлено от 1 (у 13 женщин, 20,3%) до 10 (у 1 женщины, 1,56%) микробных агентов (табл. 2). Несколько микроорганизмов (более 4) было выявлено в полости матки в 17 пробах женщин до лечения (26,15%).

Наиболее часто до лечения в полости матки выявляли *Streptococcus spp.* – в 88%. Кроме того, у женщин с ХЭ в полости матки выявляли микроорганизмы семейства *Bacteroides spp.*, а также *Enterobacteriaceae, Gardnerella vaginalis* и *Staphylococcus spp.* в 56, 74, 48 и 26% соответственно.

В таблице 3 представлены данные по частоте обнаружения микроорганизмов в полости матки до и после лечения с использованием препарата «Суперлимф».

Как видно из представленных данных, у пациенток с ХЭ частота обнаружения *Streptococcus spp.* после лечения составила 26,6%, *Bacteroides spp.* – 7,8%, бактерий семейства *Enterobacteriaceae* – 30%, *Gardnerella vaginalis* – 11%, *Staphylococcus spp.* – 7,8% соответственно.

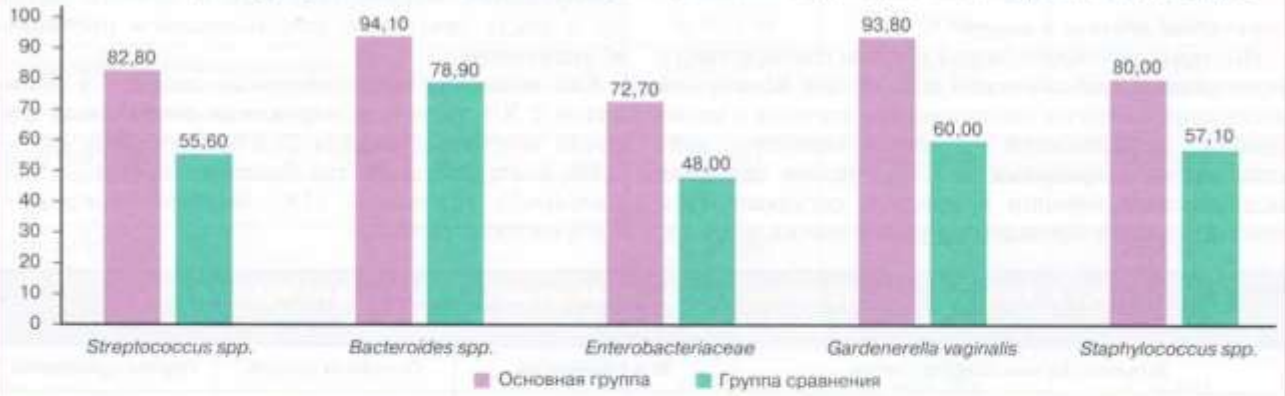
Таблица 2. Количество микробных агентов, выявленных в биоптатах из полости матки, у пациенток с ХЭ и бесплодием

Количество микроорганизмов	Все пациентки	Основная группа	Группа сравнения
Не выявлено микроорганизмов	6 (9,38%)	4 (12,5%)	2 (6,2%)
1 микробный агент *Только лактобациллы*	13 (20,3%) 6 (9,38%)	5 (15,6%) 3 (9,4%)	8 (25,0%) 3 (9,4%)
2 микробных агента *Сочетание лакто- и бифидобактерий*	6 (9,38%) 1 (1,56%)	5 (15,6%) –	1 (3,1%) 1(3,1%)
3 микробных агента	5 (7,8%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)
4 микробных агента	17 (26,6%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)
5 микробных агентов	3 (4,7%)	1 (3,1%)	2 (6,2%)
6 микробных агентов	6 (9,4%)	3 (9,4%)	3 (9,4%)
7 микробных агентов	5 (7,8%)	2 (6,2%)	3 (9,4%)
8 микробных агентов	2 (3,1%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
10 микробных агентов	1 (1,56%)	–	1 (3,1%)

Таблица 3. Частота обнаружения микроорганизмов в полости матки женщин с ХЭ и бесплодием до и после лечения

Пациентки	*Streptococcus spp.*		*Bacteroides spp.*		*Enterobacteriaceae*		*Gardnerella vaginalis*		*Staphylococcus spp.*	
	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)
Все группы (*n*=64)	56 (87,5)	17 (26,6)	36 (56,3)	5 (7,8)	47 (73,4)	19 (30,0)	31 (48,4)	7 (11,0)	17 (26,6)	5 (7,8)
χ^2	46,035		32,296		22,804		19,799		6,642	
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,010	
Элиминация после лечения	69,6%		86,1%		59,6%		77,4%		70,6	
Основная группа (*n*=32)	29 (90,6)	5 (15,6)	17 (53,1)	1 (3,1)	22 (68,8)	6 (18,8)	16 (50,0)	1 (3,1)	10 (31,3)	2 (6,2)
χ^2	33,192		17,391		14,286		15,7		5,026	
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		0,025	
Элиминация после лечения	82,8%		94,1%		72,7%		93,8%		80,0%	
Группа сравнения (*n*=32)	27 (84,4)	12 (37,5)	19 (59,4)	4 (12,5)	25 (78,1)	13 (40,6)	15 (46,9)	6 (18,8)	7 (21,9)	3 (9,4)
χ^2	12,866		13,302		7,838		4,536		1,067	
p	<0,001		<0,001		0,006		0,034		0,302	
Элиминация после лечения	55,6%		78,9%		48,0%		60,0%		57,1%	

Рис. 1. Элиминация микроорганизмов в полости матки женщин с хроническим эндометритом и бесплодием после лечения, %



Элиминация микроорганизмов в полости матки женщин с хроническим эндометритом и бесплодием после лечения в основной группе и группе сравнения представлена на рисунке 1.

При селекции пациентов в клиническое исследование гистологическое исследование биоптатов эндометрия на 19–22-й день цикла у обследованных пациенток выявило раннюю стадию фазы секреции с наличием диффузной равномерной субнуклеарной вакуолизацией желез и слабо выраженным развитием цитоплазмы в фибробластах стромы у 14 (21,9%) женщин. Средняя стадия фазы секреции характеризовалась извитыми железами с базально расположенными светлыми ядрами в железах эндометрия и хорошо выраженной цитоплазмой в клетках стромы, клубки спиральных артерий крупные, достигающие люминального эпителия у 23 (35,9%) пациенток. Слабо секреторная трансформация эндометрия с отставанием в развитии стромального компонента отмечена у 27 (42,2%) женщин. Наличие мононуклеарной инфильтрации, фибропластических изменений стромального компонента верифицировано в 26 (40,6%) случаях. В 9 (14,1%) случаях отмечены наличие перигландулярного фиброза, склероз сосудистой стенки спиральных артерий и полиморфных фолликулоподобных мононуклеарных инфильтратов. При ИГХ-исследовании эндометрия в 43 (67,2%) случаях верифицирован

Рис. 2. Выраженный хронический эндометрит: а – экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺); б – экспрессия В-лимфоцитов (CD20⁺); в – экспрессия плазмоцитов (CD138⁺). ИГХ ×200

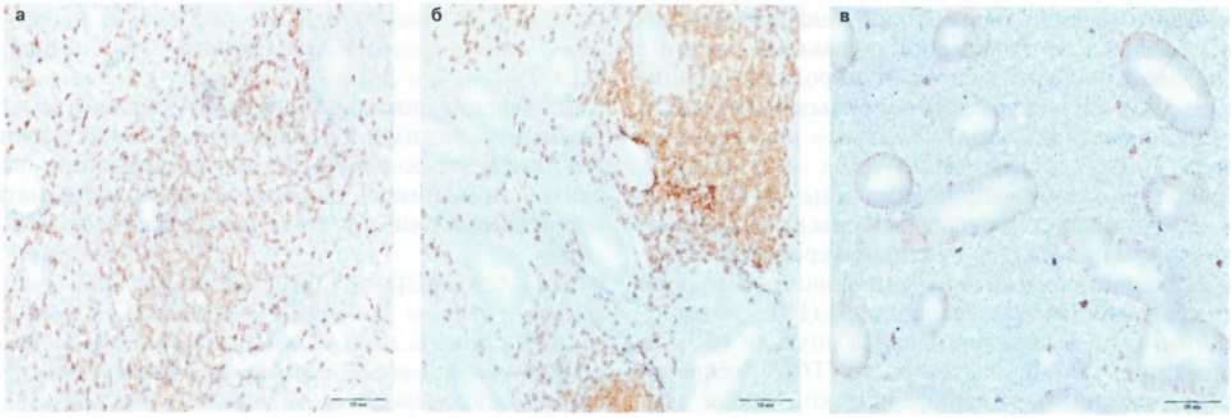


Рис. 3. Умеренно выраженный хронический эндометрит: а – экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺); б – экспрессия В-лимфоцитов (CD20⁺); в – экспрессия плазмоцитов (CD138⁺). ИГХ ×200

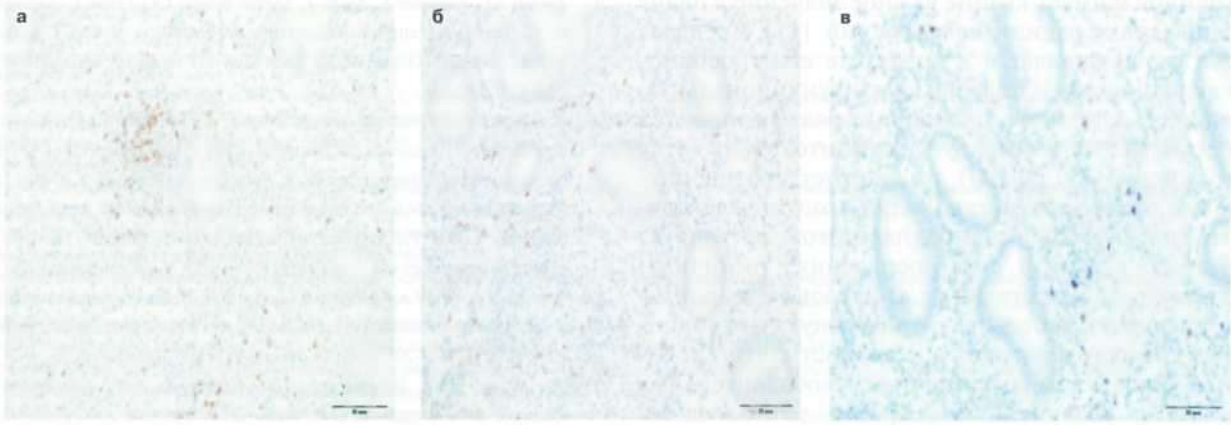


Таблица 4. Степень ХЭ и экспрессия рецепторов стероидных гормонов в эндометрии у пациенток с ХЭ и бесплодием

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)	до лечения *n* (%)	после лечения *n* (%)
Степень хронического эндометрита				
Выраженный	23 (71,9)	9 (28,1)	20 (62,5)	13 (40,6)
Умеренно выраженный	9 (28,1)	23 (71,9)	12 (37,5)	19 (59,4)
χ^2	10,563		2,252	
p	0,002		0,134	

выраженный ХЭ с 5-кратным увеличением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), В-лимфоцитов и плазмоцитов CD138⁺ (рис. 2).

В 21 (32,8%) случае верифицирован умеренно выраженный ХЭ с 3-кратным увеличением иммунопозитивных клеток (лимфоцитов, моноцитов, плазмоцитов) с очаговым и диффузным расположением клеток.

После проведения комбинированной терапии ХЭ морфологическое исследование проведено во всех случаях. Результаты ИГХ-исследования продемонстрировали снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺) в стромальном компоненте эндометрия с мелкоочаговым расположением клеток в 52 (81,3%) случаях (рис. 3).

Снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺) и увеличение Т-хелперов (CD4⁺) свидетельствует о снижении степени выраженности ХЭ до умеренно выраженного воспаления (табл. 4), при этом в основной группе после проведения комплексного лечения отмечалось более выраженное снижение удельного веса выраженного ХЭ.

Обсуждение

Все этапы развития воспаления и адекватность иммунного ответа на внедрение инфекта регулируются каскадом цитокиновых реакций, которые направлены на элиминацию чужеродных антигенов, и они же выступают основными игроками, обеспечивающими полноценную регенерацию поврежденных структур тканей [10].

Суперлимф является универсальным стимулятором иммунной системы, содержащим в своем составе комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов: фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО), трансформирующий фактор роста (ТФР), секретируемых лейкоцитами периферической крови свиньи. Суперлимф демонстрирует опосредованные противомикробные эффекты за счет модулирования иммунного ответа, что достигается сбалансированным сочетанием про- и противовоспалительных цитокинов и имеет крайне важное значение в плане профилактики рецидивов инфекции [11]. Препарат также рассматривается в контексте его способности активировать и поддерживать функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Суперлимф демонстрирует противовоспалительную, антиоксидантную и регенераторную активность, что проявляется снижением выраженности воспалительных реакций и увеличением скорости эпителизации раневых дефектов [12]. В проведенном нами исследовании назначение препарата «Суперлимф» в адъювантном режиме приводило к усилению элиминации микробных агентов из полости матки (84,04% vs 59,13%; χ^2=13,075; p<0,001) и снижению степени выраженности ХЭ, что подтверждено результатами молекулярно-генетических и ИГХ-исследований.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что включение в состав комплексного лечения ХЭ препарата «Суперлимф» 25 ЕД повышает эффективность терапии путем модулирования локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета [13]. Авторами было установлено увеличение числа пиноподий в железистых клетках, а также повышение экспрессии рецепторов половых стероидов в тканях эндометрия. В исследовании Базанова П.А. и соавт. выявлено, что назначение препарата «Суперлимф» в протоколе криопереноса эмбрионов увеличивает шансы успешной имплантации эмбриона [14].

Накопление научных знаний приводит к осознанию того факта, что противомикробная терапия не является достаточной для лечения ХЭ, так как после ее проведения и элиминации инфекционных агентов из полости матки через некоторое время может происходить повторная контаминация эндометрия восходящим и/или лимфогенным путем [15]. Антибактериальная терапия не должна заменять комплексный подход с использованием адъювантных методов лечения.

Заключение

Добавление локальной цитокинотерапии в адъювантном режиме к противомикробной терапии ХЭ приводит к более высокому удельному весу элиминации микробных агентов из полости матки и достоверно снижает степень выраженности ХЭ.

Литература/References

1. *Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J.* Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int. J. Fertil. Steril. 2020; 13(4): 250-6. https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779.
2. *Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., de Ziegler D., Ayoubi J.M.* Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. Fertil. Steril. 2021; 115(3): 546-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
3. *Espinós J.J., Fabregues F., Fontes J., García-Velasco J.A., Llácer J., Requena A.* et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. Reprod. Biomed. Online. 2021; 42(5): 939-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
4. *Тапильская Н.И.* Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002; 1(2): 15-26. [Tapilskaya N.I. The role of the immune system in the pathogenesis of pregnancy failure. Prerequisites for pharmacological correction. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2002; 1(2): 15-26. (in Russian)].
5. *Dabee S., Passmore J.A.S., Heffron R., Jaspan H.B.* The complex link between the female genital microbiota, genital infections, and inflammation. Infect. Immun. 2021; 89(5): e00487-20. https://dx.doi.org/10.1128/IAI.00487-20.
6. *Тапильская Н.И., Будиловская О.В., Крысанова А.А., Толибова Г.Х., Копылова А.А., Цыпурдеева Н.Д., Гизин А.М., Соничева А.М., Коган И.Ю.* Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 72-81. [Tapilskaya N.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A. et al. Endometrial microbiota of women with chronic endometritis and idiopathic infertility. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 4: 72-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.72-81.
7. *Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W., Dörffel Y., Schilling J., Halwani Z.* et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). Histol. Histopathol. 2014; 29(5): 567-87. https://dx.doi.org/10.14670/HH-29.10.567.
8. *Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Hall-Stoodley L.* Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. Nat. Rev. Microbiol. 2017; 15(12): 740-55. https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.99.
9. *Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А.* Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования. Санкт-Петербург; 2016. 44с. [Tolibova G.Kh, Tral' T.G, Kleshchev M.A. Endometrial dysfunction: an algorithm for clinical and morphological studies. SPb; 2016. 44p. (in Russian)].
10. *Wira C.R., Fahey J.V., Rodriguez-Garcia M., Shen Z., Patel M.V.* Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 72(2): 236-58. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12252.
11. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Ильязов Т.К., Рассохина О.В.* Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 154-60. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S., Ilyazov T.K., Rassokhina O.V. Clinical and immunological parallels in patients with infertility

and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2019; 12: 154-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.154-160.

12. *Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С.* Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. Акушерство и гинекология 2019; 5: 125-32. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Zaidieva Z.S., Skalnaya V.S. Modulation of the local expression of innate immune factors in patients with chronic endometritis and infertility. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2019; 5: 125-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132.

13. *Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р.* Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 119-26. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I. Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 2: 119-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126.

14. *Базанов П.А., Кузнецова И.А., Павлухина С.С., Горская О.С., Митюшина Н.Г.* Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом после лечения путем нормализации локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета. Проблемы репродукции. 2020; 26(5): 86-90. [Bazanov P.A., Kuznetsova I.A., Pavlukhina S.S., Gorskaya O.S., Mityushina N.G. The effectiveness of ART programs in patients with chronic endometritis after treatment by normalizing the local expression of innate immunity factors. Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26(5): 86-90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20202605186.

15. *Cicinelli E., Vitagliano A., Loizzi V., De Ziegler D., Fanelli M., Bettocchi S.* et al. Altered gene expression encoding cytochines, grow factors and cell cycle regulators in the endometrium of women with chronic endometritis. Diagnostics (Basel). 2021; 11(3): 471. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11030471.

Поступила 05.02.2022
Принята в печать 17.02.2022
Received 05.02.2022
Accepted 17.02.2022

Сведения об авторах:

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела репродукции, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, +7(812)328-98-22, tapnatalia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5309-0087

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, д.н.н, заведующая отделом патоморфологии, в.н.с., Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, +7(812)328-98-22, gulyatolibova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6216-6220

Савичева Алевтина Михайловна, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом медицинской микробиологии, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, +7(812)328-98-22, savitcheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3870-5930

Копылова Анастасия Александровна, аспирант отдела репродукции, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, +7(812)328-98-22, iagmail@ott.ru

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела (недико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; доцент кафедры фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, +7(812)292-32-53, glushakovruslan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0161-5977

Будиловская Ольга Викторовна, н.с. отдела медицинской микробиологии, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, +7(812)328-98-22, o.budilovskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7673-6274

Крысанова Анна Александровна, н.с. отдела медицинской микробиологии, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, +7(812)328-98-22, krusanova.anna@mail.ru

Горский Антон Григорьевич, студент 6 курса медицинского факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, +7(812)303-51-36, antong9988@mail.ru

Гзгзян Александр Мкртичевич, д.м.н., заведующий отделом репродукции, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, +7(812)328-98-22, iagmail@ott.ru, https://orcid.org/0000-0003-3917-9493

Коган Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Директор Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, ikogan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7351-6900

Автор, ответственный за переписку: Наталья Игоревна Тапильская, tapnatalia@yandex.ru

Authors' information:

Natalya I. Tapilskaya, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading researcher at the Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, +7(812)328-98-22, tapnatalia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5309-0087

Gulrukhsor Kh. Tolibova, MD, PhD, DSci (Medicine), Head of the Department of Pathomorphology, Leading researcher, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Associate professor, S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, +7(812)328-98-22, gulyatolibova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6216-6220

Alevtina M. Savicheva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, +7(812)328-98-22, savitcheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3870-5930

Ruslan I. Glushakov, MD, PhD, DSci (Medicine), Head of the Department (medical and biological research) of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6; Associate professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7-9, +7(812)292-32-53, glushakovruslan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0161-5977
Olga V. Budilovskaya, Researcher at the Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, +7(812)328-98-22, o.budilovskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7673-6274
Anna A. Krysanova, Researcher at the Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, +7(812)328-98-22, krusanova.anna@mail.ru
Anton G. Gorskii, 6th year student of the Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, +7(812)303-51-36, antong9988@mail.ru
Alexander M. Gzgzyan, MD, PhD, DSci (Medicine), Head of the Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University, 199034, Russia, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., 7-9, +7(812)328-98-22, iagmail@ott.ru, https://orcid.org/0000-0003-3917-9493
Igor Yu. Kogan, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7-9, ikogan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7351-6900
Corresponding author: Natalya I. Tapilskaya, tapnatalia@yandex.ru

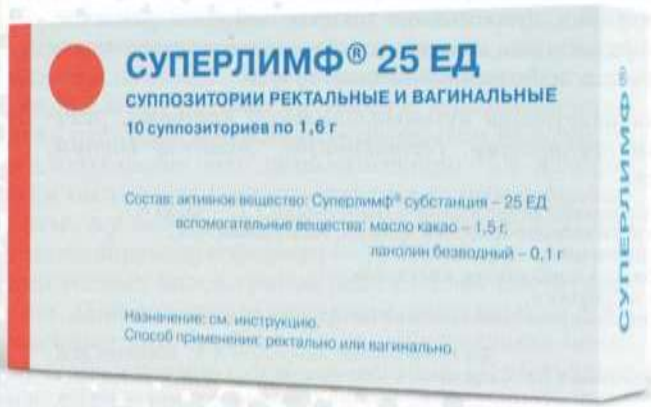
СУПЕРЛИМФ®

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- **20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**
- **12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**
- **БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ (WWW.DISSERCART.COM)**

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием**.
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы.***
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli****



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ*.

Центр иммунотерапии «ИммуноХелп»

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

Больше информации на сайте

www.superlimf.ru

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.З. ХАШУКОЕВА[1], М.В. БУРДЕНКО[1], Э.А. МАРКОВА[1], Т.Е. ДМИТРАШКО[2]

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2] ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность: *Проблема терапии вульвовагинального кандидоза (ВВК) – еще не до конца решенная задача. Развитие фарминдустрии и клинические исследования, проводимые с применением различных антимикотических препаратов, пока не дают серьезных оснований, чтобы поставить точку в терапии ВВК. Исследовательская работа в этом направлении актуальна. На фармакологическом рынке существует препарат, выделяющийся среди других антимикотических средств, – сертаконазол. Он обладает высокими показателями эффективности и безопасности, что подтверждается рядом исследований, данные которых отражены в статье.*

Результаты: *Проведена оценка эффективности терапии сертаконазолом у 25 пациенток с хронической рецидивирующей формой ВВК. Во всех случаях диагноз ВВК был подтвержден клиническими и лабораторными методами, у женщин преимущественно определялась C. albicans. Пациентки получали Залаин в дозе 300 мг однократно в форме вагинального суппозитория. Побочных эффектов от приема препарата ни у одной пациентки отмечено не было. Через сутки после введения суппозитория 13 пациенток заявили о существенном улучшении состояния за счет уменьшения зуда и жжения, а 12 женщин отметили полное исчезновение симптомов заболевания. Через неделю после лечения у всех пациенток клинические жалобы в отношении ВВК были купированы, что подтверждено данными повторных культуральных исследований.*

Заключение: *Терапия ВВК, проводимая препаратом, в составе которого есть сертаконазол, определяет благополучный исход в борьбе с заболеванием. Важно применение комплексного подхода в лечении, а именно – подключение адъювантной терапии, существенно ускоряющей выздоровление, которая также может быть использована для профилактики, направленной на снижение вероятности возникновения рецидива ВВК и/или сопутствующих заболеваний половой сферы.*

Ключевые слова: *вульвовагинальный кандидоз, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, резистентность к противогрибковым препаратам, сертаконазол, Залагель Интим, Залаин суппозитории, Залаин крем.*

Вклад авторов: Хашукоева А.З., Бурденко М.В. – концепция и дизайн исследования; Дмитрашко Т.Е. – сбор и обработка материала; Дмитрашко Т.Е., Маркова Э.А. – статистическая обработка данных; Хашукоева А.З., Маркова Э.А. – написание текста; Хашукоева А.З. – редактирование.
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.

Для цитирования: Хашукоева А.З., Бурденко М.В., Маркова Э.А., Дмитрашко Т.Е. Современные методы преодоления резистентности возбудителей вульвовагинального кандидоза. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 102-108
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.102-108

A.Z. KHASHUKOEVA[1], M.V. BURDENKO[1], E.A. MARKOVA[1], T.E. DMITRASHKO[2]

OVERCOMING RESISTANCE TO PATHOGENS OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS USING MODERN METHODS

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: *The therapy of vulvovaginal candidiasis (VVC) still remains an unsolved issue. The development of the pharmaceutical industry and clinical studies conducted with the use of various antimycotic drugs have not provided the clear answers to the questions about the treatment of VVC. Research work in this sphere is relevant.*

Among other antimycotic drugs in the pharmacological market, sertaconazole appears to be promising. It has high efficiency and safety indicators which are confirmed by a number of studies; the data of the studies are presented in the article. Sertaconazole is a drug that has a triple effect on fungal pathogens: fungicidal and fungistatic action, as well as inhibition of dimorphic transformation (it blocks the transition of the fungus from a non-pathogenic to a pathogenic one which significantly increases the inter-relapse interval of VVC.

Results: *The therapeutic efficacy of sertaconazole was evaluated in 25 patients with chronic recurrent VVC. In all cases, the diagnosis of VVC was confirmed by clinical and laboratory methods, C. albicans was mainly identified in women. The patients received Zalain at a dose of 300 mg once in the form of a vaginal suppository. No patients reported side effects after taking the drug. A day after the introduction of the suppository, 13 patients noted a significant improvement in their condition due to a decrease in itching and burning and 12 patients noted the complete disappearance of symptoms of the disease. A week after the treatment, all patients' symptoms of VVC were relieved; the results of the repeated cultural studies confirmed it.*

Conclusion: *The treatment of VVC with a drug containing sertaconazole determines a successful outcome in the fight against the disease. It is important to use an integrated approach in its treatment and include adjuvant therapy which significantly accelerates recovery. Such therapy can also be used for the prevention aimed at reducing the likelihood of recurrent VVC and/or concomitant diseases of the genital tract.*

Keywords: *vulvovaginal candidiasis, recurrent vulvovaginal candidiasis, resistance to antifungal drugs, sertaconazole, Zalagel Intim, Zalain suppository, Zalain cream.*

Authors' contributions: Khashukoeva A.Z., Burdenko M.V. – developing the concept and design of the study; Dmitrashko T.E. – collecting and processing the material; Dmitrashko T.E., Markova E.A. – statistical data processing; Khashukoeva A.Z., Markova E.A. – writing the text of the manuscript; Khashukoeva A.Z. – editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.
Funding: The study was performed without any financial support.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

For citation: Khashukoeva A.Z., Burdenko M.V., Markova E.A., Dmitrashko T.E. Overcoming resistance to pathogens of vulvovaginal candidiasis using modern methods. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 102-108 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.102-108

На сегодняшний день распространенность вульвовагинального кандидоза (ВВК) в нашей стране достигает поистине невероятных масштабов. По данным многочисленных исследований, ВВК занимает второе место среди инфекционных поражений влагалища. И, к сожалению, значимой тенденции к улучшению ситуации с заболеваемостью пока нет. Уже давно известным фактом является то обстоятельство, что приблизительно 75% женщин хотя бы раз в жизни столкнулись с этим заболеванием, а у 5–8% оно переходит в хроническую или рецидивирующую форму [1–3]. Несмотря на то что патогенных видов грибов рода *Candida* насчитывается 27 видов, ранее основным возбудителем ВВК выступал вид *Candida albicans*, обуславливая около 90–95% всех эпизодов заболевания [4]. Однако в настоящее время все большую актуальность приобретают *Candida non-albicans*, которые вызывают 8–20% всех случаев ВВК [5]. Основная проблема, которая встает перед врачами в плане борьбы с высокими показателями заболеваемости, состоит в том, что до сих пор не полностью изучены все патогенетические звенья инфекционного процесса, ввиду чего достаточно сложно подобрать наиболее эффективную схему лечения, которая помогла бы коренным образом изменить ситуацию с заболеваемостью ВВК. Ко всему прочему добавляется проблема с формированием хронических и рецидивирующих форм заболевания. На терапевтические успехи негативным образом влияет одна особенность *Candida non-albicans* – эти грибы достаточно сложно обнаружить при проведении стандартной микроскопии, а проведение культурального метода предполагает определенные сложности [1, 6, 7]. Резистентность к антимикотическим препаратам, обусловленная формированием адаптогенной устойчивости микроорганизмов, связанная с неверно подобранными схемами лечения, проведением неадекватной терапии в ключе несоблюдения режима дозирования и длительности лечения, а также нередкое самолечение пациенток также играют значимую роль в проблематике заболеваемости ВВК.

По своей сути ВВК оказывает отрицательное влияние не только на физическое состояние здоровья женщины, нанося своеобразный удар по репродуктивной системе; кандидоз обуславливает серьезные социальные и психологические проблемы, с которыми сталкиваются женщины [8]. Это мнение подтверждают суровые статистические данные большого количества социологических опросов, которые показывают, что у пациенток, страдающих ВВК, значительно снижено качество жизни. Помимо того, что клинические симптомы заболевания доставляют физический дискомфорт, они влияют на состояние благополучия женщин. Пациентки демонстрируют неудовлетворенность качеством своей социальной жизни, нередко страдают от депрессивных и тревожных состояний. Отмечается ухудшение в сексуальной сфере, так как половая жизнь для многих становится дискомфортной или даже невозможной [9]. Опосредованно ВВК влияет даже на финансовое благополучие женщин, что, во-первых, связано с немалыми расходами на обследование и лечение, особенно при рецидивирующих формах заболевания, а во-вторых, психологические и психические расстройства, возникающие на фоне

ВВК, не дают в полном объеме реализоваться женщинам в своей трудовой деятельности.

Таким образом, ВВК имеет не только медицинское, но и социальное значение, что должно еще больше потенцировать клиницистов изыскивать новые методы борьбы с заболеванием.

Предрасполагающие факторы

Возникновению ВВК всегда предшествуют события, которые могут быть обусловлены огромным количеством факторов, к числу которых относятся применение антибактериальной терапии, гормональный дисбаланс, особенности половой жизни женщины, прием оральных контрацептивов или глюкокортикоидов, иммуносупрессия, в том числе возникающая на фоне беременности, и многое другое [10]. Однако очень часто врачи-клиницисты задаются вопросом: по какой причине возникает ВВК, когда у женщины нет буквально ни одного предрасполагающего фактора? Интересно, что при этом зачастую возникает хроническая форма ВВК, которая склонна к частому рецидивированию. Поэтому в настоящее время пристальное внимание приковано не только к «привычным» и «обыденным» факторам риска. Все большую значимость приобретают генетические особенности конкретного организма, в частности, речь идет о полиморфизме генов, которые, как было выяснено, могут обуславливать возникновение заболевания без влияния общепринятых факторов риска [11]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что у большого количества пациенток, страдающих ВВК, особенно его хронической и рецидивирующей формами, у которых отсутствуют факторы, предрасполагающие к развитию данного заболевания, имеется полиморфизм гена *TLR2* – Pro631His. Данные наблюдений достоверно свидетельствуют о том, что у женщин, имеющих Pro631His, хронический рецидивирующий ВВК возникает в 3 раза чаще, чем в популяции [12]. Также обнаружено генетически детерминированное увеличение риска развития кандидозного поражения кожи. Кроме того, есть генетические факторы, которые влияют на вероятность возникновения кандидемии [13]. К таковым относятся R753Q – вариант гена *TLR2*, а также точечные мутации гена *TLR1*. Относительно рецидивирующего ВВК было установлено, что влиять на характер течения заболевания может и полиморфизм генов *IL-12Rβ1* и *IL-4* [14].

Тем не менее то обстоятельство, что врачи стали принимать во внимание генетические аспекты, обусловливающие возникновение ВВК, вовсе не говорит о том, что работа в плане определения новых предрасполагающих факторов, которые не были известны до настоящего времени, должна останавливаться. Безусловно, о причинах возникновения ВВК, патогенезе заболевания, течении патологического процесса известно немало, но все же до сих пор нельзя утверждать, что ВВК – заболевание, с которым можно легко справиться.

Принципы выбора лекарственного препарата для лечения вульвовагинального кандидоза

Начиная лечение пациенток, страдающих ВВК, необходимо руководствоваться строгими принципами выбора оптимального лекарственного средства для проведения терапии [15]. Речь идет об определенных общих требованиях, которые предъявляются к лекарственным средствам вне зависимости от их принадлежности к фармакологической группе. В первую очередь препарат непременно должен иметь достаточно широкий спектр антимикробного действия, потому как нередко заболевание имеет полиморфное происхождение. Иными словами, клиницисты часто сталкиваются с ситуациями, когда в развитии заболевания принимают участие полимикробные сообщества с доминированием какого-либо одного вида. Однако изолированное фармакологическое воздействие только на доминирующую группу инфектов зачастую не приводит к достижению желаемого терапевтического эффекта. В этом случае на передний план могут выйти симптомы уже другого дисбиотического заболевания ввиду того, что опустевшая экологическая ниша моментально заполняется микроорганизмами другого вида, которые «соседствовали» с грибами рода *Candida*. Поэтому препарат непременно должен действовать на большое число патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Второй момент, который является не менее значимым в подборе лекарственного средства, – это его способность оказывать быстрое терапевтическое действие. Максимально скорое достижение положительных результатов в виде облегчения состояния оказывает существенное влияние на комплаентность пациенток к лечению [16]. Это обстоятельство увеличивает шансы на проведение наиболее полной, адекватной терапии ВВК, что качественно может отразиться на снижении частоты хронизации процесса. Кроме того, быстро достигнутое облегчение, которое получают пациентки во время терапии, влияет на значимость его социального аспекта, существенно его снижая. Еще один принцип, которому важно уделить большое внимание, – это безопасность препарата. Лекарственное средство не должно оказывать негативное влияние ни на системном, ни на местном уровне. Особенно важно отсутствие местного влияния, так как состояние микробиоты влагалища при ВВК и без того имеет серьезные сдвиги в сторону доминирования условно-патогенной микрофлоры [17]. Поэтому деструктивное воздействие препарата на лактобациллы, которые по видовому и количественному составу не соответствуют состоянию нормоценоза, крайне нежелательно. То же касается и эпителиоцитов, которые также подвержены патологическому влиянию, оказываемому на них адгезированными грибами.

Следовательно, препарат для терапии ВВК необходимо выбирать в соответствии с этими аспектами, учет которых позволит провести лечение пациенток максимально быстро и эффективно.

Проблемы терапии вульвовагинального кандидоза

В современной амбулаторной клинической практике наиболее распространенными и широко используемыми лекарственными средствами являются препараты группы азолов – производные имидазола, которые представлены несколькими поколениями препаратов, и производные триазола (итраконазол и флуконазол) [18]. Тем не менее, несмотря на широчайший выбор лекарственных антимикотических средств, высокой эффективности в лечении ВВК достичь не удалось. Во многом это определяется резистентностью микроорганизмов к лекарственным средствам, что, в свою очередь, связано с адаптивной способностью самого инфекционного агента. Устойчивость грибов к тем или иным препаратам также может быть обусловлена бесконтрольным и непрофильным использованием антимикотических препаратов, к которому прибегают пациентки [5, 19]. Самостоятельный прием противогрибковых лекарственных средств при заболеваниях, имеющих схожую симптоматику с ВВК, или же лечение действительно существующего ВВК, но неадекватными дозами и коротким курсом, также могут привести к ситуации, когда у микроорганизмов формируется резистентность к большинству азолов. Особое внимание необходимо уделять вопросам перекрестной резистентности, о которой, к сожалению, нередко забывают многие клиницисты. Классическим примером является устойчивость к флуконазолу, который некогда был препаратом первой линии в терапии ВВК. Однако, согласно результатам проведенных исследований, на сегодняшний день более 25% грибов *C. albicans* инертны к флуконазолу [15]. Похожая ситуация развивается и с другими представителями азолов: к итраконазолу не чувствительны около 50% *C. albicans* и *non-albicans*; к миконазолу чувствительность снизилась на 20%. Однако надо принимать во внимание, что процесс роста резистентности не остановится по ряду причин. Таким образом получается, что при наличии большого количества препаратов, обладающих противогрибковой активностью, акушеры-гинекологи могут оказаться абсолютно бессильными в плане лечения ВВК из-за проблемы резистентности к большинству антимикотиков. В этом ключе встает проблема поиска кардинально нового лекарственного препарата, который бы отвечал всем критериям, предъявляемым к антимикотику в отношении терапии ВВК, с учетом нарастающей резистентности к противогрибковым препаратам.

Новые возможности терапии вульвовагинального кандидоза

В результате большого количества исследований, проведенных с целью поиска нового лекарственного препарата, обладающего максимальной эффективностью и безопасностью в терапии ВВК, группой исследователей из Испании было обнаружено, что некоторые антимикотические вещества могут проявлять синергизм. Именно на основании этого принципа был разработан абсолютно новый препарат, в котором содержатся два компонента, способные усиливать антимикотическую активность друг друга [20]. Данное лекарственное средство – сертаконазол – обладает очень мощным противогрибковым эффектом, поэтому создание такого препарата можно назвать своеобразным революционным прорывом в области фармакологии. Отличительной особенностью сертаконазола является не только то, что он состоит из двух компонентов, которые усиливают действие друг друга, что само по себе увеличивает эффективность препарата. Пристального внимания заслуживает бензотиофеновая группа, обладающая теми биологическими свойствами, которые так необходимы для эффективной борьбы с ВВК. Бензотиофен способен оказывать выраженное противомикотическое действие, обладая при этом низким коэффициентом токсичности. Благодаря наличию этого вещества в составе препарата происходит увеличение проницаемости клеточной стенки гриба с дальнейшей ее перфорацией. Данные явления связаны со способностью бензотиофена замещать триптофан ввиду своей химической схожести с последним. За счет такой «подмены» сертаконазол вызывает деструктуризацию клеточной стенки гриба, тем самым потенцируя ее гибель; иначе говоря, реализуется фунгицидный эффект антимикотического препарата [21].

Второй компонент препарата, представленный азоловой группой, обеспечивает фунгистатическое действие на грибы рода *Candida*, то есть тормозит разрастание патогена. Кроме фунгицидного и фунгистатического эффекта, сертаконазол обладает способностью блокировать переход непатогенной формы гриба в патогенную [22]. Таким образом, сертаконазол – препарат, оказывающий тройное воздействие на грибы: фунгицидное, фунгистатическое, ингибирование диморфной трансформации (блокирует переход гриба из непатогенной формы в патогенную), что существенно увеличивает межрецидивный интервал ВВК [23]. Применение сертаконазола в терапии ВВК позволяет нанести одномоментный тройной удар по возбудителю заболевания.

Помимо стабильного и надежного воздействия на колонии патогенов, клиницистов привлекает широкий терапевтический спектр, характерный для сертаконазола, который представлен на фармацевтическом рынке препаратом «Залаин суппозитории». Он способен проявлять свою активность не только по отношению к *C. albicans*, но и к *C. non-albicans*, которые в последнее десятилетие существенно потеснили «классического» возбудителя ВВК. Залаин суппозитории оказывает терапевтическое действие на такие виды грибов, как *C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. krusei, C. parapsilosis, C. neoformans*. Кроме того, сертаконазол обладает доказанной эффективностью и в отношении грамположительных бактерий – *Streptococcus, Staphylococcus, L. monocytogenes*, а также действует и на грамотрицательные инфекционные агенты, в число которых входят *E. faecium, E. faecalis, Corynebacterium spp., Bacteroides spp., P. acnes* [24]. Поэтому препарат

предпочтителен для терапии ВВК, учитывая тот факт, что заболевание нередко сочетается с другими инфекционными и дисбиотическими состояниями.

В настоящее время на фармацевтическом рынке сертаконазол представлен линейкой препаратов, в которую входят вагинальные суппозитории и крем. Эти формы при необходимости можно комбинировать друг с другом, тем самым добиваясь наиболее выраженного клинического эффекта. Отличительной особенностью Залаина является ультракороткий курс лечения. В данном конкретном случае речь идет о вагинальных суппозиториях, которые назначаются пациенткам при диагностированном ВВК. На курс требуется всего один суппозиторий, что делает процесс лечения приемлемым для большого количества пациенток, за счет чего существенно возрастает комплаентность к лечению. При этом, несмотря на столь малую кратность применения, достигается хороший терапевтический эффект – концентрация препарата сохраняется во влагалище в течение 7 дней [25]. Высокая эффективность лечения также обусловлена двухкомпонентностью препарата, а также тройным противогрибковым действием, основу которого составляют фунгицидное и фунгистатическое свойства лекарственного средства. Кроме того, однократное введение Залаина способно существенно пролонгировать межрецидивный интервал, длительность которого принципиально важна при хроническом рецидивирующем ВВК [26]. Стоит отметить, что в случае хронизации ВВК перед врачом стоит задача как можно больше увеличить межрецидивные интервалы, если полная эрадикация возбудителя невозможна по каким-либо причинам. В данном случае Залаин может рекомендовать себя наилучшим образом, так как после его применения риск рецидивов существенно минимизируется. Допустимо применение Залаина во время менструации – введение препарата в первые дни менструального цикла не снижает его эффективность [27]. Большое значение имеет и тот факт, что Залаин не оказывает негативного влияния на лактобациллы, при этом достаточно полно реализуя свою противогрибковую и антибактериальную активность. Залаин обладает еще одним существенным преимуществом перед другими противомикотическими средствами – к сертаконазолу отсутствует перекрестная резистентность, которая в настоящее время является серьезной проблемой для врачей [28].

Кроме вагинальных суппозиториев, в комплекс терапии ВВК можно включить Залаин крем, который применяют при возникновении одновременной инфекции половых губ и прилегающих участков кожи. Курс лечения составляет 2 недели, а наносить препарат на кожные покровы необходимо 1–2 раза в сутки. Залаин крем можно наносить даже на поврежденные участки кожи, что имеет большое значение, так как ВВК нередко сопровождается нестерпимым зудом, вследствие которого происходит мацерирование кожных покровов. Также крем могут достаточно успешно использовать и половые партнеры. Несмотря на то что ВВК не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, половым партнерам рекомендовано совместное лечение с целью снижения вероятности возникновения рецидивов.

Адъювантная терапия вульвовагинального кандидоза

Для получения более стойкого терапевтического эффекта при лечении ВВК, который предусматривает не только ликвидацию симптомов заболевания, но и формирование максимально длительных межрецидивных интервалов, считается целесообразным проведение адъювантной терапии [29]. Вспомогательным средством является Залагель Интим, входящий в линейку препаратов «Залаин». В состав Залагель Интим входит масло чайного дерева, основным компонентом которого является терпинен-4-ол, обладающий противогрибковой активностью против *C. albicans*, в том числе и против азол-чувствительных и устойчивых штаммов. Кроме того, терпинен-4-ол проявляет антибактериальные свойства в отношение *Gardnerella vaginalis*, негативно влияет на *Herpes simplex* и *Trichomonas vaginalis*. Масло чайного дерева обладает противовоспалительной активностью, а также противозудным действием [30]. Эвкалиптол, который также входит в состав препарата «Залагель Интим», оказывает дезодорирующее воздействие, что является очень значимым свойством, так как именно зуд и ощущение жжения доставляют выраженный дискомфорт пациенткам, тем самым существенно ухудшая качество их жизни. Коррекцию сухости интимной области и поддержание физиологического баланса кожи и внешних слизистых обеспечивает бетаин, который также входит в состав Залагель Интим.

Собственные клинические наблюдения

Утверждать, что Залаин представляет собой эффективный антимикотический препарат, безусловно, можно на основании исследований, которые проводились с его использованием, так как на данный момент времени накоплено большое количество материала по его эффективности. Однако нами был получен собственный опыт лечения сертаконазолом пациенток, которые страдали от хронических рецидивирующих форм ВВК. В группу нашего исследования вошли 25 пациенток различного возраста. Особенностью группы являлось то, что пациентки не были сопоставимы друг с другом по длительности течения ВВК, это несколько усложняло поставленную в проводимом исследовании задачу. Все женщины предъявляли жалобы на ощущение зуда и жжения во влагалище и в области вульвы, а также на появление типичных творожистых выделений из половых путей. Абсолютно во всех случаях диагноз ВВК был подтвержден лабораторными методами исследований. Важным аспектом исследования явилось то, что все пациентки ранее проводили лечение различными антимикотическими препаратами, которые, учитывая рецидив заболевания, не оказали желаемого и стойкого по длительности терапевтического эффекта.

После манифестации симптомов и получения данных культурального исследования отделяемого из половых путей, которые подтверждали доминиро-

вание *C. albicans*, был назначен Залаин в дозе 300 мг однократно в виде вагинального суппозитория. Никаких нежелательных эффектов от применения препарата ни у одной пациентки отмечено не было.

Уже через сутки после введения суппозитория 13 пациенток заявили о существенном улучшении состояния за счет уменьшения зуда и жжения, а 12 женщин отметили полное исчезновение симптомов заболевания. Спустя 7 суток после начала лечения абсолютно все пациентки не отмечали каких-либо клинических проявлений ВВК. По данным повторного культурального исследования, у 96% пациенток в посеве не были обнаружены грибы. А через месяц после проведенного лечения лишь у 2 женщин в посеве были обнаружены грибы, однако их количество было достаточно низким для того, чтобы заявлять о рецидиве ВВК. Таким образом, еще одно исследование подтвердило клиническую эффективность и надежность сертаконазола.

Исходя из имеющихся данных многочисленных исследований и клинического наблюдения, можно с уверенностью утверждать, что на сегодняшний день сертаконазол – препарат, который обладает высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности и удобством применения, что обуславливает комплаентность к его использованию [31]. Благодаря своей химической структуре сертаконазол способен преодолевать устойчивость микроорганизмов, которая сформировалась либо ввиду неадекватного лечения ВВК, либо по причине систематического самолечения, к которому так часто прибегают женщины, имеющие жалобы на обильные выделения из половых путей и дискомфорт в интимной зоне [32]. Также препарат способен обеспечивать длительный терапевтический эффект, что говорит о редких эпизодах рецидива. Удобство и короткий курс приема препарата также выделяют его из множества антимикотических средств; благодаря этим характеристикам перспектива лечения ВВК не вызывает у пациенток отрицания, что обусловливает наиболее вероятное достижение успеха в лечении данного заболевания, а также формирования и укрепления здоровья половой сферы.

Заключение

Терапия ВВК, проводимая препаратом, в составе которого есть сертаконазол, определяет благополучный исход в борьбе с заболеванием. Важно применение комплексного подхода в лечении, а именно – подключение адъювантной терапии, существенно ускоряющей выздоровление, которая также может быть использована для профилактики, направленной на снижение вероятности возникновения рецидива ВВК и/или сопутствующих заболеваний половой сферы.

Литература/References

1. *Хашукоева А.З., Сафонина М.С., Андреасян Г.О., Мясоутова А.И., Оверко А.В.* Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020; 13: 138-46. [Khashukoeva A.Z., Afonina M.S., Andreasyan G.O., Myasoutova A.I., Overko A.V. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Medical Council. 2020; 13: 138-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-138-146.
2. *Rathod S.D., Buffler P.A.* Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. BMC Women's Health. 2014; 14(1): 43. https://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-14-43.
3. *Sobel J.D.* Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214(1): 15-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067.
4. *Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф.* Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 63-9. [Bayramova G.R., Baranov I.I., Priputnevich T.V., Chernova V.F. Combined methods of bacterial vaginosis treatment in adolescents. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2017; 4: 63-9. (in Russian)].
5. *Abbasi Nejat Z., Farahyar S., Falahati M., Ashrafi Khozani M., Hosseini A.F., Faiazy A.* et al. Molecular identification and antifungal susceptibility pattern of non-albicans Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis. Iran. Biomed. J. 2017; 22(1): 33-41. https://dx.doi.org/10.22034/ibj.22.1.33.
6. *Sobel J.D., Akins R.A.* The role of PCR in the diagnosis of Candida vulvovaginitisea new gold standard? Curr. Infect. Dis. Rep. 2015; 17(6): 488. https://dx.doi.org/10.1007/s11908-015- 0488-3.
7. *Mendling W., Brasch J., Cornely O.A., Effendy I., Friese K., Ginter-Hanselmayer G.* et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Mycoses. 2015; 58(Suppl. 1): 1-15. https://dx.doi.org/10.1111/ myc.12292.
8. *Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R., Vinagre J.G., Baracat E.C., Linhares I.M.* Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. Arch. Gynecol. Obstet. 2019; 300(3): 647-50. https://dx.doi.org/10.1007/s00404- 019-05228-3.
9. *Эфендиева З.Н.* Сертаконазол в терапии вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2019; 13: 94-8. [Efendieva Z.N. Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Medical Council. 2019; 13: 94-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.
10. *Goncalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit. Rev. Microbiol. 2016; 42(6): 905-27. https://dx.doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805.
11. *Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Муравьева В.В., Абакарова П.Р., Хлебкова Ю.С.* Роль генотипических особенностей в развитии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и тактика терапии. Медицинский совет. 2017; 13: 172-9. [Pogosyan S.M., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Muravyeva V.V., Abakarova P.R., Khlopkova Y.S. The role of genotypic features in the development of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapy tactics. Medical Council. 2017; 13: 172-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-172-179.
12. *Rosentul D.C., Delsing C.E., Jaeger M., Plantinga T.S., Oosting M., Costantini I.* et al. Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. Front. Microbiol. 2014; 5: 483. https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00483. eCollection 2014.
13. *Plantinga T.S., Johnson M.D., Scott W.K., van de Vosse E., Velez Edwards D.R.* et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. J. Infect. Dis. 2012; 205(6): 934-43. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir867.
14. *Ouederni M., Sanal O., Ikinciogullari A., Tezcan I., Dogu F., Sologuren I.* et al. Clinical features of candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor B1 deficiency. Clin. Infect. Dis. 2014; 58(2): 204-13. https://dx.doi.org/10.1093/cid/cit722.
15. *Куликов И.А.* Перспективное лечение бесконечно повторяющегося вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020; 13:157-65. [Kulikov I.A. Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences. Medical Council. 2020; 13: 157-65. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-157-165.

16. *Левчук И.П., Соков С.Л., Курочка А.В., Назаров А.П.* Поражения кожи при болезнях внутренних органов: иллюстрированное руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352с. [Levchuk I.P., Sokov S.L., Kurochka A.V., Nazarov A.P. Skin lesions in diseases of internal organs: an illustrated guide for doctors. 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (in Russian)]. Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453797.html

17. *Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В., Довлетханова Э.Р., Донников А.Е., Здоровенко Т.Б., Коган Е.А., Козаченко А.В., Короткова Н.А., Костава М.Н., Ледина А.В., Межевитинова Е.А., Мгерян А.Н., Мзарелуа Г.М., Назаренко Е.Г., Назарова Н.М., Погосян П.М., Сычева Е.Г., Трофимов Д.Ю., Хлебкова Ю.С., Фофанова И.Ю., Чернова В.Ф., Шиляев А.Ю.* Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 384с. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bayramova G.R., Burmenskaya O.V., Dovletkhanova E.R., Donnikov A.E. et al. Diseases of the cervix and genital infections. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 384 p. (in Russian)]. Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434062.html

18. *Любасовская Л.А., Муравьева В.В., Шабанова Н.Е., Припутневич Т.В.* Этиотропное лечение рецидивирующего вагинального кандидоза: выбор терапии - системная или местная. Медицинский совет. 2020; 13: 124-9. [Lyubasovskaya L.A., Muravyeva V.V., Shabanova N.E., Priputnevich T.V. Etiotropic treatment of recurrent vaginal candidiasis: the choice of therapy - systemic or local. Medical Council. 2020; 13: 124-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-124-129.

19. *Szweda P., Gucwa K., Romanowska E., Dzierz Anowska-Fangrat K., Naumiuk L., Brillowska-Da A.* et al. Mechanisms of azole resistance among clinical isolates of Candida glabrata in Poland. J. Med. Microbiol. 2015; 64(6): 610-9. https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.000062.

20. *Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Рыжков В.В.* Опыт применения сертаконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019; 13: 160-5. [Gasparyan S.A., Habiev A.A., Ryzhkov V.V. Experience with the use of Itraconazole in pregnant women with vulvovaginal candidiasis. Medical Council. 2019; 13: 160-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.

21. *Rotem R., Fishman B., Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A.* Risk of major congenital malformations following first-trimester exposure to vaginal azoles used for treating vulvovaginal candidiasis: a population-based retrospective cohort study. BJOG. 2018; 125(12): 15501556. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15293.

22. *Selvan T., Girisha G., Vijaybhaskar, Suthakaran R.* Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). Int. Res. J. Pharmy. 2013; 4(6): 224-8. https://dx.doi.org/10.7897/2230-8407.04651.

23. https://medvestnik.ru/content/medarticles/Mestnaya-etiotropnaya-terapiya-gribkovyh-porajenii-koji-i-slizistyh.html

24. *Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Домова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.* Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019; 7: 52-6. [Kokoeva D.N., Medzhidova M.K., Domova N.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Prevention of preterm birth in pregnant women with vaginal candidiasis. Medical Council. 2019; 7: 52-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079701X-2019-7-52-56.

25. *Кашеваров Д.Ф., Воронцова И.В.* Местная терапия вульвовагинального кандидоза. РМЖ. Мать и дитя. 2014; 19: 1394. [Kashevarov D.F., Vorontsova I.V. Local treatment of vulvovaginal candidiasis. Breast cancer. Mother and Child. 2014; 19: 1394. (in Russian)].

26. *Ипатова М.В., Маланова Т.Б.* Медицинская реабилитация в гинекологии. В кн.: Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 785-97. [Ipatova M.V., Malanova T.B. Medical rehabilitation in gynecology. In: Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., ed. Gynecology: National guide. 2nd ed., reprint. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 785-97. (in Russian)].

27. *Добрахотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р.* Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(3): 108-11. [Dobrokhotova Y.E. et al. Candidiasis vulvovaginitis: the state of the problem's study. Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2017; 3: 108. (in Russian)].

28. *Фадеев И.Е., Политова Т.Н., Масс Е.Е.* Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов? Consilium medicum. 2019; 21(6): 73-6. [Fadeev I.E., Politova T.N., Mass E.E. Local antifungal drug ketoconazole: reserve antimycotic or first-line empirical therapy for vulvovaginitis? Consilium Medicum. 2019; 21(6): 73-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10/26442/20751753. 2019. 6. 190558.

29. *Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И.* Тактика снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза у женщин со сниженным иммунитетом. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 88-92. [Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I. Tactics of reducing the frequency of recurrent vaginal candidiasis in women with reduced immunity. Obstetrics and Gynecology. 2018; 12: 88-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018(12):88-92.

30. *Aluyor E.O., Oboh I.O.* Preservatives: traditional preservatives - vegetable oils. In: Encyclopedia of food microbiology. 2nd ed. Academic Press; 2014: 137-40. https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00263-9.

31. https://medvestnik.ru/content/medarticles/Vulvovaginalnyi-kandidoz-mnogo-voprosov-i-odin-otvet.html

32. https://medvestnik.ru/content/medarticles/Algoritm-vedeniya-ginekologicheskoi-bolnoi-s-vulvovaginalnym-kandidozom.html

Поступила 01.02.2021
Принята в печать 14.12.2021
Received 01.02.2021
Accepted 14.12.2021

Сведения об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(499)187-12-54, azk05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7591-6281, 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.

Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, заместитель декана ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(499)166-97-41, +7(926)280-63-67, bmv-0306@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901, 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1.

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(499)166-97-41, +7(926)280-63-67, markova.eleonora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9491-9303, 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1.

Дмитрашко Татьяна Евгеньевна, врач акушер-гинеколог, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(499)187-12-54, lesnoy_elf@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-0523-846X, 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.

Authors' information:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(499)187-12-54, azk05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7591-6281, 129226, Russia, Moscow, 1st Leonova str., 16.

Marina V. Burdenko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Deputy Dean of the Faculty of Additional Vocational Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(499)166-97-41, +7(926)280-63-67, bmv-0306@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901, 105187, Russia, Moscow, Fortunatovskaya str., 1.

Eleonora A. Markova, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(499)166-97-41, +7(926)280-63-67, markova.eleonora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9491-9303, 105187, Russia, Moscow, Fortunatovskaya str., 1.

Tatyana Ye. Dmitrashko, obstetrician-gynaecologist, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(499)187-12-54, lesnoy_elf@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-0523-846X, 129226, Russia, Moscow, 1-st Leonova str., 16.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ: ООО «ЭГИС-РУС», 121552, Г. МОСКВА, УЛ. ЯРЦЕВСКАЯ, Д.19, БЛОК В, ЭТАЖ 13. ТЕЛ.: (495) 363-39-66, E-MAIL: MOSCOW@EGIS.RU, WWW.EGIS.RU

EGIS

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

О.А. ПУСТОТИНА, Г.Б. ДИККЕ, В.В. ОСТРОМЕНСКИЙ

РОЛЬ ИНОЗИТОЛА В РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

Изучение терапевтических возможностей инозитола вызывает все больший интерес в последние годы. Восстановление чувствительности тканей к инсулину при приеме инозитола является ключевым звеном в улучшении гормональных и метаболических показателей при заболеваниях, обусловленных инсулинорезистентностью. Выявлены различные функции стереоизомеров инозитола – мио-инозитола и D-хиро-инозитола и обозначена важность поддержания их правильного соотношения в тканях; получены убедительные доказательства эффективности инозитола в лечении синдрома поликистозных яичников, а также в восстановлении женской и мужской репродуктивной функции, в том числе в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Мио-инозитол доказал свою роль в профилактике гестационного сахарного диабета и дефектов нервной трубки плода. Обнаружена способность D-хиро-инозитола модулировать ароматазу и изменять соотношение эстрогенов к андрогенам в организме, что открыло новые перспективы для клинических и экспериментальных исследований. Благодаря накопленным данным по эффективности и безопасности инозитол, несомненно, займет свою нишу среди современных методов лечения.

Заключение: *В настоящем обзоре приведены данные об основных достижениях в изучении инозитола, различных функциях его стереоизомеров, патогенетической роли в развитии синдрома поликистозных яичников, а также терапевтическом потенциале в регуляции мужской и женской репродуктивной функции.*

Ключевые слова: *мио-инозитол, D-хиро-инозитол, СПКЯ, инсулинорезистентность, репродукция, ДНТ, гестационный диабет.*

Вклад авторов: Пустотина О.А. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Остроменский В.В., Дикке Г.Б. – сбор данных, анализ полученных данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья опубликована при поддержке компании ООО «Юнайтэд Фарма Лэбораториз».

Для цитирования: Пустотина О.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Роль инозитола в репродукции человека. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 111-118
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.111-118

O.A. PUSTOTINA, G.B. DIKKE, V.V. OSTROMENSKIY

INOSITOL AND HUMAN REPRODUCTION

F.I. Inozemtzev Academy of Medical Education, Saint Peterburg, Russia

In recent years there has been an increasing interest in studying the therapeutic possibilities of inositol. The restoration of tissue insulin sensitivity during the treatment with inositol is a key link in improving hormonal and metabolic parameters in diseases caused by insulin resistance. Various functions of two inositol stereoisomers, namely, myo-inositol and D-chiro-inositol, have been revealed and the importance of maintaining their correct ratio in tissues is identified. Inositol has been shown to be effective in the treatment of polycystic ovary syndrome, as well as in the restoration of female and male reproductive functions including assisted reproduction. Myo-inositol has proven to play a certain role in the prevention of gestational diabetes mellitus and fetal neural tube defects. The ability of D-chiro-inositol to modulate aromatase and change the ratio of estrogens to androgens in the body provides new opportunities for clinical and experimental studies. Inositol is sure to occupy its niche among modern methods of treatment due to the existing data on its effectiveness and safety.

Conclusion: *This review presents the data on the recent studies of inositol, the various functions of its stereoisomers, the pathogenetic role in the development of polycystic ovary syndrome, as well as the therapeutic potential in the regulation of male and female reproductive function.*

Keywords: *myo-inositol, D-chiro-inositol, PCOS, insulin resistance, reproduction, NTD, gestational diabetes.*

Authors' contributions: Pustotina O.A. – development of the concept and design of the study, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript; Ostromensky V.V., Dikke G.B. – collecting the data, analysis of the obtained data.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.
Funding: The article was sponsored by United Pharma Laboratories LLC.

For citation: Pustotina O.A., Dikke G.B., Ostromensky V.V. Inositol and human reproduction. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 111-118 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.111-118

Мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (ДХИ) являются природными соединениями, участвующими во многих биологических процессах. Они проявили свою эффективность и безопасность в профилактике и лечении метаболических и репродуктивных заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и сахарный диабет 2 типа. Помимо метаболических процессов, МИ и ДХИ оказывают непосредственное влияние на стероидогенез, регулируя пулы андрогенов и эстрогенов, причем в противоположных направлениях. Механизмы действия инозитолов являются достаточно сложными, поэтому их терапевтический потенциал все еще находится на стадии изучения. Данная статья включает обзор основных достижений в изучении инозитола и ключевых позиций международной группы экспертов по изучению инозитола (The Expert Group on Inositol in Basic and Clinical Research, EGOI) в направлении клинического использования его стереоизомеров [1].

Функции инозитола

Открытие инозитола состоялось в 1850 г., но научный интерес проявился только в начале XXI в. после того, как было обнаружено его участие в передаче эндокринных сигналов, среди которых наиболее резонансным оказалось инсулин-сенсибилизирующее действие.

Инозитол входит в состав фосфолипидов клеточных мембран и является важным компонентом поддержания структуры клетки [2]. Он существует в форме девяти стереоизомеров и преимущественно представлен МИ и ДХИ. МИ – это основной стереоизомер инозитола. Он встроен в мембраны клеток в виде фосфатидил-МИ и является предшественником инозитолтрифосфата (Ins3P), действующего вторичным мессенджером в передаче эндокринных сигналов, включая фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон и инсулин. В организм человека МИ поступает со злаками, бобовыми, масличными семенами и орехами (около 1 г в день), значительная часть (около 4 г в день) синтезируется самим организмом, преимущественно почками. Эндогенный синтез МИ происходит из глюкозо-6-фосфата (G6P), который изомеризуется в Ins3P и затем дефосфорилируется в свободный МИ. Свободный МИ может также образовываться путем дефосфорилирования инозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3) и инозитол-1,4-бисфосфата (InsP2). Транспорт МИ из кишечника, а также поступление экзогенного и эндогенно синтезируемого МИ внутрь клеток происходит по градиенту концентраций как в процессе диффузии, так и с помощью сложной системы транспортеров SMIT1, SMIT2 и HMIT [3, 4].

МИ играет ключевую роль в передаче сигналов инсулина. Инсулин стимулирует образование МИ-содержащих фосфогликанов (МИФГ), которые активируют транспортер GLUT4 в клеточной мембране и поступление глюкозы в клетку. Кроме того, МИФГ ингибируют аденилатциклазу, тем самым снижая выделение свободных жирных кислот из жировой ткани [5]. Одновременно посредством инсулинозависимого фермента эпимеразы из МИ синтезируется другой стереоизомер инозитола – ДХИ. ДХИ индуцирует гликолиз, активируя включение глюкозы в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а также способствует депонированию глюкозы в виде гликогена. Когда количество поступившей глюкозы в клетку снижается, создается градиент концентрации, активирующий перемещение транспортеров GLUT4 к клеточной мембране и новое поглощение глюкозы [5–7]. В зависимости от уровня потребления глюкозы физиологическое соотношение МИ и ДХИ в тканях различно. В тканях с высоким уровнем энергопотребления (мозг, сердце и яичники) содержится значительно большее количество МИ, чем ДХИ [6], тогда как в тканях, депонирующих гликоген (печень, мышцы), преобладает ДХИ [8].

Помимо функции вторичных мессенджеров в передаче сигнала инсулина и участия в метаболизме глюкозы, инозитолы тесно связаны с репродуктивной системой, действуя как модуляторы стероидогенеза. В частности, у женщин МИ является вторичным мессенджером ФСГ и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллерова гормона (АМГ), играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов [9].

ДХИ-содержащие фосфогликаны опосредуют стимулирующее действие инсулина на стероидогенез и выработку андрогенов тека-клетками яичников. Кроме того, ДХИ напрямую дозозависимо уменьшает экспрессию фермента ароматазы в клетках гранулезы, блокируя превращение андрогенов в эстрогены [10]. МИ же действует на активность ароматазы в обратном порядке, выступая в качестве вторичного мессенджера ФСГ, индуцируя конвертацию андрогенов в эстрогены и созрева-

ние фолликулов [11]. Таким образом, мы видим различные функции инозитола в репродуктивных органах женщины. При увеличении соотношения МИ/ДХИ активность ароматазы в гранулезе будет индуцироваться, способствуя биосинтезу эстрогенов, в то время как снижение соотношения МИ/ДХИ будет способствовать выработке андрогенов в тека-клетках [12]. Поэтому значительное преобладание концентрации МИ в фолликулярной жидкости над ДХИ является потенциальным маркером здоровья яичников, тогда как избыток ДХИ будет ассоциироваться со снижением качества ооцитов и бластоцист [13].

Применение инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников

В последние годы стала очевидной патофизиологическая роль инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии в развитии СПКЯ. Инсулин способен стимулировать тека-клетки яичников к выработке повышенных уровней андрогенов и подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что приводит к повышению уровня свободных андрогенов в крови, клиническим проявлениям гиперандрогении, нарушению менструальной функции и нередко к бесплодию. Инозитолы, как сенсибилизаторы инсулина, доказали свои широкие терапевтические возможности в акушерско-гинекологической практике и эндокринологии [14], но результаты исследований у женщин с СПКЯ оказались противоречивыми. Так, фармакокинетические исследования продемонстрировали существенные различия соотношения содержания МИ и ДХИ в тканях при ИР. Обычно снижение чувствительности рецепторов тканей к инсулину приводит к снижению активности эпимеразы и продукции ДХИ. Однако яичники, в отличие от большинства тканей, никогда не теряют чувствительности к инсулину, и, следовательно, возникающая при ИР компенсаторная гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует активность эпимеразы, вызывая чрезмерный синтез ДХИ за счет конвертации из МИ, что получило название «парадокса яичников» [15]. Фактически в нормальных гомеостатических условиях соотношение концентрации МИ:ДХИ в фолликулярной жидкости варьируется от 70:1 до 100:1, в то время как у больных СПКЯ это соотношение характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ [15]. Повышенная концентрация ДХИ способствует синтезу андрогенов и препятствует их ароматизации в эстрогены, в то время как выраженный дефицит МИ вызывает снижение ФСГ-сигнализации в клетках гранулезы яичников, ухудшая качество ооцитов [13]. Уменьшение уровня ФСГ и последующее снижение уровня ароматазы, синтезируемой клетками гранулезы, являются отличительными характеристиками СПКЯ.

Первоначальный клинический эффект при применении ДХИ в дозе 1200 мг/день у больных СПКЯ, достигнутый в ряде исследований, предположительно был обусловлен снижением системного уровня инсулина, что приводило к увеличению концентрации МИ в яичниках, улучшению чувствительности к ФСГ и восстановлению овуляции. При увеличении дозы ДХИ до 2400 мг уже через 6 недель уровень тестостерона, наоборот, показал тенденцию к увеличению (общий тестостерон +14,7%, свободный тестостерон +29%) [16], что демонстрирует возможность противоположных эффектов при вариации дозировок ДХИ. В связи с этим эксперты советуют при назначении ДХИ оценивать дозу и сроки лечения, потому что длительное лечение или применение высоких дозировок ДХИ могут существенно влиять на стероидогенез, повышая уровень андрогенов, и ухудшать клиническую картину, особенно в случае пациенток с СПКЯ, уже имеющих гиперандрогению.

Так, Bevilacqua A. et al. [17] подтвердили, что высокие дозы ДХИ, вводимые здоровым самкам мышей (более 1200 мг/день и более в пересчете на человека) в течение 3 недель, аналогично вводимому в другой группе мышей ингибитору ароматазы летрозолу индуцировали гистологические изменения в яичниках по типу СПКЯ у человека и значительно повышали сывороточный уровень тестостерона по сравнению с мышами отрицательного контроля. Отмеченное авторами снижение экспрессии ароматазы в яичниках явилось первым свидетельством специфического подавления ароматазы, опосредованного ДХИ, в системе *in vivo*. В отношении МИ, наоборот, научные исследования подтвердили его эффективность и безопасность при лечении симптомов СПКЯ [18]. Терапия МИ позволяет улучшать гормональный профиль пациентов, эффективно воздействовать на симптомы гиперандрогении, нормализовать менструальный цикл, повысить качество ооцитов и улучшить психологическое состояние [19, 20]. Также необходимо учитывать, что истощение МИ влияет на концентрацию ДХИ в организме, поэтому введение комбинации МИ/ДХИ представляется более целесообразным с терапевтической точки зрения, чем дотация одного МИ. Даже при условии восполнения уровня МИ, когда он естественным образом начнет конвертироваться в ДХИ, назначение комбинации этих изомеров позволит восстановить дефицит инозитола и его последствий более быстро и эффективно, особенно у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью [21, 22]. Наиболее многообещающие результаты наблюдались при лечении женщин с СПКЯ комбинацией МИ и ДХИ в соотношении 40:1 [23–26]. Такое соотношение наиболее соответствует физиологическому соотношению МИ и ДХИ в плазме у здоровых женщин и содержится в препарате «Актиферт-Гино». Актиферт-Гино представляет собой растворимые таблетки, содержащие 1127,5 мг инозитола в виде 1100 мг МИ и 27,5 мг ДХИ в сочетании с 400 мкг фолиевой кислоты. Форма шипучих растворимых таблеток имеет более высокую биодоступность и обладает лучшей абсорбцией в кишечнике в сравнении с порошковыми формами препаратов.

Проведение дальнейших более масштабных исследований по изучению активности инозитолов

в яичниках является важной научной задачей для определения оптимальной комбинации МИ:ДХИ у пациенток с различными фенотипами СПКЯ.

Применение инозитола для профилактики и лечения гестационного сахарного диабета

Повышенная ИР во время беременности в сочетании с гипергликемией формируют клиническую картину гестационного сахарного диабета (ГСД), что сопряжено с повышенным риском осложнений как для будущей матери (гестационная гипертензия, преждевременные роды, кесарево сечение и развитие диабета 2 типа в долгосрочной перспективе), так и для ребенка (врожденные аномалии, макросомия, неонатальная гипогликемия и респираторный дистресс-синдром). Кроме того, дети, родившиеся от женщин с ГСД, находятся в группе риска развития диабета и ожирения. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали эффективность инозитола в профилактике и лечении ГСД [27–29]. Так, прием МИ на протяжении беременности у женщин с ИР улучшил показатели липидного обмена и ИР, снизил частоту развития ГСД, а также уменьшил потребность в назначении инсулина в случае его развития [30]. В то же время у женщин без предшествующей ИР четкой корреляции с приемом добавок МИ выявлено не было [31].

Применение инозитола для профилактики развития дефекта нервной трубки у плода

Высокое содержание МИ в развивающейся центральной нервной системе, скелете и сердечной мышце свидетельствует о высокой потребности эмбриона в этой биологической добавке. Во время эмбриогенеза МИ опосредует передачу внутриклеточных сигналов [32], поддерживает объем амниотической полости и эмбриональных клеток в качестве осмолита, обеспечивает предшественниками структурные компоненты клеточных мембран, активно участвует в пентозофосфатном пути, необходимом для синтеза нуклеиновых кислот и деления клеток, а также поддерживает в них окислительно-восстановительный потенциал и образование АТФ [33]. На экспериментальных и клинических моделях была выявлена прямая связь между риском развития дефекта нервной трубки (ДНТ) у плода и дефицитом МИ в сыворотке крови матери. Кроме того, гиперинсулинемия, в развитии которой инозитол принимает непосредственное участие, также является одним из факторов риска возникновения ДНТ у плода. Таким образом, дисбаланс стереоизомеров инозитола может рассматриваться в качестве предполагаемого фактора риска ДНТ плода у матерей, страдающих ожирением, сахарным диабетом или метаболическим синдромом [34]. У эмбрионов грызунов, подвергшихся индуцированному диабету, наряду с повышением концентрации глюкозы в крови наблюдался и выраженный дефицит инозитола в тканях. При добавлении МИ в рацион этих животных восстанавливалось его содержание в тканях и снижалась частота возникновения ДНТ, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о роли дефицита МИ в развитии диабетической эмбриопатии [35].

Как известно, основным методом профилактики ДНТ у плода является периконцепционный прием фолиевой кислоты. Однако полного предотвращения рецидивов или возникновения ДНТ фолиевая кислота не обеспечивает. В экспериментальных и клинических исследованиях были получены доказательства эффективности инозитола в качестве профилактики ДНТ у фолат-резистентных пациентов. В частности, в двойное слепое клиническое исследование (исследование PONTI) были включены женщины с одной или несколькими предыдущими беременностями с ДНТ, которые планировали новую беременность [36]. Среди 35 беременных женщин, в периконцепционном периоде получавших 1 г МИ + 5 мг фолиевой кислоты ежедневно, не наблюдалось ни одного рецидива ДНТ, в то время как среди 22 беременных женщин, принимавших только фолиевую кислоту, было выявлено три случая ДНТ. Полученные данные убедительно свидетельствуют о потенциальной пользе добавки МИ к фолиевой кислоте в период планирования беременности для пациенток с ДНТ плода в анамнезе и обосновывают необходимость проведения дальнейших полномасштабных клинических исследований в этом направлении.

Инозитол и мужская репродуктивная система

Содержание МИ в половых органах у мужчин, так же, как и у женщин, значительно превышает его сывороточную концентрацию, что указывает на важную роль МИ для мужской репродуктивной системы. Было показано, что в сперматозоидах МИ выступает в роли модулятора уровня внутриклеточного кальция, ответственного за окислительный метаболизм в митохондриях и синтез АТФ. Высокий потенциал митохондрий, являющихся источником энергии для сперматозоидов, необходим для обеспечения их подвижности, акросомной реакции и способности к оплодотворению [37]. В ходе исследований было выявлено снижение фертильности у трансгенных мышей с низкой концентрацией МИ в придатках яичка [38]. У мужчин с олиготератозооспермией (ОТЗС) были выявлены не только повреждение митохондриальных крист, но и наличие аморфного волокнистого материала на поверхности сперматозоидов, ограничивающего их подвижность. После инкубации таких сперматозоидов в среде с МИ структура митохондрий восстанавливалась и аморфный волокнистый материал разрушался. Таким образом, МИ оказывал благотворное влияние на морфологию, подвижность и способность сперматозоидов к оплодотворению [39]. Клинические исследования, проведенные среди пациентов, включенных в программы с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), подтвердили, что после инкубации спермы с МИ улучшаются количество и подвиж-

ность сперматозоидов, а также увеличивается процент оплодотворения как у пациентов с ОТЗС, так и у фертильных мужчин [40, 41]. Дополнительный прием добавок МИ также значительно повысил уровень криовыживаемости спермы бесплодных мужчин, подвергающихся ВРТ [42]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, помимо улучшения характеристик спермы, прием МИ восстанавливал баланс основных репродуктивных гормонов, таких как ЛГ, ФСГ и ингибин-В [43], а также благотворно влиял на метаболизм глюкозы и липидов [44].

Интересные результаты были получены в исследованиях Montanino O. et al. В первом исследовании [45] авторы назначали комбинацию МИ, L-карнитина, аргинина, витамина Е, селена и фолиевой кислоты 2 раза в день (данная комбинация содержится в препарате «Актиферт-Андро» в сочетании с дополнительными антиоксидантами – цинком и N-ацетилцистеином) мужчинам с метаболическим синдромом и низкой подвижностью сперматозоидов. Через 3 месяца терапии были достигнуты не только улучшение чувствительности к инсулину, но и положительный эффект на такие характеристики эякулята, как концентрация, морфология и подвижность сперматозоидов. Во втором исследовании [46] изучалось влияние МИ на подвижность сперматозоидов в женских половых путях. В эксперименте участвовали 86 пар, половина из которых получали вагинальные суппозитории, содержащие МИ (в РФ МИ выпускается в форме одноразовых туб с гелем: Актиферт-гель), а вторая половина – суппозитории с плацебо. В результате лечение МИ улучшило показатель общей подвижности сперматозоидов (54,42±8,72%) по сравнению с исходным значением (46,48±4,05%) и группой плацебо (46,21±5,33%) и увеличило количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов. Кроме того, назначение МИ благотворно повлияло не только на параметры спермы, но и на качество цервикальной слизи, снизив ее вязкость. В результате 18,6% пар, проходивших лечение МИ, получили желаемую беременность, при этом количество беременностей в контрольной группе составило всего 6,97%.

Применение мио-инозитола в программах вспомогательных репродуктивных технологий

В 1992 г. Chiu T. et al. впервые продемонстрировали положительную роль МИ в программах ЭКО. В сыворотке крови пациенток, у которых наступила беременность в протоколе ЭКО, содержание МИ (за день до инъекции хорионического гонадотропина человека) было более высоким, чем при неудачах имплантации. Та же группа ученых 10 лет спустя обнаружила корреляцию концентрации МИ в фолликулярной жидкости с качеством ооцитов, указав, что фолликулы с более высоким уровнем МИ содержат ооциты лучшего качества [47]. Это открытие противоречило существовавшей в то время гипотезе о том, что основными патогенетическими факторами при СПКЯ являются недостаточная эпимеризация МИ и вследствие этого – низкий уровень ДХИ в яичниках, поэтому назначение МИ таким пациенткам считалось неэффективным. Но недавнее исследование Ravanos K. et al. [13] убедительно доказало, что соотношение МИ:ДХИ в фолликулярной жидкости значительно выше в образцах бластоцист хорошего качества. Клинические исследования эффективности МИ в программах ВРТ у женщин с СПКЯ [48, 49] также продемонстрировали, что прием 4 г МИ с 400 мкг фолиевой кислоты в сутки в цикле стимуляции значительно снижает общую дозу гонадотропинов, продолжительность стимуляции и частоту наступления беременности в сравнении с теми, кто принимал фолиевую кислоту без МИ. Более того, анализ последних исследований показывает, что дотация МИ в протоколах ЭКО позволяет снижать дозировку ФСГ как у женщин, страдающих СПКЯ, так и у женщин без СПКЯ [50], хотя продолжительность контролируемой овариальной стимуляции уменьшалась только у пациенток с СПКЯ.

Наконец, двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, опубликованное Mohammadi S. et al. в 2021 г., показало эффективность МИ у пациенток с «бедным» овариальным ответом [51]. Пероральный прием МИ пациентками данной целевой группы значительно улучшил результаты ВРТ, такие как частота наступления клинической беременности, улучшение показателей индекса чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции, которые наблюдались на фоне снижения дозы гонадотропинов.

D-хиро-инозитол и стероидогенез

Экспериментальные доказательства участия ДХИ в модуляции экспрессии фермента ароматазы и, следовательно, баланса андрогенов и эстрогенов открыли новые перспективы для исследований и терапевтического применения этого стереоизомера. Наиболее перспективным представляется использование ДХИ у мужчин, страдающих ожирением. У большинства из них уровень циркулирующих андрогенов снижен, а уровень эстрогенов повышен. Причины корреляции ожирения с гиперэстрогенией у мужчин точно не выявлены, но предполагается связь с полиморфизмом гена ароматазы. В результате повышенной периферической ароматизации тестостерона у мужчин с ожирением усиливается центральная передача сигналов эстрадиола, что подавляет выработку гонадотропинов и способствует устойчивому состоянию гипогонадотропного гипогонадизма.

В исследованиях Monastra G. [52] и Nordio M.K.P. [53] было показано, что назначение ДХИ (1000 и 1800 мг/день соответственно) в течение 1 месяца мужчинам с измененным гликемическим и гормональным статусом снижало уровни эстрона и эстрадиола в сыворотке крови и повышало уровни тестостерона и андростендиона. Помимо нормализации гормонального баланса, лечение ДХИ снижало уровень инсулина и индекс HOMA в крови, таким образом демонстрируя очевидную пользу ДХИ для мужчин, страдающих ожирением.

Способность ДХИ модулировать активность ароматазы также может использоваться у женщин, в частности при лечении миомы матки. Как известно, в клетках миомы отмечается избыточная экспрессия ароматазы по сравнению с прилегающим здоровым миометрием. Это приводит к высокому уровню эстрогенов, который способствует пролиферации опухолевых клеток и росту миоматозного узла. Достигнутое в одном из исследований [54] уменьшение объема миомы и менструального кровотечения у двух женщин при приеме ДХИ открывает новое направление в изучении его терапевтических возможностей. К примеру, снижение экспрессии фермента ароматазы с помощью ДХИ, аналогичное действию летрозола, и уменьшение образования эстрогенов может быть эффективным способом восстановления овуляции у женщин без СПКЯ и избыточной массы тела, что было недавно продемонстрировано в исследовании Bezerra Espinola M.S. et al. [55]. В то же время эксперты считают, что перед началом приема ДХИ необходимо тщательно изучить анамнез пациента и оценить дозу и длительность приема ДХИ во избежание негативного воздействия на яичники.

Системная абсорбция инозитола

Фармакокинетические и клинические исследования показали, что плохая кишечная абсорбция МИ может явиться ограничивающим фактором успешного лечения СПКЯ. Поэтому для обеспечения высокой биодоступности МИ рекомендуется принимать его вне приема пищи, 2 раза в день и в разовой дозе не более 2 г. Увеличить поступление МИ в системный кровоток еще на треть позволяет фармацевтическая форма в виде мягкой гелевой капсулы [56].

Противоположный эффект на кишечную абсорбцию МИ оказывает совместный прием с ДХИ в соотношении, превышающем плазменное соотношение МИ:ДХИ, составляющее 40:1 [3]. Этот эффект объясняется конкуренцией между молекулами при взаимодействии с транспортером инозитола SMIT2, что снижает кишечную абсорбцию МИ и, следовательно, нарушает плазменное соотношение МИ:ДХИ [57].

У пациенток с резистентностью к терапии МИ высокую эффективность продемонстрировала его комбинация с транспортным белком α-лактальбумином (α-ЛК). Когда пациенткам с отсутствием эффекта от приема МИ было предложено комбинированное лечение МИ с α-ЛК, у них не только повысился сывороточный уровень МИ, улучшились липидный и гормональный профили, но и у 86% наступила овуляция [58].

Заключение

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в изучении инозитола, позволивший определить различные функции его стереоизомеров и важность поддержания их правильного соотношения в тканях. Были получены убедительные доказательства терапевтической эффективности инозитола в лечении СПКЯ, а также восстановлении женской и мужской репродуктивной функции. МИ доказал свою роль в профилактике ГСД и ДНТ у плода. Также было показано противоположное влияние МИ и ДХИ на стероидогенез. В частности, обнаружена способность ДХИ модулировать ароматазу и изменять соотношение эстрогенов к андрогенам в организме в пользу андрогенов, что открыло новые перспективы для клинических и экспериментальных исследований. Благодаря накопленным данным по эффективности и безопасности инозитола, он, несомненно, займет свою нишу среди современных методов лечения.

Литература/References

1. *Dinicola S., UnferV., Facchinetti F., Soulage C.O., Greene N.D.* et al. Inositols: from established knowledge to novel approaches. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(19): 10575. https://dx.doi.org/10.3390/ijms221910575.
2. *Majumder A.L., Biswas B.B.* Biology of inositols and phosphoinositides. Series: Subcellular Biochemistry. vol. 39. Springer; 2006 January. https://dx.doi.org/10.1007/0-387-27600-9.
3. *Garzon S., Laganà A.S., Monastra G.* Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2019; 15(9): 697-703.https://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1651839.
4. *Dinicola S., Minini M., Unfer V., Verna R., Cucina A., Bizzarri M.* Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(10): 2187. https://dx.doi.org/10.3390/ijms18102187.
5. *Ijuin T., Takenawa T.* Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). J. Biol. Chem. 2012; 287(10): 6991-9. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.335539.
6. *Bevilacqua A., Bizzarri M.* Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. Int. J. Endocrinol. 2018; 2018: 1968450. https://dx.doi.org/10.1155/2018/1968450.
7. *Cabrera-Cruz H., Ornística L., Plaza-Parrochia F., Torres-Pinto I., Romero C., Vega M.* The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2020; 318(2): E237-48. https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00162.2019.
8. *Nestler J.E., Unfer V.* Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: Steps toward success. Gynecol. Endocrinol. 2015; 31(7): 501-5. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1054802.
9. *Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D.* Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(9): 690-5. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1188282.
10. *Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., Lui J., Xella S., Marsella T.* et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14(1): 52. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2.
11. *Monastra G., Vucenik I., Harrath A.H., Alwasel S.H., Kamenov Z.A., Laganà A.S.* et al. PCOS and inositols: controversial results and necessary clarifications. Basic differences between D-chiro and myo-inositol. Front. Endocrinol. 2021; 12: 660381.
12. *Unfer V., Dinicola S., Laganà A.S., Bizzarri M.* Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesisin PCOS. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(19): 7157. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21197157.
13. *Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T., Goudakou M., Prapas N.* Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on

blastocyst quality? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21(23): 5491-8. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201712_13940.

14. *Facchinetti F., Bizzarri M., Benvenga S., D'Anna R., Lanzone A., Soulage C.* et al. Results from the international consensus conference on myo-inositol and d-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: The link between metabolic syndrome and PCOS. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 195: 72-6.

15. *Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., Vailati S., Candiani M., Baillargeon J.P.* Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. Reprod. Sci. 2014; 21(7): 854-8. https://dx.doi.org/10.1177/1933719113518985.

16. *Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., Ostlund R.E. Jr, Apridonize T., Islam L., Nestler J.E.* Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism. 2008; 57(10): 1390-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.008.

17. *Bevilacqua A., Dragotto J., Lucarelli M., Di Emidio G., Monastra G., Tatone C.* High doses of D-chiro-inositol alone induce a PCO-like syndrome and other alterations in mouse ovaries. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 5691. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22115691.

18. *Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., Giordani B., Nestler J.* Myo-inositol effects in women with PCOS: A meta-analysis of randomized controlled trials. Endocr. Connect. 2017; 6(8): 647-58. https://dx.doi.org/10.1530/EC-17-0243.

19. *Cantelmi T., Lambiase E., Unfer V.R., Gambioli R., Unfer V.* Inositol treatment for psychological symptoms in polycystic ovary syndrome women. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021; 25(5): 2383-9.

20. *Facchinetti F., Appetecchia M., Aragona C., Bevilacqua A., Bezerra Espinola M.S., Bizzarri M.* et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: A further help for human reproduction and beyond. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2020; 16(3): 255-74. https://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1737675.

21. *Пустотина О.А.* Инозитол и липоевая кислота в лечении инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 209-16. [Pustotina O.A. Inositol and lipoic acid in the treatment of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 209-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.209-216.

22. *Пустотина О.А.* Применение инозитолов при синдроме поликистозных яичников. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(28): 24-34. [Pustortina O.A. Use of inositols in polycystic ovary syndrome. Effective pharmacotherapy. 2020; 16(28): 24-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-28-24-34.

23. *Nordio M., Basciani S., Camajani E.* The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019; 23(12): 5512-21. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.

24. *Thalamati S.* A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2019; 8(3): 825-9. https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190498.

25. *Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M.* Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. J. Cell. Physiol. 2019; 234(6): 9387-98. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.27623.

26. *Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M.* Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. Gynecol. Endocrinol. 2017; 33(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1247797.

27. *Asimakopoulos G., Pergialiotis V., Anastasiou E., Antsaklis P., Theodora M., Vogiatzi E.* et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: Study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2020; 21(1): 633. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04561-2.

28. *Vitale S.G., Corrado F., Caruso S., Di Benedetto A., Giunta L., Cianci A., D'Anna R.* Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: Bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes - a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. Int. J. Food Sci. Nutr. 2020; 72(5): 670-9. https://dx.doi.org/10.1080/09637486.2020.1852191.

29. *D'Anna R., Corrado F., Loddo S., Gullo G., Giunta L., Di Benedetto A.* Myoinositol plus α-lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: A randomized, controlled study. Sci. Rep. 2021; 11(1): 8866. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-88329-x.

30. *Facchinetti F., Cavalli P., Copp A.J., D'Anna R., Kandaraki E., Greene N.D.E.,* Unfer V.; Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research. An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2020; 16: 1187-98. https://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1828344.

31. *Godfrey K.M., Barton S.J., El-Heis S., Kenealy T., Nield H., Baker P.N.* et al. Myo-inositol, probiotics, and micronutrient supplementation from preconception for glycemia in pregnancy: NiPPeR International Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2021; 44(5): 1091-9. https://dx.doi.org/10.2337/dc20-2515.

32. *Greene N.D., Leung K.Y., Copp A.J.* Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. Birth Defects Res. 2017; 109(2): 68-80. https://dx.doi.org/10.1002/bdra.23533.

33. *Jauniaux E., Hempstock J., Teng C., Battaglia F.C., Burton G.J.* Polyol concentrations in the fluid compartments of the human conceptus during the first trimester of pregnancy: Maintenance of redox potential in a low oxygen environment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90(2): 1171-5. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1513.

34. *Rasmussen S.A., Chu S.Y., Kim S.Y., Schmid C.H., Lau J.* Maternal obesity and risk of neural tube defects: A metaanalysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 198(6): 611-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.021.

35. *Hod M., Star S., Passonneau J., Unterman T.G., Freinkel N.* Glucose induced dysmorphogenesis in the cultured rat conceptus: Prevention by supplementation with myo-inositol. Isr. J. Med. Sci. 1990; 26(10): 541-4.

36. *Greene N.D., Leung K.Y., Gay V., Burren K., Mills K., Chitty L.S., Copp A.J.* Inositol for the prevention of neural tube defects: A pilot randomised controlled trial. Br. J. Nutr. 2016; 115(6): 974-83.

37. *De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., Stringaro A., Unfer V.* Oxidative stress and male fertility: role of antioxidants and inositols. Antioxidants. 2021; 10(8): 1283. https://dx.doi.org/10.3390/antiox10081283.

38. *Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., Lang F., Cooper T.G.* Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic Mice. J. Androl. 2004; 25(2): 216-23. https://dx.doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02781.x.

39. *Condorelli R.A., LaVignera S., Bellanca S., Vicari E., Calogero A.E.* Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? Urology. 2012; 79(6): 1290-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2012.03.005.

40. *Rubino P., Palini S., Chigioni S., Carlomagno G., Quagliariello A., DeStefani S.* et al. Improving fertilization rate in ICSI cycles by adding myoinositol to the semen preparation procedures: A prospective, bicentric, randomized trial on sibling oocytes. J. Assist. Reprod. Genet. 2015; 32(3): 387-94. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-014-0401-2.

41. *Gulino F.A., Leonardi E., Marilli I., Musmeci G., Vitale S.G., Leanza V., Palumbo M.A.* Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: In vivo study. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(1): 65-8. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1080680.

42. *Mohammadi F., Varanloo N., Heydari Nasrabadi M., Vatannejad A., Amjadi F.S., Javedani Masroor M.* et al. Supplementation of sperm freezing medium with myoinositol improve human sperm parameters and protects it against DNA fragmentation and apoptosis. Cell Tissue Bank. 2019; 20(1): 77-86. https://dx.doi.org/10.1007/s10561-018-9731-0.

43. *Calogero A.E., Gullo G., La Vignera S., Condorelli R.A., Vaiarelli A.* Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with

idiopathic infertility: A prospective double-blind randomized placebo-controlled study. Andrology. 2015; 3(3): 491-5. https://dx.doi.org/10.1111/andr.12025.

44. *Santoro M., Aquila S., Russo G.* Sperm performance in oligoasthenoteratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol. Syst. Biol. Reprod. Med. 2021; 67(1): 50-63. https://dx.doi.org/10.1080/19396368.2020.1826067.

45. *Montanino Oliva M., Minutolo E., Lippa A., Iaconianni P., Vaiarelli A.* Effect of myoinositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome. Int. J. Endocrinol. 2016; 2016: 1674950. https://dx.doi.org/10.1155/2016/1674950.

46. *Montanino Oliva M., Buonomo G., Carra M.C., Lippa A., Lisi F.* Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020; 24(5): 2704-9. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202003_20540.

47. *Chiu T.T.Y., Rogers M.S., Law E.L.K., Briton-Jones C.M., Cheung L.P., Haines C.J.* Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. Hum. Reprod. 2002; 17(6): 1591-6. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.6.1591.

48. *Özay Ö.E., Özay A.C., Çağlıyan E., Okyay R.E., Gülekli B.* Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled, randomized trial. Gynecol. Endocrinol. 2017; 33(7): 524-8. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1296127.

49. *Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А., Михайлюкова А.С., Левин В.А., Петухова Н.Л., Маркин А.В., Степцова Е.М.* Резервы улучшения качества ооцитов при синдроме поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2017; 23(3): 50-4. [Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., Mikhaylyukova A.S., Levin V.A., Petuhova N.L., Markin A.V., Steptsova E.M. The reserves for improvement of quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome. Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(3): 50-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201723350-54.

50. *Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., Ambrosini G., D'Anna R.* Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298(4): 675-84. https//dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4861-y.

51. *Mohammadi S., Eini F., Bazarganipour F., Taghavi S.A., Kutenaee M.A.* The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: A randomized clinical trial. Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 61. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00741-0.

52. *Monastra G., Vazquez-Levin M., Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Laganà A.S., Unfer V.* D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: A pilot study. Basic Clin. Androl. 2021; 31(1): 13. https://dx.doi.org/10.1186/s12610-021-00131-x.

53. *Nordio M.K.P., Chiefari A., Puliani G.* D-Chiro-inositol improves testosterone levels in hypogonadal males: A pilot study. Basic Clin. Androl. 2021; 31(1): 28.

54. *Talaulikar V.S.* Medical therapy for fibroids: An overview. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 46: 48-56. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.007.

55. *Bezerra Espinola M.S., Laganà A.S., Bilotta G., Gullo G., Aragona C., Unfer V.* D-chiro-inositol induces ovulation in non-polycystic ovary syndrome (PCOS), non-insulin-resistant young women, likely by modulating aromatase expression: A Report of 2 Cases. Am. J. Case Rep. 2021; 22: e932722. https://dx.doi.org/10.12659/AJCR.932722.

56. *Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F.* Myo-inositol in a new pharmaceutical form: A step forward to abroader clinical use. Expert Opin. Drug Deliv. 2012; 9(3): 267-71. https://dx.doi.org/10.1517/17425247.2012.662953.

57. *Leung K.-Y., Mills K., Burren K.A., Copp A.J., Greene N.D.E.* Quantitative analysis of myo-inositol in urine, blood and nutritional supplements by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2011; 879(26): 2759-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.07.043.

58. *Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V.* Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol- resistant PCOS women. J. Ovarian Res. 2018; 11(1): 38. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-018-0411-2.

Поступила 28.01.2022
Принята в печать 02.02.2022
Received 28.01.2022
Accepted 02.02.2022

Сведения об авторах:

Пустотина Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, +7(916)926-76-52, pustotina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6117-7270, 190013, Россия, Санкт-Петербург, пр. Московский, д. 22, литер М, пом. Н.

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, пр. Московский, д. 22, литер М, пом. Н.

Остроменский Владимир Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, пр. Московский, д.22, литер М, пом. Н.

Authors' information:

Olga A. Pustotina, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of obstetrics and gynecology with a course in reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of medical education, Saint Petersburg, +7(916)926-76-52, pustotina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6117-7270, 190013, Russia, Saint Petersburg, Moskovskiy Ave., 22M, office H.

Galina B. Dikke, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of obstetrics and gynecology with a course in reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of medical education, Saint Petersburg, 190013, Russia, Saint Petersburg, Moskovskiy Ave., 22M, office H.

Vladimir V. Ostromenskiy, PhD, Head of the Department of obstetrics and gynecology with a course in reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of medical education, Saint Petersburg, 190013, Russia, Saint Petersburg, Moskovskiy Ave., 22M, office H.

АКТИФЕРТ®

КОМПЛЕКСНАЯ ПОДДЕРЖКА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ

- **Актиферт-Гино** способствует восстановлению естественного цикла, овуляций, гормонального и метаболического профиля при СПКЯ. Улучшает фертильность и частоту наступления беременностей, способствует снижению пороков развития плода и риска гестационного диабета. Может применяться в протоколах ВРТ для снижения риска гиперстимуляции яичников и повышения качества эмбрионов[1,2].
- **Актиферт-Андро** поддерживает мужскую фертильность, улучшает качество и подвижность сперматозоидов при астено- и тератозооспермии, повышает их оплодотворяющий потенциал[3].
- **Актиферт-Гель** способствует нормализации фертильных свойств цервикальной слизи и поддерживает активность сперматозоидов во влагалище для последующего оплодотворения[4].

Ссылки
1. Published online 2020 Mar 27. doi: 10.1155/2020/6461254 PMCID: PMC7140126 PMID: 32308679 Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary Scott Roseffcorresponding author and Marta Montenegro
2. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019; 23 (12): 5512-5521 DOI: 10.26355/eurrev_201906_18223 The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparisonwith other ratios. M. Nordio, S. Basciani, E. Camajani.
3. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 1674950. Published online 2016 Sep 26. doi: 10.1155/2016/1674950 PMCID: PMC5056296 PMID: 27752262 Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome Mario Montanino Oliva, Elisa Minutolo, Assunta Lippa, Paola Iaconianni and Alberto Vaarelli
4. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942. Published online 2016 Jun 14. DOI: 10.1155/2016/7621942 PMCID: PMC4923529 PMID: 27403162 Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility PMCID: PMC4923529 PMID: 27403162 Mario Montanino Oliva, Roberta Poverini, Rosella Lisi, Maria Cristina Carra, and Franco Lisi.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.В. ТКАЧЕНКО[1], Т.А. ВЕРОВСКАЯ[2], Т.В. СКЛАДАНОВСКАЯ[1], Н.И. СВИРИДОВА[1], С.В. СЕРДЮКОВ[1]

РАЗРЫВ СЕЛЕЗЕНКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: КАЗУИСТИКА ИЛИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ

[1]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия
[2]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2», Волгоград, Россия

Актуальность: *Разрыв селезенки во время беременности – редкое и потенциально фатальное состояние. Данные многочисленных обзоров демонстрируют более редкую частоту встречаемости спонтанного разрыва селезенки. Определение «самопроизвольный или спонтанный» разрыв – условное, потому что при нем часто удается установить незначительную травму, которая при неизмененной паренхиме селезенки не могла бы привести к нарушению целостности органа. Описаны случаи спонтанных разрывов селезенки при раке печени, поджелудочной железы, болезни Гоше. Число публикаций по проблеме спонтанного разрыва селезенки у беременных ограничено как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В связи с вышесказанным, наше наблюдение представляет определенный интерес.*

Описание: *В статье приведено собственное наблюдение случая разрыва селезенки у родильницы в 1-е сутки после своевременных родов. Пациентка поступила в родильный дом с регулярной родовой деятельностью. Была родоразрешена pervias naturalis. К концу 1-х суток послеродового периода появились клинические признаки массивного внутрибрюшного кровотечения. При ревизии органов брюшной полости обнаружен разрыв селезенки, выполнена спленэктомия.*

Заключение: *Приведенное клиническое наблюдение относится к разряду near miss, и только мультидисциплинарный подход и тщательное наблюдение за пациенткой, позволило избежать фатальных последствий.*

Ключевые слова: *селезенка, спонтанный разрыв селезенки, разрыв селезенки и беременность.*

Вклад авторов: Ткаченко Л.В., Веровская Т.А., Складановская Т.В., Свиридова Н.И., Сердюков С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и систематизация информации, написание и редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК № 025 от 04.02.2022).
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Веровская Т.А., Складановская Т.В., Свиридова Н.И., Сердюков С.В. Разрыв селезенки во время беременности: казуистика или причинно-следственная связь. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 120-124
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.120-124

L.V. TKACHENKO[1], T.A. VEROVSKAYA[2], T.V. SKLADANOVSKAYA[1], N.I. SVIRIDOVA[1], S.V. SERDYUKOV[1]

SPLENIC RUPTURE DURING PREGNANCY: CASUISTICS OR A CAUSE-AND-EFFECT RELATION

[1]Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia
[2]Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Volgograd, Russia

Background: *Splenic rupture during pregnancy is a rare and potentially fatal condition. Data from multiple reviews demonstrate the rarer occurrence of spontaneous splenic rupture. The definition of spontaneous rupture is conditional, because during the latter it is often possible to establish a minor injury that in the presence of the intact splenic parenchyma could not lead to disintegration of the organ. The paper describes cases of spontaneous splenic rupture in pregnant women with liver cancer, pancreatic cancer, or Gaucher's disease. The number of publications on the problem of spontaneous splenic rupture in pregnant women is limited in both Russian and foreign literature. In connection with the above, this case is of particular interest.*

Case report: *The paper presents the authors' own case of splenic rupture in a puerpera on the first day after timely delivery. The patient was admitted to the maternity hospital for regular labor activity. Delivery per vias naturalis*

occurred. By the end of the first day of the postpartum period there were clinical signs of massive intra-abdominal bleeding. Revising the abdominal organs detected splenic rupture; splenectomy was performed.
Conclusion: *This clinical observation belongs to a near miss case and only a multidisciplinary approach and careful monitoring of the patient have allowed fatal consequences to be avoided.*

Keywords: *spleen, spontaneous splenic rupture, spontaneous splenic rupture and pregnancy.*

Authors' contributions: Tkachenko L.V., Verovskaya T.A., Skladanovskaya T.V., Sviridova N.I., Serdyukov S.V. – concept and design of the investigation; data collection; information analysis and systematization; writing and editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest, which are to be informed.
Funging: The investigation has not been sponsored.
Ethical approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Ref. No: 025/04.02.2022).
Patients' Consent for Publication: The patient has signed an informed consent form to publish her data.

For citation: Tkachenko L.V., Verovskaya T.A., Skladanovskaya T.V., Sviridova N.I., Serdyukov S.V. Splenic rupture during pregnancy: casuistics or a cause-and-effect relation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 120-124 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.120-124

Частота повреждений селезенки среди повреждений других органов брюшной полости составляет 20–30%. Разрывы селезенки классифицируются, как травматические и спонтанные [1, 2]. Травматический разрыв селезенки хорошо изучен; частота обнаружения данного состояния при операциях по поводу тупой травмы живота составляет около 30% [1]. Определение «самопроизвольный или спонтанный» разрыв – условное. Описаны случаи спонтанных разрывов селезенки при малярии, раке печени, поджелудочной железы, легких, болезни Гоше [3–5].

Клиническое наблюдение

В Волгоградском областном клиническом перинатальном центре (ВОКПЦ) № 2 за период с 2016 по 2021 гг. произошло 2 случая разрыва селезенки. В 2016 г. разрыв селезенки диагностирован во время плановой операции кесарева сечения. Беременность наступила после 5-й попытки экстракорпорального оплодотворения и протекала на фоне тромбоцитопении. Второй случай разрыва селезенки имел место в 2021 г. у родильницы с отягощенным соматическим анамнезом в 1-е сутки послеродового периода, что составило 0,0035% от общего числа родов за этот период. Разрыв селезенки во время беременности достаточно редкая патология, однако она является потенциально-фатальным состоянием. Мы располагаем клиническим наблюдением спонтанного разрыва селезенки в раннем послеродовом периоде.

Пациентка Г., 37 лет, была доставлена машиной скорой помощи в ВОКПЦ № 2 с жалобами на регулярные схваткообразные боли и отхождение околоплодных вод при доношенной беременности. При поступлении объективно состояние удовлетворительное, гемодинамика стабильная. Телосложение нормостеническое.

Обращает на себя внимание отягощенный соматический анамнез. С 1997 по 1999 гг. пациентка находилась на диспансерном наблюдении по поводу лимфосаркомы с вовлечением лимфатических узлов шейно-подчелюстной области слева St 11; проводилось лечение по протоколу BFM. Снята с учета, оформлена клиническая группа 2. На фоне проводившегося лечения в 1998 г. по поводу острого аппендицита выполнена аппендэктомия. В 2020 г. – лапаротомия, резекция тонкого кишечника по поводу острой тонкокишечной непроходимости. Кроме этого, в анамнезе хронический панкреатит, хронический колит, гиперплазия щитовидной железы, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Гинекологический анамнез не отягощен. Беременность наступила спонтанно, предстояли 2-е роды. Первая беременность в 2012 г. завершилась операцией кесарева сечения в доношенном сроке по акушерским показаниям.

На учете в женской консультации состояла с 14–15 недель беременности. За время наблюдения отмечено 10 явок в женскую консультацию. Обследование и ведение пациентки проводилось согласно действующим приказам и с учетом соматической патологии. В 36 недель беременности пациентка находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении, куда обратилась самостоятельно с диагнозом «тромбоз наружного геморроидального узла». Проведена консервативная терапия. Дважды за беременность консультирована в Волгоградском областном клиническом онкологическом диспансере. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, которое проводилось дважды за беременность, селезенка не увеличена, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Убедительных данных за рецидив лимфопролиферативного заболевания не выявлено. Рекомендовано ведение беременности и родов согласно стандартам оказания акушерско-гинекологической помощи, контроль у онколога-гематолога после родоразрешения. Рекомендовано родоразрешение в стационаре 3-го уровня.

Анализ лабораторных исследований в течение беременности демонстрирует снижение гемоглобина (I триместр – 115 г/л, III триместр – 87 г/л), незначительное снижение тромбоцитов (I триместр – 188×10^9/л; III триместр – 157×10^9/л) и гематокрита (I триместр – 34%; III триместр – 27%) на фоне терапии препаратами железа. Это, возможно, явилось следствием резекции тонко-

го кишечника вследствие острой тонкокишечной непроходимости в анамнезе, патологии желудочно-кишечного тракта. Отмечается незначительный лейкоцитоз в течение всей беременности ($10{,}6\times10^9$/л) и снижение лимфоцитов (I триместр – 13,1%; III триместр – 12,9%). Биохимический анализ крови в пределах нормальных значений. В связи с соматической патологией, заслуживающей особого внимания, при поступлении роженица осматривается ответственным дежурным врачом для выяснения акушерской ситуации и выработки тактики ведения. Сформулирован диагноз: беременность 39–40 недель. 1-й период своевременных родов. Рубец на матке после кесарева сечения. Гестационная анемия средней степени тяжести. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический колит, ремиссия. Хронический геморрой, ремиссия. Гиперплазия щитовидной железы. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Миома матки небольших размеров. Роды решено вести *pervias naturalis*. Родоразрешилась живым доношенным мальчиком в переднем виде затылочного вставления массой 3410,0 г, длиной 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Общая продолжительность родов составила 13 часов 40 минут. Ранний послеродовой период протекал без особенностей. Для контроля состояния рубца через 15 минут после рождения последа выполнено ультразвуковое исследование; ультразвуковая картина соответствует раннему послеродовому периоду. Общая кровопотеря составила 300 мл. Родильница ночь провела спокойно.

На следующий день, через 22 часа 40 минут после родов, родильница предъявила жалобы на резкую слабость, головокружение, боли в животе. Объективно состояние средней степени тяжести, АД 118/78 мм рт. ст., пульс 84 удара в минуту, ритмичный, t=36,6°С. Язык чистый сухой. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки сухие, бледные. Дыхание везикулярное, свободное SpO_2=98%, частота дыхания 18 в одну минуту. Тоны сердца ритмичные. Живот вздут, болезненный по всем отделам. Симптом Щеткина положительный. Перистальтика слева слабая, справа не выслушивается. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Симптом поколачивания в области почек отрицательный с обеих сторон. Матка плотная, безболезненная, Высота дна матки 14 см над лоном. Лохии кровянистые, умеренные. Дизурии нет. Стула не было, газы не отходят.

Лабораторно *Cito*: лейкоциты – $21{,}83\times10^9$; эритроциты – $2{,}30\times10^{12}$,; гемоглобин – 60 г/л (при исх. 96 г/л); гематокрит – 16.94 % (при исх. 29,64%); тромбоциты – 177×10^9 (при исх. 136×10^9). Выполнена обзорная рентгенография брюшной полости: низкая кишечная непроходимость? Решением консилиума, на основании анализа клинических данных и лабораторного обследования, формулируется диагноз: 1-е сутки после своевременных родов с рубцом на матке. Внутрибрюшное кровотечение. Острая кишечная непроходимость? Спаечная болезнь брюшной полости. Анемия тяжелая смешанного генеза. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический колит, ремиссия. Хронический геморрой. Гиперплазия щитовидной железы. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность 1 степени. В состав операционной бригады, кроме врачей акушеров-гинекологов, включен врач-хирург больницы скорой медицинской помощи. Начало операции 12 час. 00 мин. Наркоз – эндотрахеальный. Доступ – нижнесрединная лапаротомия.

Обнаружено: Вход в брюшную полость затруднен из-за выраженного спаечного процесса. Нижнесрединный разрез продлен до мечевидного отростка. В рану предлежат раздутые петли тощей кишки. С техническими трудностями удалось отделить петли тощей кишки от передней брюшной стенки, при этом резецирован фрагмент брюшной стенки, который был плотно фиксирован к петле тощей кишки. В последующем этот участок иссечен, стенка десерозированной тощей кишки ушита серозно-серозными швами. Произведено рассечение множественных спаек от связки Трейда до илеоцекального угла. На расстоянии 80 см от илеоцекального угла обнаружен неизмененный дивертикул Меккеля. После рассечения спаек характерный бледно-розовый цвет серозы с тощей кишки сохранен, пульсация сосудов брыжейки отчетлива, появилась перистальтика. После рассечения множественных спаек произведена ревизия брюшной полости. В брюшной полости темная кровь со сгустками объемом 1000 мл. В малом тазу послеродовая матка, увеличенная до 16 недель беременности, розового цвета с блестящей серозной оболочкой. Осмотрена область рубца на матке – без особенностей. Объемных образований в малом тазу и параметрии не обнаружено, придатки без особенностей. При ревизии обнаружено, что из верхних отделов брюшной полости стекает алая кровь. При осмотре селезенка размерами 10×6×5 см. По правому краю селезенки, ближе к верхнему полюсу, определяется линейный надрыв капсулы размером 5 см, второй разрыв капсулы по складке селезенки, ближе к воротам, размером 1 см. Из разрывов стекает свежая алая кровь. Решено выполнить спленэктомию. Выполнена типично. К ложу селезенки подведен улавливающий дренаж. Операционная рана ушита. Общая кровопотеря составила 1500,0 мл. Моча по катетеру 200 мл светлая. Аппаратом Sell-saver собрано 1300,0, возвращено 1000,0. Продолжительность операции 5 часов. Объем инфузионно-трансфузионной терапии по ходу операции составил 3646 мл, из них 546 мл R масса, 900 мл свежезамороженная плазма, 1200 мл реинфузия. В 1-е сутки объем инфузии составил 3000 мл.

Заключительный диагноз: 1-е сутки после своевременных родов с рубцом на матке. Спаечный процесс брюшной полости. Острая тонкокишечная непроходимость. Разрыв селезенки. Внутрибрюшное кровотечение.

Протокол прижизненного макроскопического исследования биопсийного материала

Макроскопически: селезенка размерами 12,5×9×4 см, мягкоэластичной консистенции.

Капсула темно-серого цвета с участком дефекта капсулы в виде ломаной линии длиной 2,5 см, диастаз между краями дефекта 4 мм. Пульпа на разрезе темно красно-коричневого цвета.

Микроскопическое описание: дефект капсулы с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией, в дне дефекта определяются преимущественно тени эритроцитов, фибрин, лейкоциты, на поверхности свежие эритроциты, эритроциты в стадии агрегации сладжа, фибрин, лейкоциты; капсула селезенки местами утолщена с участками фиброзной ткани, на поверхности – наложения фибрина и эритроцитов, пульпа селезенки с реактивными изменениями виде гиперплазии светлых центров лимфоидных фолликулов, диффузной умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрации, малокровия. Заключение микроскопии: морфология реактивных изменений в пульпе селезенки, связанные с кровотечением.

На 2-е сутки послеоперационного периода, учитывая наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, необходимость дальнейшего лечения в хирургическом отделении больная переведена в Волгоградскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи № 25; на 12-е сутки послеродового послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

Обсуждение

Разрыв селезенки во время беременности является редким клиническим состоянием. Возможность нетравматического спонтанного разрыва селезенки многими авторами подвергается сомнению [6]. В хирургической практике общепринятым считается, что при тщательном сборе анамнеза и проведении дополнительных исследованиий выявляют травмы или патологический процесс селезенки, предрасполагающий к ее разрыву. В связи с этим каждый клинический случай требует анализа и определения возможных причин данного потенциально летального осложнения. Среди факторов, способствующих спонтанному разрыву селезенки, по данным литературы, выделяют инфекционные (бактериальные и вирусные), неопластические и гемолитические причины (лимфома, миелофиброз, множественная миелома, рак легких, гемолитическая анемия, гепатоцеллюлярная аденокарцинома), местные селезеночные причины (киста селезенки, тромбоз селезеночной вены, селезеночная пурпура, портальная гипертензия, инфаркт селезенки) [7, 8]. В литературе описаны случаи спонтанного разрыва селезенки вследствие эссенциальной тромбоцитэмии и врожденной тромбофилии (во время беременности) и у больного хроническим лимфолейкозом.

У данной пациентки был тщательно собран анамнез, в котором отсутствовали указания даже на минимальную травму. В данном конкретном случае в качестве вероятной причиной разрыва селезенки мы предположили патологические изменения в органе, которые характерны для лимфосаркомы (инфильтрация капсулы и жировой ткани в лимфатических узлах). К сожалению, мы не имели возможности обследовать пациентку на все возможные причины, приводящие к поражению ретикулоэндотелиальной системы, однако размеры и внешний вид селезенки, а также ее гистологическое строение было нормальным, что опровергло данную причинно-следственную связь. Среди возможных причин разрыва селезенки выделяют наличие околоселезеночных спаек вследствие предыдущих оперативных вмешательств [6, 9]. Мы склонны считать, что разрыв селезенки был не идиопатическим, а травматическим, вследствие выраженного спаечного процесса в брюшной полости, который стал причиной тонкокишечной непроходимости и нарушения целостности селезенки при инволюции матки, которая особенно выражена в 1-е сутки послеродового периода, с последующей развившейся клинической картиной внутрибрюшного кровотечения.

Заключение

При проведении дифференциальной диагностики причин внутрибрюшного кровотечения при беременности и в раннем послеродовом периоде следует помнить, что данное редкое грозное осложнение, если остается нераспознанным, может привести к угрожающим жизни состояниям вплоть до летального исхода.

Данный клинический случай, несомненно, относится к разряду *near miss*. Избежать фатального исхода удалось не потому что «просто повезло», а благодаря тщательному наблюдению за пациенткой в послеродовом периоде, своевременной диагностике клиники острого живота и коллегиальному междисциплинарному сотрудничеству.

Литература/References

1. *Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Кучерявый С.Г., Краснолобов Р.А., Краснолобова П.Ю.* Случай спонтанного разрыва селезенки во время беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63(4): 69-73. [Mikhailin E.S., Ivanova L.A., Savitsky A.G., Kucheryavyy S.G., Krasnolobov R.A., Krasnolobova P.Yu. A case of spontaneous rupture of the spleen during pregnancy. Journal of Obstetrics and Woman Diseases. 2014; 63(4): 69-73. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD63469-73.
2. *Пиголкин Ю.И., Должанский О.В., Пальцева Е.М., Шилова М.А., Федоров Д.Н., Боева С.Е.* Судебно-медицинская оценка травматических и спонтанных разрывов органов при поражении опухолью. Судебно-медицинская экспертиза. 2017; 2: 49-56. [Pigolkin Yu.I., Dolzhansky O.V., Paltseva E.M., Shilova M.A., Fedorov D.N., Boeva S.E. Forensic medical assessment of traumatic and spontaneous ruptures of organs in case of tumor damage. Forensic medical examination. 2017; 2: 49-56. (in Russian)].
3. *Богомолов Д.В., Должанский О.В.* Геморрагическая псевдокиста поджелудочной железы со спонтанным разрывом селезенки. Архив патологии. 2002; 64(4): 44-5. [Bogomolov D.V., Dolzhanskiy O.V. Hemorrhagic pseudocyst of the pancreas with spontaneous rupture of the spleen. Archive of Pathology. 2002; 64(4): 44-5. (in Russian)].
4. *Геллер А.Н., Геллер С.И.* О спонтанных разрывах селезенки. Клиническая хирургия. 1973; 11: 79-80. [Geller A.N., Geller S.I. On spontaneous ruptures of the spleen. Clinical surgery. 1973; 11: 79-80. (in Russian)].
5. *Усов Д.В., Махнев В.А., Белова З.И.* Лечение закрытых повреждений селезенки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1983; 2: 74-7. [Usov D.V., Makhnev V.A., Belova Z.I. Treatment of closed injuries of the spleen. Bulletin of surgery named after I.I. Grekov. 1983; 2: 74-7. (in Russian)].

6. *Crate I.D., Payne M.J.* Is the diagnosis of spontaneous rupture of a normal spleen valid? J. R. Army Med. Corps. 1991; 137(1): 50-1. https://dx.doi.org/10.1136/jramc-137-01-12.
7. *Ballardini P., Incasa E., Del Noce A., Cavazzini L., Martoni A., Piana E.* Spontaneous splenic rupture after the start of lung cancer chemotherapy. A case report. Tumori. 2004; 90(1): 144-6.
8. *Kyriacou A., Arulraj N., Varia H.* Acute abdomen due to spontaneous splenic rupture as the first presentation of lung malignancy: a case report. J. Med. Case Rep. 2011; 5: 444. https://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-5-444.
9. *Доброхотова Ю.Э., Сулима А.Н., Пучкина Г.А.* Оценка риска развития спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 105-10. [Dobrokhotova Yu.E, Sulima A.N., Puchkina G.A. Assessment of the risk of developing adhesions after surgical interventions on the organs of the reproductive system. Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 105-10. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.105-110. (in Russian)].

Поступила 08.09.2021
Принята в печать 30.12.2021
Received 08.09.2021
Accepted 30.12.2021

Сведения об авторах:
Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИНМФО, ВолгГМУ Минздрава России, +7(905)063-10-72, tkachenko.fuv@maill.ru, 400066, Россия, Волгоград, Пл. Павших Борцов д. 1.
Веровская Татьяна Александровна, главный внештатный акушер- гинеколог Комитета здравоохранения Волгоградской области, главный врач ВОКПЦ № 2, +7(902)314-44-83, verovskayata@mail.ru, 400062, Россия, Волгоград, ул. Маршала Василевского д. 70.
Складановская Татьяна Валериевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО, ВолгГМУ Минздрава России, +7(902)385-32-05, Yanechka2000@yandex.ru, 400066, Россия, Волгоград, Пл. Павших Борцов д. 1.
Свиридова Наталия Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО, ВолгГМУ Минздрава России, +7(906)409-03-43, n.i.sviridova@yandex.ru, 400066, Россия, Волгоград, Пл. Павших Борцов д. 1.
Сердюков Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ВолгГМУ Минздрава России, +7(904)770-95-71, ssv-414.001@mail.ru, 400066, Россия, Волгоград, Пл. Павших Борцов д. 1.

Authors' information:
Lyudmila V. Tkachenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(905)063-10-72, tkachenko.fuv@maill.ru, 400066, Russia, Volgograd, Square of the Fallen Fighters, 1.
Tatyana A. Verovskaya, Head Freelance Obstetrician Gynecologist of the Health Committee of the Volgograd Region, Chief Physician of the Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, +7(902)314-44-83, verovskayata@mail.ru, 400062, Russia, Volgograd, Marshal Vasilevsky str., 70.
Tatyana V. Skladanovskaya, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Faculty, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(902)385-32-05, Yanechka2000@yandex.ru, 400066, Russia, Volgograd, Square of the Fallen Fighters, 1.
Natalia I. Sviridova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(906)409-03-43, n.i.sviridova@yandex.ru, 400066, Russia, Volgograd, Square of the Fallen Fighters, 1.
Sergey V. Serdykov, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(904)770-95-71, ssv-414.001@mail.ru, 400066, Russia, Volgograd, Square of the Fallen Fighters, 1.

И.О. БУШТЫРЕВА[1], Н.Б. КУЗНЕЦОВА[1,2], Т.А. ДОРОШЕНКО[1], О.В. ВОРОНОВА[3], В.В. БАРИНОВА[1,2]

МИОМЭКТОМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[3]ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность: *Частота распространения миомы матки у женщин репродуктивного возраста составляет 70%. При этом, с каждым годом отмечается рост частоты встречаемости миомы матки у женщин до 30 лет, и, соответственно, увеличение числа беременных с миомой матки. В большинстве случаев миома матки во время беременности бессимптомна. Внимания заслуживают клинические случаи, требующие проведения оперативного лечения во время беременности. Это, как правило, осложнения, обусловленные большими размерами узла (узлов), некрозом узла, перекрутом ножки узла и развитием перитонеальных симптомов.*

Описание: *Представляем клиническое наблюдение проведения миомэктомии в сроке беременности 16 недель по поводу миомы матки больших размеров, осложненной болевым синдромом, в ООО «Клиника профессора Буштыревой», которая позволила пролонгировать беременность до доношенного срока и родить здорового ребенка массой 2700 г.*

Заключение: *Ведение беременности на фоне миомы матки требует персонифицированного подхода, является важным и сложным этапом, требующим единства специальности акушерства и гинекологии. Оперативному лечению подлежат те миоматозные узлы, которые представляют реальную угрозу для успешной пролонгации беременности. Такие беременные должны наблюдаться в учреждениях, где возможно проведение органосохраняющих операций с последующим пролонгированием беременности.*

Ключевые слова: *миома матки, беременность, миомэктомия.*

Вклад авторов: Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б. – концепция и дизайн исследования; Кузнецова Н.Б., Воронова О.В., Дорошенко Т.А., Баринова В.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Кузнецова Н.Б., Дорошенко Т.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Дорошенко Т.А., Воронова О.В., Баринова В.В. Миомэктомия во время беременности. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 125-132
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.125-132

I.O. BUSHTYREVA[1], N.B. KUZNETSOVA[1,2], T.A. DOROSHENKO[1], O.V. VORONOVA[3], V.V. BARINOVA[1,2]

MYOMECTOMY DURING PREGNANCY

[1]Clinic of Professor Bushtyreva LLC, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
[3]Clinical hospital "RZD medicine" in Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

Background: *The incidence of uterine fibroids in reproductive-aged women is 70%. At the same time, every year there is an increase in the incidence of uterine fibroids in women younger than 30 years, and, accordingly, an increasing number of pregnant women with uterine fibroids. In most cases, uterine fibroids during pregnancy are asymptomatic. Clinical cases that require surgical treatment during pregnancy deserve attention. These are generally complications due to the large size of the node(s), necrosis of the node, torsion of the nodal pedicle, and development of peritoneal symptoms.*

Case report: *The paper describes a clinical case of myomectomy surgery at the Clinic of Professor Bushtyreva LLC for large uterine fibroids complicated by pain syndrome at 16 weeks' gestation, which made it possible to prolong pregnancy to full term and to give birth to a healthy baby weighing 2700 g.*

Conclusion: *Pregnancy management in the presence of uterine fibroids needs a personalized approach, is an important and difficult stage that requires the unity of the specialty of obstetrics and gynecology. The myoma nodules that pose a real threat to the successful prolongation of pregnancy are to be surgically treated. These*

pregnant women should be followed up in the facilities where organ-sparing surgery can be performed with subsequent pregnancy prolongation.

Keywords: *uterine fibroids, pregnancy, myomectomy.*

Authors' contributions: Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B. – concept and design of the investigation; Kuznetsova N.B., Voronova O.V., Doroshenko T.A., Barinova V.V. – material collection and processing, writing the text; Kuznetsova N.B., Doroshenko T.A. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: There is no funding for this investigation.
Ethical approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patients' Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data.

For citation: Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B., Doroshenko T.A., Voronova O.V., Barinova V.V. Myomectomy during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 2: 125-32 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.125-132

На сегодняшний день очевидна тенденция увеличения количества беременных женщин с миомой матки. Причин роста числа беременных с миомой матки может быть, как минимум, две. Первая, связана с дебютом заболевания в более молодом возрасте, вторая – с увеличением возраста перво- и повторнобеременных, что ставит акушерам-гинекологам задачу вынашивания и сохранения беременности у женщин с миомой матки [1–3]. При этом, все чаще приходится решать вопрос тактики ведения таких пациенток на этапе прегравидарной подготовки. Каждое клиническое наблюдение позволяет прогнозировать риск возможных осложнений в других похожих случаях и способствует профилактике репродуктивных потерь [4].

Миома матки – доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. Известно, что образование и рост опухоли неразрывно связаны со сложным взаимодействием между стероидными гормонами и чувствительными к ним рецепторами, которые оказывают влияние на процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [5]. С началом беременности меняется содержание половых стероидных гормонов в локальном кровотоке матки. Увеличение размеров узлов в первые 8 недель беременности может быть связано с клеточной гиперплазией и гипертрофией. Изменение объема узлов в более поздние сроки беременности чаще всего связано с отеком ткани, нарушениями гемо- и лимфодинамики, деструктивными изменениями и некрозом вследствие блокировки клеточной гиперплазии и гибели миоцитов в центральной зоне узлов [6–8].

Известно, что экспрессия рецепторов CD34, Ki67 напрямую коррелирует со степенью активности пролиферации в миоматозном узле. Так, повышенную экспрессию факторов пролиферации можно рассматривать как критерий прогноза рецидива миомы у пациенток репродуктивного возраста [9].

Все осложнения миомы матки во время беременности можно условно разделить по триместрам беременности. В I триместре самыми частыми осложнениями являются рост миомы, угроза прерывания беременности, кровотечение; во II триместре – быстрый рост миомы с возможным нарушением кровообращения в узлах, аномальное расположение плаценты с повышенным риском ее преждевременной отслойки, развитие плацентарной и истмико-цервикальной недостаточности; в III триместре беременности возможно формирование неправильного положения и предлежания, гипоксии плода, преэклампсии [10, 11].

Большинству беременных с миомой матки не требуется проведение дополнительного обследования и лечебных мероприятий, так как миома не оказывает неблагоприятного воздействия на течение гестации. Однако, у ряда пациентов возможно развитие осложнений [12–15].

Одним из осложнений у беременных с миомой матки является некроз миоматозного узла, клинически проявляющийся болевым синдромом.

Сильная локализованная боль в животе может возникнуть, если миома претерпевает так называемую «красную дегенерацию», перекрут (чаще всего наблюдаемый при субсерозной миоме). Некроз является самым частым осложнением миомы во время беременности и, в основном, наблюдается у женщин с большим диаметром узлов (> 5 см) во II и III триместрах беременности. Для объяснения сильной боли, связанной с красной дегенерацией, были предложены три основные теории. Первая – быстрый рост миомы приводит к тому, что снижается адекватное кровоснабжение узла, что приводит к некрозу и инфаркту тканей. Вторая – растущая матка приводит к изменению кровоснабжения миомы, что приводит к ишемии и некрозу даже при отсутствии роста миомы. Третья – боль возникает в результате высвобождения простагландинов вследствие клеточного повреждения миомы [7, 12, 16].

Показаниями к миомэктомии во время беременности являются: некроз миоматозного узла; перекрут ножки узла миомы; развитие перитонеальных симптомов [17].

Требованиями для проведения миомэктомии во время беременности являются:

- срок гестации 15–19 недель (достижение минимальных рисков для матери и плода);
- оперативный доступ: нижнесрединная лапаротомия;
- выделение миомы тупым или острым путем;
- тщательный гемостаз, наложение двух слоев узловых швов викриловой нитью номер 2/0;
- дренирование брюшной полости по показаниям [10].

Большинство авторов сходятся во мнении о необходимости использования нижнесрединного лапаротомного доступа. Другие доступы описываются реже. Так, Баринов С.В. и соавт. (2019) в своей

работе предложил проведение поперечного надлобкового разреза передней брюшной стенки при низко расположенных узлах [18].

Сложности и риски оперативного лечения зависят от локализации узла. Так, по данным Буяновой С.Н. с соавт. (2019) проведение миомэктомии при расположении плаценты на миоматозном узле или на 2/3 ее площадки возможно, если толщина миометрия между узлом и полостью матки не менее 5 мм [2].

Минуллина Ф.Ф. и соавт. (2021) описали возможность использования параректального лапаротомного доступа. Свой выбор коллеги обосновали локализацией узла (миома исходила из левого ребра матки в сторону левого подреберья) [19].

Оперативное лечение миомы матки во время беременности не является рутинной операцией, каждый клинический случай представляет профессиональный интерес, а обмен опытом с коллегами является важной составляющей накопления знаний и компетенций. Отсюда, желание поделиться собственным опытом с другими докторами.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 33 лет, обратилась в ООО «Клиника профессора Буштыревой» (далее – Клиника) в сроке беременности 7 недель. Настоящая беременность первая, осложненная в I триместре рвотой беременных легкой степени. Диагноз миомы матки впервые установлен в 2016 г.; в 2017, 2019 гг. были проведены гистерорезектоскопии с удалением полипов полости матки. При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) установлено: маточная беременность 7 недель, особенность строения матки (седловидная), миома матки (по правому ребру субсерозный миоматозный узел с признаками кистозной дегенерации, размерами 69 мм, ширина основания 27 мм, по передней стенке в нижней трети субсерозный узел диаметром 8 мм). По результатам ультразвукового исследования в 12 недель 3 дня размеры узлов составили 82 и 27 мм. По данным генетического скрининга I триместра – индивидуальный риск по трисомии 21 1:15859, трисомии 18 – <1:20000, трисомии 13 – <1:20000. В 15 недель беременности пациентку стали беспокоить постоянные острые боли внизу живота, больше справа. Выполнено УЗИ: фетометрические показатели соответствовали 15 неделям 5 дням, предполагаемая масса плода 137 г, длина шейки матки 38 мм, внутренний зев закрыт. По правому ребру матки лоцировался субсерозный миоматозный узел диаметром 86 мм с четкими контурами и неоднородным гетерогенным внутренним строением в виде хаотичных анэхогенных, гипоэхогенных и нормоэхогенных структур с нечеткими контурами неправильной формы. При энергетическом допплеровском картировании кровоток внутри узла не определялся, что по совокупности эхографических знаков соответствует деструктивным изменениям и некрозу узла. Также по передней стенке определялся интерстициально-субсерозный миоматозный узел диаметром 27 мм гипоэхогенной эхоплотности.

Результаты общего анализа крови: эритроциты – $4{,}6\times10^{12}$/л, гемоглобин – 140 г/л, тромбоциты – 250×10^{9} г/л, лейкоциты – 10×10^{9}/л, нейтрофилы – 78%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0,3%, моноциты – 8,4%, лимфоциты – 12,3%, СОЭ – 30 мм/ч, С-реактивный белок – 45 мг/л.

Врачом акушером-гинекологом выставлен предварительный диагноз: беременность 16 недель, миома матки больших размеров, осложненная болевым синдромом.

Учитывая клинические данные (постоянные острые боли внизу живота, больше справа), данные анамнеза (миома матки с 2016 г.), данные УЗИ, принято решение об оперативном лечении, запланирована лапаротомия по Пфанненштилю, консервативная миомэктомия. Важно отметить, что выбор в пользу хирургической тактики во время беременности всегда является непростым. Выбор оперативного доступа – также дилемма. Наиболее распространена нижнесрединная лапаротомия. При этом, поперечный доступ является более физиологичным, косметическим и одновременно сложным в исполнении.

Пациентка осмотрена анестезиологом, определен выбор анестезиологического пособия.

Описание операции: под спинальной аналгезией после трехкратной обработки хирургического поля бетадином, лапаротомическим доступом по Пфанненштилю послойно вскрыта брюшная полость. Ревизией установлено: матка увеличена до 16 недель беременности за счет беременности, в нормотонусе. По задней стенке ближе к нижней трети матки определяется субсерозный миоматозный узел диаметром 8 см (рис. 1). Правая и левая маточные трубы не изменены, фимбрии выражены. Правый яичник размерами 4×2 см с обычной белочной оболочкой, левый яичник размерами 3,5×2 см с обычной белочной оболочкой. По наибольшему полюсу узла по задней стенке произведен продольный разрез, вылущен субсерозный миоматозный узел с вторичными изменениями без вскрытия полости матки, затем из толщи миометрия по продолжению ложа удаленного узла удален миоматозный узел 2,5 см, ложе ушито отдельными викриловыми швами. Миоматозные узлы отправлены на гистологическое исследование (рис. 2). Выполнено дренирование брюшной полости через контрапертуру справа дренажной трубкой Ch/Fr 30. Брюшная стенка восстановлена, ушита послойно. Кровопотеря составила 500 мл. Интраоперационно введен цефазолин 2 г внутривенно однократно. В раннем послеоперационном периоде введен трамадол 2,0 внутримышечно однократно на 1-е сутки после операции.

На следующий день после хирургического вмешательства проведено контрольное УЗИ: беременность 16 недель 1 день, в области послеоперационного рубца определяется зона сниженной эхогенности с гиперэхогенными включениями в месте наложения лигатур. Объемных образований, свободной жидкости в заднем своде не обнаружено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 1-е сутки под наблюдение врача акушера-гинеколога с рекомендациями: половой и физический покой, гестагеновая поддержка (дюфастон по 10 мг 3 раза в день).

При гистологическом исследовании выявлена разнообразная картина строения миоматозных

узлов, превалировали дегенеративно-дистрофические изменения над сохранной паренхимой в соотношении примерно 3:1, основными проявлениями которых были: центральный некроз узла с кровоизлияниями, скудной воспалительной инфильтрацией, миксоматозная дегенерация стромы с хаотичным расположением волокон, явлениями апоптоза и некробиоза миоцитов (рис. 3). В периферической зоне – дискомплексированная строма с явлениями склероза разной степени выраженности, наличием периваскулярных зон роста с фокусами гиперклеи-

Рис. 1. Выделение двух миоматозных узлов по задней стенке матки

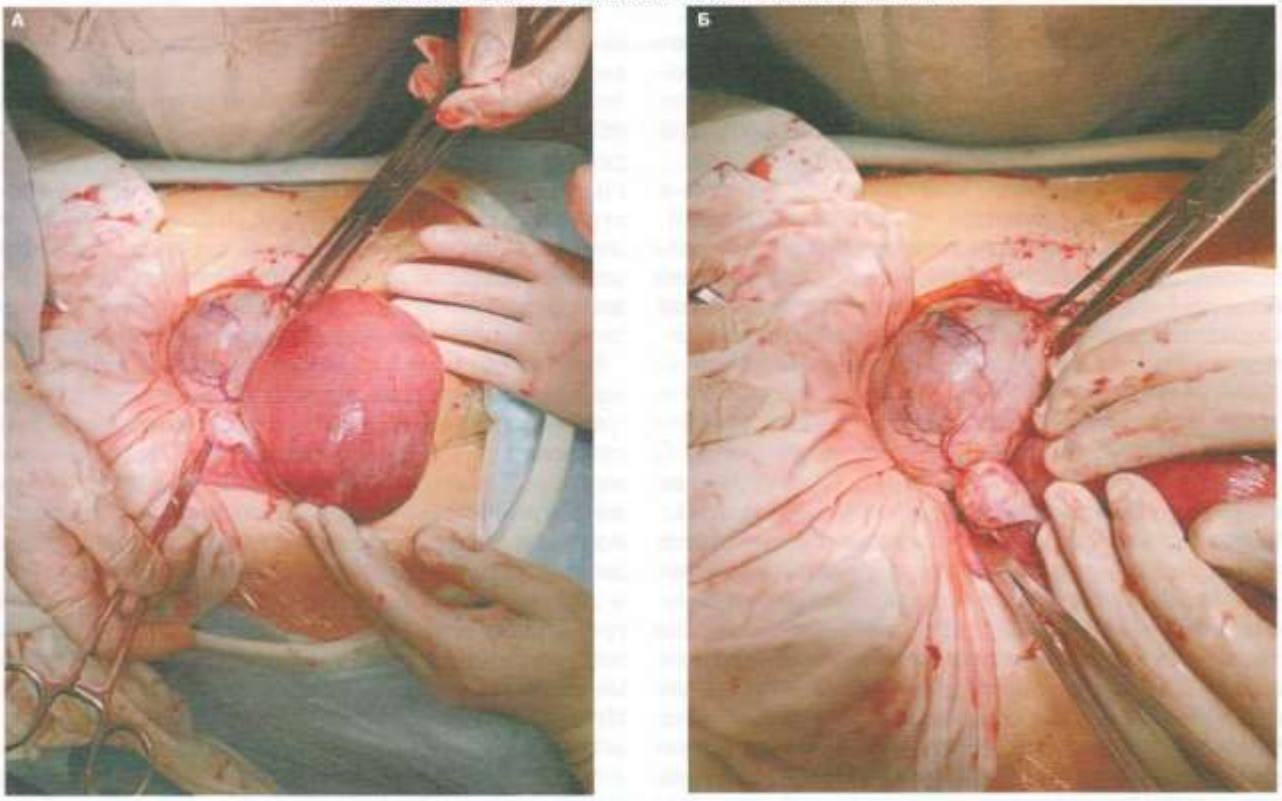
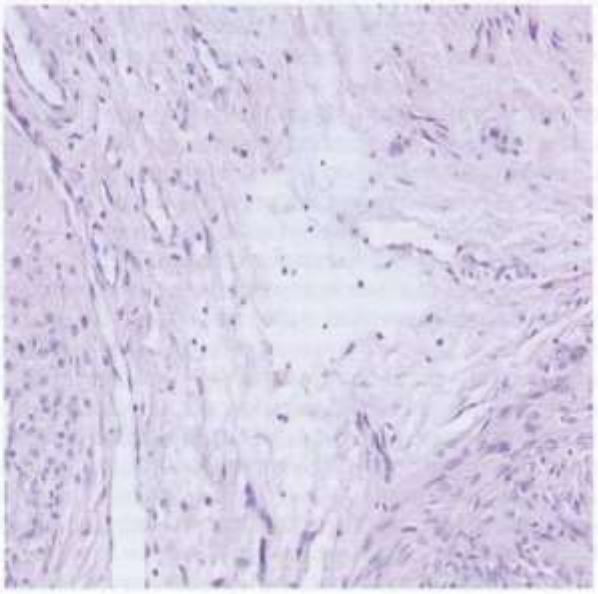


Рис. 2. Макропрепараты удаленных миоматозных узлов

Рис. 3. Фрагмент лейомиомы с ангиоматозом, дегенеративными изменениями, миксоматозом стромы, формированием псевдокистозной полости, по периферии визуализируются коллабированные клеточные участки образования



точности, единичными митозами, полиморфизмом отдельных групп клеток (рис. 4).

В сохранной паренхиме и в зоне псевдокапсулы определялось обилие сосудов с щелевидным просветом (рис. 5), что четко подтверждалось при визуализации яркой экспрессией CD34 (рис. 6).

Иммуногистохимически в удаленных лейомиомах выражена экспрессия виментина перифокально вокруг некротизированных участков (рис. 7). В периваскулярных зонах роста с повышенной гиперклеточностью и митотической активностью выявлена низкая экспрессия Ki67 (рис. 8), что подтверждает доброкачественность процесса, несмотря на относительный полиморфизм узлов при обычной окраске, вероятнее всего связанный с реакцией на дегенеративно-дистрофические и некротические изменения в лейомиомах.

В динамике амбулаторного наблюдения в сроке беременности 23 недели 5 дней выполнено УЗИ: нарушений гемодинамики не выявлено, состояние после консервативной миомэктомии. Область послеоперационного рубца на матке: зона гипоэхогенной эхоплотности, толщина рубца 4 мм, при энергетическом допплеровском картировании определялся кровоток. Пациентка осмотрена акушером-гинекологом, даны рекомендации.

В III триместре проведено УЗИ: беременность 32 недели, головное предлежание, рубец на матке после миомэктомии, нарушений гемодинамики не выявлено. Толщина рубца на момент проведения исследования составляла 3 мм, при энергетическом допплеровском картировании определялся кро-

Рис. 4. Фрагмент лейомиомы, богатой клетками, формирующей «веерообразные структуры» из веретеновидных и эпителиоподобных клеток, местами с укрупненными ядрами

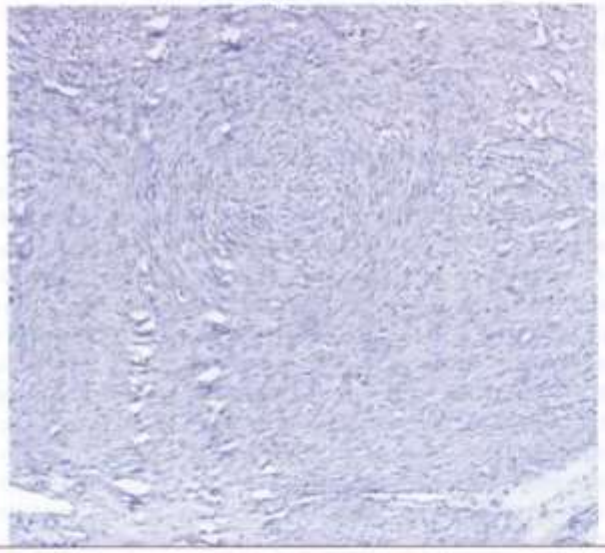


Рис. 5. Фрагмент лейомиомы, увеличение 200х, определяются щелевидной формы капилляры синусоидного типа

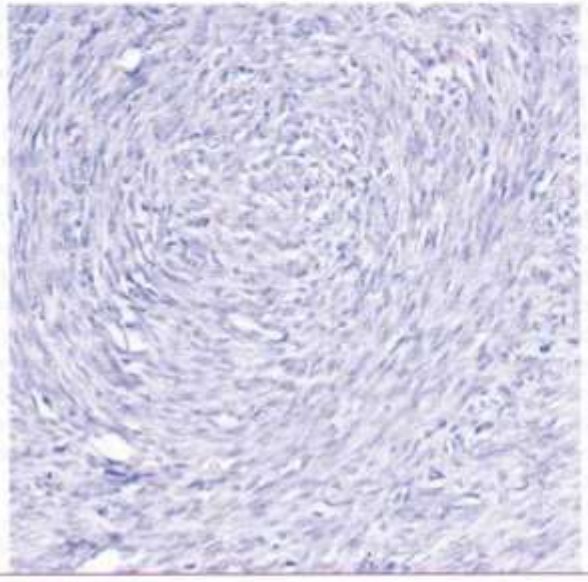


Рис. 6. Экспрессия CD34 четко выявляет сосудистый компонент лейо-миомы

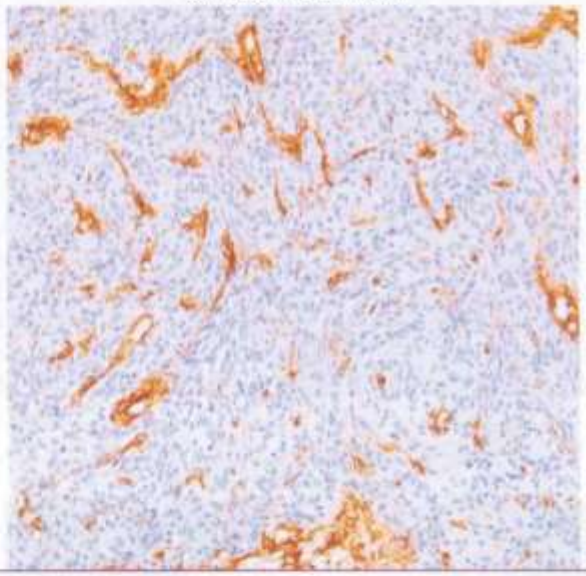
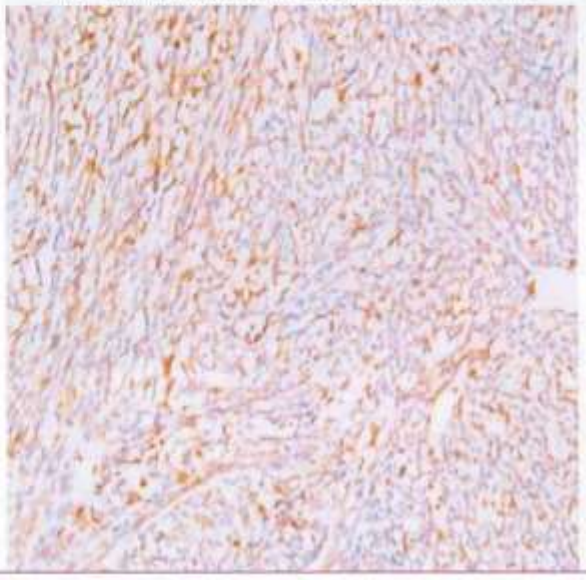


Рис. 7. Иммуновизуализация виментина, выраженная экспрессия по периферии лейомиомы



воток. Консультирована акушером-гинекологом, даны рекомендации по дальнейшему ведению.

План родоразрешения: учитывая наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (первичное бесплодие, миома матки в анамнезе), рубец на матке после миомэктомии, принято решение о плановом оперативном родоразрешении в 38 недель путем операции кесарева сечения в нижнематочном сегменте. Родился живой доношенный новорожденный женского пола массой 2700 г, длиной 46 см, оценка по шкале Апгар 10/10 баллов. Через 1 минуту после извлечения с целью профилактики гипотонического кровотечения введен пабал 1,0. Послед из полости матки удален тракциями за пуповину. Сгустки и остатки децидуальной ткани удалены стерильной марлевой салфеткой. Плацентарная площадка расположена по задней стенке матки. На углы маточной раны наложены отдельные викриловые швы. Полость матки осушена стерильной салфеткой, обработана раствором хлоргексидина. Стенка матки ушита двурядным непрерывным викриловым швом (рис. 9).

Рис. 8. Низкий уровень экспрессии ki67 (менее 1%, ядерное окрашивание в единичных клетках) подтверждает доброкачественность процесса, несмотря на относительный полиморфизм образования при обычной окраске

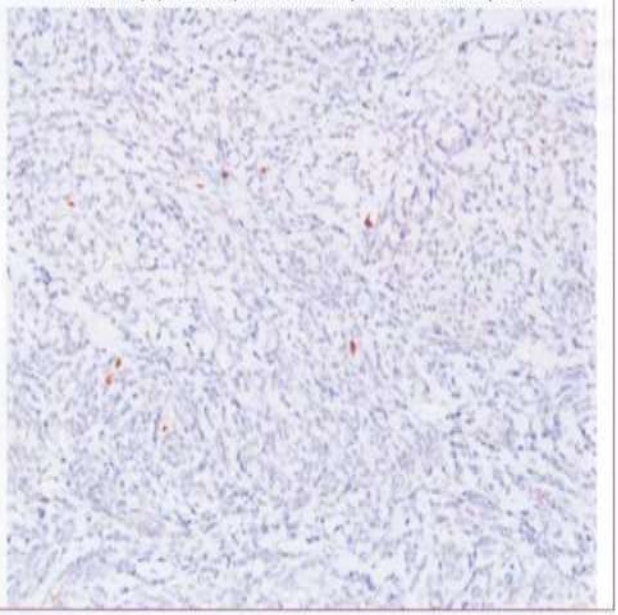


Рис. 9. Рубец после консервативной миомэктомии во время кесарева сечения

Матка сократилась, плотная. Перитонизация за счет пузырно-маточной складки. Осмотр органов малого таза: без особенностей. На кожу наложен косметический шов. Общая кровопотеря – 700 мл. Моча по постоянному катетеру – светлая, ≈ 100 мл. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана с рекомендациями на 3-и сутки.

Обсуждение

Миома матки при беременности может давать осложнения, которые иногда требуют хирургического лечения. Согласно клиническим рекомендациям [17], выбор оперативного доступа следует проводить в пользу нижнесрединной лапаротомии. В представленном клиническом наблюдении пациентке проведено оперативное вмешательство с использованием поперечного надлобкового разреза. Выбор такого оперативного доступа аргументирован меньшей травматичностью, хорошим косметическим эффектом, а также сроком гестации 16 недель, при котором возможно эффективное удаление миоматозных узлов по задней стенке матке. Соблюдение требований и техники операции позволяет минимизировать возможные риски для матери и плода.

Заключение

Увеличение заболеваемости миомой матки женщин репродуктивного возраста ставит перед акушерами-гинекологами задачу вынашивания беременности. Именно, поэтому, важен персонифицированный подход к ведению беременности на фоне миомы матки. Беременные с миомой матки больших и гигантских размеров, с миомой матки на ножке, должны наблюдаться в учреждениях, где возможно проведение органосохраняющих операций с последующим пролонгированием беременности. Оперативному лечению подлежат те миоматозные узлы, которые представляют реальную угрозу для успешной пролонгации беременности (сдавливание смежных органов, признаки некроза или перекрута узла). Таким образом, существует проблема «два в одном» – удаление узла, препятствующего прогрессированию беременности, и сохранение беременности, что является важным и сложным этапом, требующим единства специальности акушерства и гинекологии.

Литература/References

1. *Коротких И.Н., Бельских О.Л., Лаптева Т.Н.* Миомэктомия во время беременности. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2019; 18(1): 89-93. [Korotkikh I.N., Belskikh O.L., Lapteva T.N. Myomectomy during pregnancy. Systems analysis and management in biomedical systems. 2019; 18 (1): 89-93. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25987/VSTU.2019.18.1.015.
2. *Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Ермолаева Е.Е.* Показания к миомэктомии во время беременности и ее исходы. Акушерство и гинекология. 2019; 6: 70-7. [Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Ermolaeva E.E. Indications for myomectomy during pregnancy and its outcomes. Obsterics and Gynecology. 2019; 6: 70-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.70-77.
3. *Зиганшин А.М., Кулаковский В.А., Латыпова Р.Р.* Случай успешной консервативной миомэктомии больших размеров во время беременности. Практическая медицина. 2017; 7: 170-2. [Ziganshin A.M., Kulakovsky V.A., Latypova R.R. A case of successful conservative large myomectomy during pregnancy. Practical medicine. 2017; 7: 170-2. (in Russian)].
4. *Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В.* Миома матки больших размеров: тактика ведения на этапе прегравидарной подготовки, вынашивания беременности и родоразрешения. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3(2): 83-7. [Gutikova L.V., Kukharchik Yu.V. Large uterine fibroids: management tactics at the stage of pregravid preparation, gestation and delivery. Breast cancer. Mother and Child. 2020; 3(2): 83-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-83-87.
5. *Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Чурносов М.И.* Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 127-32. [Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Churnosov M.I. The involvement of estrogen and progesterone receptor gene polymorphism in the development of uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology. 2020; 3: 127-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.127-132.
6. *Адамян Л.В., Буянова С.Н., Краснова И.А.* Беременность и миома матки. В кн.: Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: Национальное руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2015: 660-7. [Adamyan L.V., Buyanova S.N. Krasnova I.A. Pregnancy and uterine fibroids. In: Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E. Obsterics: National Guide. M.: MEDpress-inform; 2015: 660-7. (in Russian)].
7. *Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Гукасян С.А.* Гигантская интралигаментарная миома матки и беременность. РМЖ. Мать и дитя. 2015; 1: 53-4. [Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Gukasyan S.A. Giant intraligamentary uterine fibroids and pregnancy. Breast cancer. Mother and Child. 2015; 1: 53-4. (in Russian)].
8. *Козаченко А.В., Буянова С.Н., Краснова И.А.* Беременность и миома матки. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. 2: 61-5. [Kozachenko A.V., Buyanova S.N., Krasnova I.A. Pregnancy and uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2015; 2: 61-5. (in Russian)].
9. *Атаянц К.М., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л., Шмидт А.А., Кубасов М.В., Куженьязов А.А.* Клинико-морфологические особенности миомы матки у пациенток репродуктивного. Медицинский вестник Башкортостана. 2021; 16(1): 16-20. [Atayants K.M., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L., Schmidt A.A., Kubasov M.V., Kuzhenyazov A.A. Clinical and morphological features of uterine fibroids in patients of reproductive age. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2021; 16(1): 16-20. (in Russian)].
10. Российское общество акушеров-гинекологов. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Uterine fibroids: Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines. 2015. (in Russian)].
11. *Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю., Маркевич М.П.* Особенности течения первого триместра беременности у женщин с миомой матки. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 40-50. [Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu., Markevich M.P. Characteristics of the first trimester of pregnancy in women with uterine fibroids. Ulyanovsk medical and biological journal. 2020; 4: 40-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.34014/2227-1848-2020-4-40-50.
12. *Egbe T.O., Badjang T.G., Tchounzou R., Egbe E.N., Ngowe M.N.* Uterine fibroids in pregnancy: prevalence, clinical presentation, associated factors and outcomes at the Limbe and Buea Regional Hospitals, Cameroon: a cross-sectional study. BMC Res. Notes. 2018; 11(1): 889. https://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-4007-0.
13. *Гутикова Л.В., Кеда Л.Н., Гурин А.Л., Кухарчик Ю.В.* Ведение беременности и родоразрешение женщины с множественной миомой матки после лапароскопической и лапаротомной миомэктомий в анамнезе (клиническое наблюдение). Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018; (3-4): 25-8. [L.V. Gutikova, L.N. Keda, A.L. Gurin, Yu.V. Kukharchik. Pregnancy management and delivery of a woman with multiple uterine myoma after laparoscopic and laparotomic myomectomy in history (clinical observation). Obstetrics and Gynecology of St. Petersburg. 2018; (3-4): 25-8. (in Russian)].
14. *Chill H.H., Karavani G., Rachmani T., Dior U., Tadmor O., Shushan A.* Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. BMC Womens Health. 2019; 19(1): 100. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-019-0803-5.
15. *Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Логутова Л.С., Щукина Н.А., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Кащук М.Г., Ермолаева Е.Е., Ахведиани К.Н., Магилевская Е.В., Стоцкая Т.В.* Взгляд на проблему миомэктомии при беременности и во время кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 22-8. [Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Logutova L.S., Shchukina N.A., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Kashchuk M.G., Ermolaeva E.E., Akhvlediani K.N., Magilevskaya E.V., Stotskaya T.V. A look at the problem of myomectomy during pregnancy and during cesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2020; 8: 22-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.22-28.
16. *Lee H.J., Norwitz E.R., Shaw J.* Contemporary management of fibroids in pregnancy. Rev. Obstet. Gynecol. 2010; 3(1): 20-7.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Миома матки». Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ); 2020. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines "Uterine fibroids". 2020. (in Russian)].
18. *Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., Дудкова Г.В., Фрикель Е.А., Ледовских И.О., Шишкина М.И., Стоцкая Т.А.* Опыт ведения беременных с миомой матки больших размеров. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3(2): 34-41. [Barinov S.V., Shamina I.V., Tirskaya Y.I., Lazareva O.V., Dudkova G.V., Frikel E.A., Ledovskikh I.O., Shishkina M.I., Stotskaya T.A. Experience in the management of pregnant women with large uterine fibroids. Fundamental and clinical medicine. 2018; 3(2): 34-41. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-2-34-41.
19. *Миннуллина Ф.Ф., Мухаметзянова Л.М., Ахметшина Л.Р.* Консервативная миомэктомия во время беременности. Norweg. J. Dev. Int. Sci. 2021; 58: 27-31. [Minnullina F., Mukhametzyanova L., Akhmetshina L. Myomectomy in pregnancy. Norweg. J. Dev. Int. Sci. 2021; (58): 27-31 (in Russian)].

Поступила 31.08.2021
Принята в печать 29.12.2021
Received 31.08.2021
Accepted 29.12.2021

Сведения об авторах:
Буштырева Ирина Олеговна, д.м.н., профессор, директор, Клиника профессора Буштыревой, +7(928)296-15-97, kio4@mail.ru,
344011, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7.

Кузнецова Наталья Борисовна, д.м.н., профессор Центра симуляционного обучения, РостГМУ Минздрава России; главный врач, Клиника профессора Буштыревой, +7(928)770-97-62, lauranb@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-0342-8745, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7.

Дорошенко Татьяна Александровна, врач акушер-гинеколог, Клиника профессора Буштыревой, +7(988)896-50-27, tanya.doroshenko.94@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2931-4455, 344011, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7.

Воронова Ольга Владимировна, заведующая лабораторией, врач высшей квалификационной категории, Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону», 344011, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а.

Баринова Виктория Владиславовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, РостГМУ Минздрава России; заведующая акушерским отделением, Клиника профессора Буштыревой, +7(928)909-55-68, victoria-barinova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8584-7096, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; 344011, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7.

Authors' information:

Irina O. Bushtyreva, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Clinic of Professor Bushtyreva, +7(928)296-15-97, kio4@mail.ru, 344011, Russia, Rostov-on-Don, Sobornyi str., 58/7.

Natalya B. Kuznetsova, Dr. Med. Sci., Professor at the Center for Simulation Training, RostSMU, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Clinic of Professor Bushtyreva, +7(928)770-97-62, lauranb@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-0342-8745, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakichevanskiy str., 29; 344011, Russia, Rostov-on-Don, Sobornyi str., 58/7.

Tatiana A. Doroshenko, obstetrician-gynekologist, Clinic of Professor Bushtyreva, +7(988)896-50-27, tanya.doroshenko.94@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2931-4455, 344011, Russia, Rostov-on-Don, Sobornyi str., 58/7.

Olga V. Voronova, Head of Laboratory, Clinical hospital "RZD medicine" in Rostov-on-Don, 344011, Russia, Rostov-on-Don, Varfolomeeva str., 82a.

Viktoriya V. Barinova, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, RostSMU, Ministry of Health of Russia, +7(928)909-55-68, victoria-barinova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8584-7096, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy str., 29.

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.

Cerqueira D.M., Camara G.N., da M Cruz R., Silva E.O., Bridigo Mde M., Carvalho L.G. etal. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перионеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕД-пресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38-45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 38-45. (in Russian)]

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка: 5 808 руб.

Первое полугодие: 3 234 руб.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

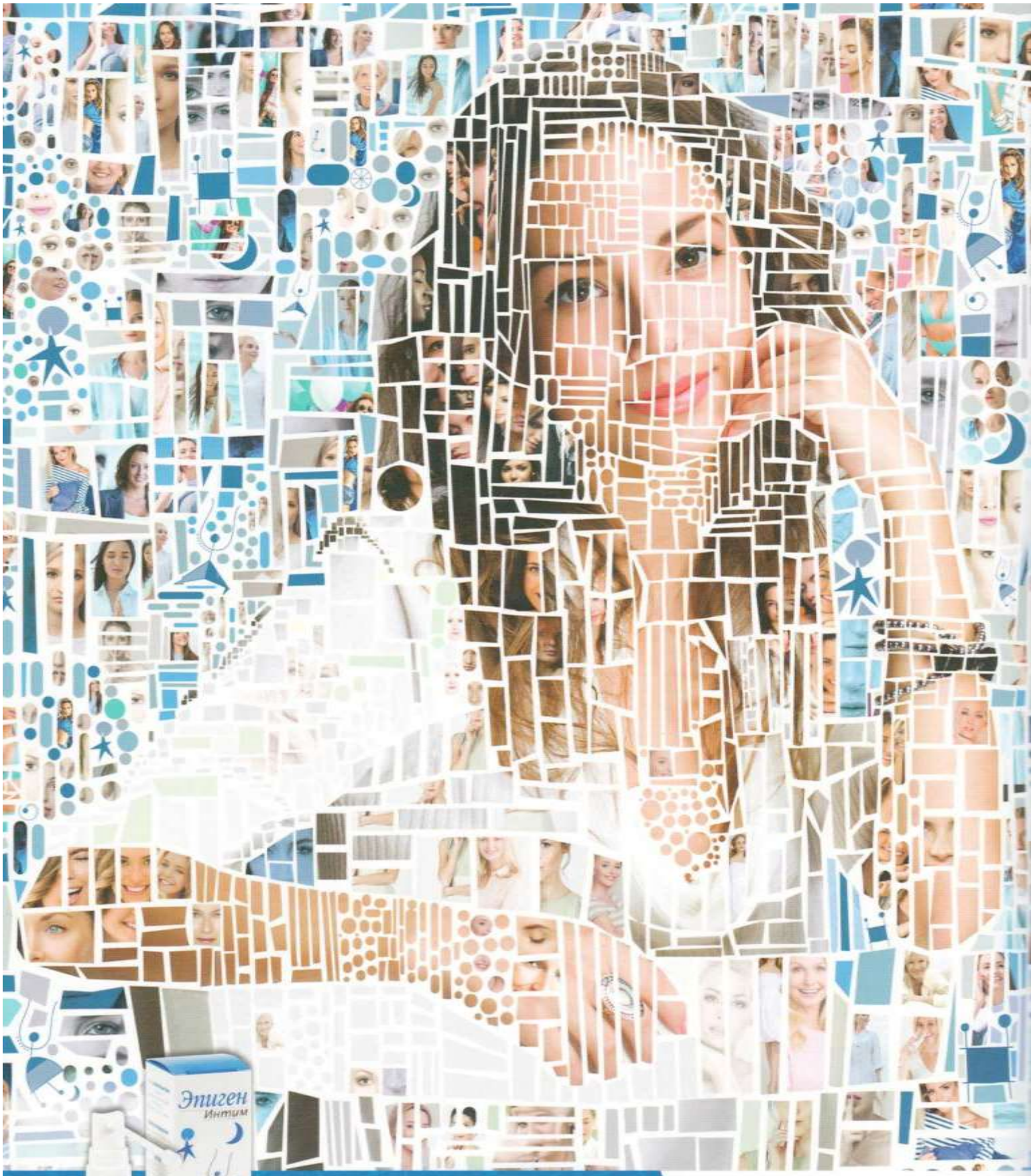
В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ



Забота о здоровье каждой женщины

ООО «Инвар», 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, 16, стр. 2, этаж 4, пом. I, комн. № 1
Тел.: +7 (495) 544-51-54, www.invar.ru, **www.epigen.ru**

РЕКЛАМА

Эпиген
Интим
25 лет