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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

100 лет журналу

1 /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

1 /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 24.01.2022

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)

Scientific and Practical Journal
1 /2022
https://aig-journal.ru
Founded in 1922

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

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

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 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 24.01.2022

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. Seliverstova

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

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

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky Lane, 3, floor 1, room 1/12.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

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

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ И ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

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

Проведен анализ современных литературных данных о влиянии инсулинорезистентности (ИР) на процессы адаптации и формирование нарушений репродуктивной системы женщин. Очевидна ключевая роль ИР как интегратора энергообмена, метаболизма, роста и продолжительности жизни, закрепленного филогенетически и влияющего на все виды обмена веществ, гомеостаз жидкости, ионный транспорт и осмотическое давление, поддержание сосудистого тонуса, баланс цитокинов, состояние кишечной микробиоты, репликативное старение клетки и другие функции. Многочисленные исследования посвящены изучению влияния ИР на процессы адаптации и формирование патологии репродуктивной системы, ее участия в реализации обменных, эндокринных, сердечно-сосудистых нарушений, онкогенеза, в развитии гипертензии беременных, гестационного сахарного диабета, энергопластическом обеспечении плода. Методической основой проведенного анализа послужило изучение научной литературы отечественных и зарубежных баз данных за последние 7 лет. В обзорной статье представлены различные аспекты проблемы «ИР и нарушение репродукции» – от молекулярных механизмов до патогенеза, обобщены текущие достижения в понимании патофизиологических и компенсаторно-приспособительных процессов. Несмотря на значительные достижения, повышенный интерес к проблеме, важно понимать, что многое еще предстоит узнать в данном направлении для совершенствования подходов к предикции, превенции, персонализации лечения заболеваний, связанных с ИР, то есть в полной мере реализовать «5П-модель» современного этапа медицины.

Заключение: *Общебиологический подход к рассмотрению роли феномена ИР, жизненно важного для баланса реципрокных связей в сложной иерархически выстроенной репродуктивной системе и нормального функционирования системы «мать-плацента-плод», позволяет более углубленно объяснять адаптационные процессы и патогенетические механизмы формирования гинекологической и акушерской патологии, сформировать целостный взгляд с позиции тесно взаимосвязанного функционирования отдельно взятых систем организма.*

Ключевые слова: *физиологическая инсулинорезистентность, патологическая инсулинорезистентность, молекулярные механизмы, гиперинсулинемия, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, преэклампсия, гестационный сахарный диабет.*

Вклад авторов: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. – концепция и дизайн обзора; Кузьмина А.И., Зуморина Э.М., Амосов М.С. – 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., Амосов М.С. Роль инсулинорезистентности в механизмах адаптации и формировании патологии женской репродуктивной системы. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 5-13
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.5-13

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

ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN THE MECHANISMS OF ADAPTATION AND DEVELOPMENT OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM DISEASE

[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 paper analyzes modern literature data on the impact of insulin resistance (IR) on adaptation processes and development of female reproductive system disorders. The key role of IR is obvious as the integrator of energy

exchange, metabolism, growth, and life span, which is phylogenetically fixed and affects all types of metabolism, fluid homeostasis, ion transport and osmotic pressure, vascular tone maintenance, cytokine balance, the intestinal microbiota state, replicative cell senescence, and other functions. Numerous studies are devoted to the study of the impact of IR on adaptation processes and development of reproductive system disease, its involvement in metabolic, endocrine, cardiovascular disorders, oncogenesis, to the participation in the development of hypertension in pregnant women, gestational diabetes mellitus, and energy-plastic supply of the fetus. The methodological basis for the analysis carried out was the study of the scientific literature of Russian and foreign databases over the past seven years. The review article presents various aspects of the problem of "IR and impaired reproduction" from molecular mechanisms to pathogenesis and summarizes the current achievements in understanding pathophysiological, compensatory and adaptive processes. Despite significant achievements and higher interest in the problem, it is important to understand that much remains to be learned in this direction in order to improve approaches to predicting, preventing, personalizing the treatment of IR-associated diseases, that is, to fully implement the 5P's model of the current stage of medicine.

Conclusion: *The general biological approach to considering the role of the IR phenomenon that is vital for the balance of reciprocal relationships in a complex hierarchically built reproductive system and for the normal functioning of the mother-placenta-fetus system allows a more in-depth explanation of adaptation processes and pathogenetic mechanisms for the development of gynecological and obstetric disease and permits the formation of a holistic view from the standpoint of the closely interrelated functioning of individual body systems.*

Keywords: *physiological insulin resistance, pathological insulin resistance, molecular mechanisms, hyperinsulinemia, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, preeclampsia, gestational diabetes mellitus.*

Authors' contributions: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. – concept and design of the review; Kuzmina A.I., Zumorina E.M., Amosov M.S. – 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., Amosov M.S. Role of insulin resistance in the mechanisms of adaptation and development of female reproductive system disease. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 5-13 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.5-13

Одной из важнейших функций всех живых организмов как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях является регуляция энергообеспечения жизнедеятельности. Данная функция обеспечивается эволюционно закрепленным феноменом инсулинорезистентности (ИР), реализующимся путем снижения чувствительности тканей к инсулину при его достаточной концентрации. Применительно к человеческому виду в процессе филогенетического становления ключевых механизмов контроля клеточного энергообеспечения нередко возникало чередование периодов пищевого изобилия и недостаточного поступления энергетического субстрата [1, 2]. Изучая проблему возрастающей распространенности ожирения в современной цивилизации, J.V. Neel еще в 1962 г. выдвинул теорию «бережливого генотипа», определяющую ИР как результат естественного отбора; при этом жировая ткань выступает в роли энергетического аккумулятора, а ключевым механизмом его «подзарядки» является селективная ИР мышечной и печеночной ткани [3, 4]. ИР страдают от 15 до 45% взрослого населения мира, с самой высокой распространенностью в Азии (в Ливане – 45%, в Таиланде – 39%) и самой низкой – в Европе (15,5%) [5]. Выделяют физиологическую и патологическую ИР [6, 7]. Несмотря на широкое присутствие инсулиновых рецепторов на поверхности большинства клеток организма, понятие ИР в первую очередь применительно к адипоцитам, гепатоцитам, скелетной мускулатуре, эндотелию [8, 9]. Существует взгляд, рассматривающий физиологическую ИР как периферическую (мышечную), а патологическую – как центральную (печеночную) [10]. Повышенная потребность в энергетических субстратах при голодании, обезвоживании, беременности, нейрообменно-эндокринных нарушениях, инфекциях требует гомеостатической универсальности и может вызывать состояние обратимой ИР, опосредованной гормонами и цитокинами, способствующими подавлению действия инсулина в тканях-мишенях [11, 12]. Доказаны изменение чувствительности тканей к инсулину в цикле «сон-бодрствование», динамике менструального цикла с увеличением ИР во II фазу, ее колебания в зависимости от циркадных и сезонных биоритмов, возрастных периодов жизни [13].

Несмотря на важность физиологических эффектов ИР, внимание клиницистов сконцентрировано на патологической ИР ввиду стремительного расширения ассоциированной с ней патологии [9]. Помимо общеизвестных метаболических заболеваний (артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром (МС), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гестационный СД и др.), патологическая ИР участвует в развитии болезней Альцгеймера, Паркинсона, ревматоидного артрита, сердечной недостаточности, подагры, обструктивного апноэ сна, осложнений беременности, повышает риск смерти от онкологических заболеваний (рак молочной железы, эндометрия, колоректальный рак),

контролирует репликативное старение клеток [14, 15]. К развитию ИР могут привести лекарственные препараты (антиретровирусные, глюкокортикоиды, оральные контрацептивы) или другие факторы, такие как липодистрофия, генетические дефекты проводящих путей передачи сигналов инсулина (ИР типа А) и синтез аутоантител против рецептора инсулина (ИР типа В) [11, 16].

Появляется все больше доказательств в пользу индукции ИР микробиомом кишечника, оказывающим значительное влияние на его барьерную функцию, расщепление неперевариваемых пищевых компонентов, модификацию желчных кислот и других веществ, развитие кишечника и формирование иммунной системы в детском возрасте, что в последующем может влиять на продолжительность жизни. Данные эффекты способствуют высвобождению бактериальных белков, эндотоксинов и цитокинов в кровоток, вызывают изменения в сотнях продуктов обмена веществ, включая желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты и многие другие классы молекул. Вместе они приводят к тканеспецифической метаболической дисрегуляции и активации иммунитета, формированию ИР [12, 17].

Учитывая универсальность ИР и гиперинсулинемии (ГИ) в адаптационных и патологических процессах, современный этап развития науки ставит перед исследователями задачу поиска скрытых молекулярных основ данных состояний, поняв которые, представится возможным предложение новых теорий развития, методов диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний, включая патологию репродуктивной системы, неразрывно связанных с общебиологическим феноменом ИР.

Методической основой проведенного анализа послужило изучение отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме в базах данных PubMed, eLlibrary.Ru, Cochrane, Medline, Hinari, Scopus за период 2013–2021 гг.

Молекулярные механизмы инсулинорезистентности

Сложность биологических систем определяет нерациональность объяснения ИР с помощью единой, лаконичной и простой модели. Системы жизнеобеспечения организма стремятся к физиологическому равновесию, поэтому концепцию ИР следует рассматривать через широкую призму гомеостаза. Поскольку эволюция не происходила в условиях постоянного избытка калорий, физиологические последствия ИР в лучшем случае должны быть временными, а в худшем – случайными. Единого мнения о первопричине и патофизиологии ИР нет; тем не менее существуют гипотезы («портальная», «эндокринная», «эктопического накопления жира»), рассматривающие ИР как неслучайный закономерный гомеостатический механизм [18, 19].

Протективная роль физиологической ИР наиболее ярко представлена при физической активности, сопровождающейся усилением гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, повышением синтеза свободных жирных кислот в жировой ткани и увеличением утилизации полученных энергосубстратов мышцами [20]. Разнонаправленность изменений (повышение чувствительности к инсулину в скелетной мускулатуре и ИР жировой ткани и печени) обусловлена дуальным действием миокина интерлейкина (IL)-6, выделяющегося в ответ на снижение резерва гликогена в миоците; причем данное влияние имеет место при резком кратковременном повышении IL-6, в отличие от хронического высокого уровня при патологии с провоспалительным статусом [21, 22]. Воздействие IL-6 на адипоциты приводит к подавлению трансмембранного транспортера глюкозы GLUT-4 и ингибированию субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) – ключевого звена внутриклеточной передачи инсулинового сигнала путем активации фосфорилирования его сериновых остатков (Ser36, Ser38, Ser111), в результате чего происходит усиление липолиза [23]. В гепатоцитах IL-6 способствует глюконеогенезу, гликогенолизу и подавлению гликогеногенеза за счет активации гликогенфосфорилазы и синтеза SOSC-3, блокируя проведение инсулинового сигнала [15, 22]. Повышение утилизации энергосубстратов в скелетных мышцах опосредовано действием IL-6 на АМФ-киназу и независимой от действия инсулина стимуляцией PKB/Akt (протеинкиназа В/серин-треониновая киназа), что ведет к активации механизмов внутриклеточной трансдукции инсулина [24].

Основными причинами формирования патологической ИР является наличие избытка энергосубстратов, жировой ткани, генетических дефектов, приводящих к функциональной неполноценности молекул сигнального пути инсулина (IRS, PKB/Akt, PI3Ks, гликогенсинтетаза, гормончувствительная липаза), транспортеров глюкозы в клетке (GLUT) [25, 26]. Однако ряд авторов утверждают, что ИР, независимо от своей направленности, развивается по схожим механизмам; только при физиологических процессах она локализована (периферическая ИР), непродолжительна и имеет обратное развитие при удалении воздействующего фактора, а характерные для патологической ИР персистентность и закономерность возникающих изменений по типу «порочной восходящей спирали» приводят к генерализации процесса с исходом в развитие различных заболеваний [27]. Важную роль в замыкании «порочного круга» играет компенсаторная хроническая ГИ, принимающая патологический характер. Показано, что перманентное воздействие повышенных доз инсулина на адипоциты вызывает дозозависимое снижение инсулиновых рецепторов на поверхности клеток и нарушение транспорта глюкозы [7].

Каждый механизм патологической ИР вызывает ее либо за счет токсичных метаболитов из питательных веществ (DAG, церамид, ацилкарнитин, BCAA), чрезмерного использования продуктов питания (стресс ER, окислительный стресс), либо в ответ на внутриклеточные воспаление и оксидативный стресс. Описанная митохондриальная дисфункция у лиц с ИР способствует положительному энергетическому балансу и накоплению липидов. Воспаление жировой ткани стимулирует липолиз, увеличивая доставку субстрата в ткани. Поэтому оправдано рассмотрение

интегрированной модели ИР, в которой несколько реакций, например, избыток питательных веществ, синтез плацентарных гормонов с атерогенной дислипидемией в период гестации, патологические изменения (снижение половых стероидов в постменопаузе, эндокринная патология и др.) способствуют эктопическому накоплению липидов и последующей резистентности к инсулину [18, 23].

Естественной моделью для изучения первопричины ИР является СД 2 типа. T.M. Batista et al. [28] продемонстрировали механизмы индукции ИР на биоптатах мышц и первично культивированных миобластах, полученных от людей с СД 2 типа. Были объективизированы дефекты в передаче сигналов инсулина на уровне фосфорилирования AKT/GSK3/FOXO1, снижение поглощения глюкозы и изменение дыхания митохондрий, аналогичное дефектам при СД 2 типа *in vivo*. Глобальная фосфопротеомика показала, что эти дефекты являются частью многомерной сети сигнальных изменений, включающих более 1000 сайтов фосфорилирования Ser/Thr на более чем 700 различных белках. Лишь небольшая часть этих аномалий связана с классическим фосфорилированием, регулируемым инсулином. Наибольшее количество изменений произошло в путях, выходящих за рамки сигнального пути последнего. Результаты показывают, что существует первичный клеточный дефект, лежащий в основе ИР. Определение причины этого дефекта на клеточном уровне поможет понять патогенез заболеваний, откроет возможности для новых методов лечения [18, 24].

Инсулинорезистентность у женщин с патологией репродуктивной системы

Защитную роль в метаболическом здоровье женщин играют эстрогены, особенно в отношении распределения жировой массы тела, мобилизации жирных кислот, реакции на глюкозу различных тканей и органов. Снижение уровня эстрогенов может значительно повлиять на энергетический обмен и общий метаболический гомеостаз [1]. Установлено, что по сравнению с женщинами в пременопаузе у женщин в постменопаузальном периоде значительно чаще наблюдается повышенная резистентность к инсулину. Менопауза является потенциальным фактором риска развития ИР независимо от возраста, вероятно, из-за снижения циркулирующих эстрогенов. Доказано, что женщины в пострепродуктивном периоде более подвержены развитию дислипидемии, увеличению массы тела и нарушению толерантности к глюкозе [8, 29]. ИР непосредственно стимулирует выработку андрогенов клетками теки яичников, что в условиях ГИ на фоне ИР может привести к преждевременному половому созреванию у детей. Реакция тканей яичников на ГИ реализует каскад гормональных нарушений с изменением реципрокных взаимоотношений в иерархии репродуктивной системы. Последние литературные данные свидетельствуют о том, что преждевременное половое созревание является предвестником гиперандрогении яичников в подростковом возрасте и способствует развитию СПКЯ во взрослом возрасте [30].

Эффекты ГИ, обусловленной ИР, на центральные механизмы регуляции репродуктивной системы заключаются в усилении чувствительности клеток гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону с повышением секреции ЛГ и дисбалансом гонадотропинов, что приводит к ановуляции, олигоменорее, гиперандрогении, поликистозной структуре яичников [1, 13]. Женщин с хронической ановуляцией и гиперандрогенией следует относить к группе высокого риска метаболических нарушений, ассоциированных с ИР. Яичниковый стероидогенез на фоне ИР приводит не только к избытку андрогенов, но и монотонному характеру секреции эстрадиола при увеличении периода полураспада ЛГ. Кроме того, ИР и ГИ способствуют снижению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению фракции активных андрогенов и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [8, 31]. Следовательно, периферические эффекты ГИ на фоне ИР приводят к нарушению синтеза половых стероидов, усилению гонадотропинстимулирующих эффектов.

СПКЯ является распространенным гинекологическим эндокринным расстройством, диагностируемым у 8–13% женщин и сопровождающимся инфертильностью [2, 25, 32]. Кроме того, СПКЯ связан с более высоким риском метаболических нарушений, включая нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, дислипидемию и сердечно-сосудистые заболевания [33, 34]. Исследования выявили его многофакторное происхождение, которое включает генетические и нейроэндокринные причины, образ жизни, иммунные и метаболические дисфункции. Одним из основных патологических изменений СПКЯ является ИР, которая может присутствовать как при повышенной, так и при нормальной массе тела [35, 36]. Учитывая сильную связь между микробиомом кишечника и ИР, крайне важно дополнительно выявлять и анализировать специфические функциональные бактериальные профили, связанные с развитием СПКЯ. Это позволит выяснить, могут ли манипуляции с микробиотой кишечника быть полезными для персонифицированного лечения СПКЯ [17].

ИР, трансформировавшуюся в СД 2 типа, хроническую АГ, ожирение, МС рассматривают в качестве действующего независимого фактора риска онкопатологии органов репродуктивной системы («смертельный квартет») [37, 38]. Гистохимическими исследованиями доказана рецепторная гетерогенность эндометрия при гиперпластических процессах, предраке эндометрия, выражающаяся в нарушении рецепторного статуса как за счет рецепторов к половым стероидам, так и к инсулину [13, 39]. Схожие исследования эутопического эндометрия при эндометриозе также подтвердили значимые особенности в функционировании системы инсулин/ИФР-1, заключающиеся в относительной ИР эндометрия за счет снижения экспрессии рецепторов к инсулину и увеличении в эндометрии рецепторов к ИФР-1 – мощному ростовому фактору [40]. Следовательно, как системная ИР, так и ее локальные проявления играют существенную роль в механизмах формирования патологии репро-

дуктивной системы, изучение которых нацеливает на новые подходы к прогнозированию и профилактике гинекологических заболеваний с неблагоприятным прогнозом.

Как резистентность к инсулину, так и МС (синдром инсулинорезистентности) являются мощными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [41]. Распространенность ИР и МС варьирует от 20 до 45% в разных популяциях [6, 8]. Хотя существуют сильные факторы, определяющие образ жизни, для развития как ИР, так и МС все очевиднее становится роль генетических особенностей. В последнее время достигнут прогресс в идентификации генетических локусов, связанных с ИР и МС [11, 12]. Для некоторых из них подтвердилось непосредственное участие в биоэффектах инсулина и метаболизме глюкозы, в то время как требуются дальнейшие исследования для определения функциональных взаимосвязей между генетическими вариантами и действием инсулина. Идентификация доказательств участия генетических факторов в механизмах ИР сложна. Во-первых, фенотипы (ИР и МС) зависят от образа жизни и факторов окружающей среды, которые необходимо учитывать при изучении лежащей в их основе генетической структуры. Во-вторых, сам фенотип ИР трудно поддается количественной оценке в связи с тем, что нет прямой зависимости между уровнем циркулирующего инсулина и выраженностью ИР [40].

Понимание генетических маркеров ИР и МС, применение их в клинической практике является перспективной задачей по прогнозированию и управлению такими состояниями, определяющими качество и продолжительность жизни, как СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, онкопатология.

Инсулинорезистентность – универсальный регулятор энергетических и пластических потребностей при беременности и родах, базовый механизм энергообеспечения плода

Детерминанты и причинно-следственные механизмы ИР во время беременности сложны и до сих пор не полностью раскрыты [42]. Как и гормон инсулин, резистентность к нему – одна из самых ранних, древних регуляторных функций организма, являющаяся универсальной находкой эволюции. Развитие ИР во время беременности обусловлено необходимостью ограничения использования глюкозы матерью с целью обеспечения достаточным количеством энергетических и пластических субстратов растущего плода, которому в виде основного источника энергии требуется глюкоза [43–45]. Известно, что степень ИР матери связана со степенью потока глюкозы от матери к плоду. С развитием беременности наблюдается снижение чувствительности к инсулину на 50–60% [42]. В эмбрио-(фето-)плацентарном комплексе за счет механизмов компенсации ИР значительно возрастают синтез белка, образование энергии и клеточная активность. К механизмам компенсации ИР относят усиление активности нейроэндокринной системы, синтеза лигандов, аутокринной, паракринной, интракринной, юкстакринной регуляции клеточного метаболизма [46].

Механизмы ИР, характерные для неосложненной беременности, аналогичны механизмам вне беременности при СД 2 типа [47]. Для беременности характерно переключение клеточного энергообеспечения организма матери с углеводного компонента – глюкозы на жировой, что в процессе естественного отбора закреплено для создания более благоприятных условий для роста и развития плода. Исследования последних лет показали, что физиологическую гестацию сопровождает статистически значимое нарастание индексов ИР, уровня инсулина, показателей липидного профиля, что свидетельствует о диабетогенном и атерогенном сдвиге метаболизма с формированием физиологических ИР и ГИ [8, 10]. Это указывает на схожесть физиологической беременности с функциональной фазой синдрома ИР. Выявленный при физиологической гестации дисметаболический паттерн, а также умеренное провоспалительное и гиперкоагуляционное состояния, активация эндотелиально-тромбоцитарного звена при срыве перманентных механизмов адаптации могут превышать физиологический характер нарастания с реализацией в структурные нарушения и выступать предпосылками осложнений гестации [44]. В отличие от материнского организма, в маточно-плацентарно-плодовом комплексе усвоение энергопластического материала происходит чрезвычайно эффективно, что обеспечивается выработкой и компенсаторным влиянием на ИР гормонов, белков беременности, цитокинов, оксидативных молекул и др. [2, 37]. Вследствие неравномерной ИР в функциональной системе «мать-плацента-плод» пластические процессы у плода и в плаценте различаются на два и три порядка соответственно по сравнению с такими органами-мишенями, как матка и молочные железы. Данные факты подтверждают важность регуляторного и неравномерного характера влияния ИР на разные органы и системы [27, 43]. В динамике физиологически протекающей беременности компенсация ИР наиболее уязвима в плаценте, что реализуется в ее старении, уменьшении продукции белков и ферментов, факторов роста, образования энергии. Существует мнение о том, что плацентарная декомпенсация ИР служит одним из индукторов начала родовой деятельности [46]. Энергообеспечение сократительной активности миометрия в родах осуществляется образованием АТФ, так же, как и при сокращении скелетной мускулатуры. Усиление синтеза глюкокортикоидов у рожениц способствует нарастанию ИР, регулируя гликогенолиз в плаценте и печени, глюконеогенез и гликемию. Естественной профилактической мерой возможной гипогликемии является активация симпатико-адреналовой системы со снижением концентрации инсулина. Повышение уровня последнего к концу второго периода родов отражает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [37]. В целом изменение ИР, степени ее компенсации в динамике гестации и родов указыва-

ет на компенсаторно-приспособительный характер процессов.

Согласно результатам исследований, патофизиологические предпосылки развития акушерской патологии заложены в закономерностях формирования неосложненной беременности, направленных на первостепенное энергопластическое обеспечение плода через становление физиологической ИР и компенсаторной ГИ [44]. Срыв гестационной адаптации к плацентарным контринсулярным факторам (плацентарный лактоген, кортизол, прогестерон, эстрогены, фактор некроза опухоли-α, белки «зоны беременности» и др.) приводит к выраженной эскалации физиологических сдвигов с трансформацией в патогенетические звенья гестационных осложнений, нозологическая направленность которых обеспечивается девиациями генных сетей, эпигенетической дисрегуляцией, соматической патологией [2, 43, 45]. В последние годы появились исследования, подтвердившие связь патологической ИР с самопроизвольным выкидышем, угрозой прерывания беременности, синдромом потери плода, плацентарной недостаточностью, задержкой роста плода, преэклампсией, тромбоэмболическими осложнениями, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, истинным перенашиванием беременности, гестационным СД [1, 37, 47]. Считается, что доминирующим взглядом на развитие эндотелиоза при преэклампсии является плацентарная ишемия вследствие ограничения гестационного метаморфоза спиральных артерий. Однако в ряде работ в формировании оксидативного стресса и эндотелиально-гемостазиологических нарушений при преэклампсии показана роль ИР, ГИ, лептина, дислипидемии [6, 48]. Характер метаболического паттерна у беременных подтверждает положение «беременность – естественная модель МС» [44, 47]. Вне беременности указанные метаболические маркеры наиболее значимы в развитии МС, СД 2 типа, эссенциальной гипертензии и ее осложнений [8, 12]. По данным метаанализов, с преэклампсией ассоциировано развитие вышеназванных осложнений, а также в постменопаузе – хронической болезни почек, ранних инсультов и инфарктов, сосудистой деменции, выраженных обменных нарушений [1, 49]. Кроме того, следует учитывать, что во всем мире у 80% людей с эссенциальной гипертензией причиной ее является синдром ИР; при этом пониженная чувствительность к инсулину является не только базовым механизмом энергопластического обеспечения плода, но и ведущим механизмом формирования гестационной АГ [41, 46]. Согласно результатам исследования последних лет, базовыми патофизиологическими механизмами развития преэклампсии выступают патологические ИР, ГИ, реализующие свое действие через вторично ассоциированные с ними дислипидемию атерогенного характера, гиперлептинемию и гиперурикемию, метавоспаление и иммунометаболические нарушения, оксидативный стресс, протромботический статус, гиперсимпатикотонию, антиангиогенное состояние, которые приводят к структурно-функциональной дестабилизации сосудистого эндотелия с последующей реализацией симптомокомплекса в виде АГ, протеинурии и полиорганной недостаточности [37, 43]. Наличие дополнительных альтернативных факторов, таких как плацентарная ишемия, иммунные, инфекционные, токсические, генные девиации, эпигенетическая дисрегуляция, потенцирует базовые (дисметаболические) механизмы патогенеза, что определяет срок клинической манифестации преэклампсии [27, 45].

Целостный взгляд на возникающие при беременности изменения показывает, что инвазия трофобласта и формирование ИР – процессы одного порядка, направленные на создание местных условий для энергообеспечения плода путем цитотрофобластической трансформации спиральных артерий, и системных условий – путем переключения энергообеспечения беременной с углеводного на жировой компонент с преимущественным поступлением глюкозы к плоду по градиенту плотности. Различное сочетание их физиологического или нарушенного становления реализуется в различные большие акушерские синдромы разных сроков манифестации [21, 49].

В настоящее время идет активный поиск причин эндотелиальной дисфункции при беременности. Широкое распространение получает взгляд на гестационный эндотелиоз, как проявление патологической ИР и ГИ и ассоциированных с ними, системного воспалительного ответа, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза, оксидативного стресса [2, 48, 50].

Плацентарные контринсулярные факторы, несомненно, являются «нагрузочным тестом» в отношении реализации гестационного СД у беременных с первичными дефектами клеточного реагирования на стимулы инсулина. Гипергликемия при гестационном СД связана с повышенной заболеваемостью матери и плода, высокими показателями смертности [37]. Результаты обследования беременных с гипертензией, индуцированной беременностью, и беременных с гестационным СД показывают, что на фоне патологической ИР при гестационном СД уровни инсулина значительно ниже, чем при гестационной АГ, что, возможно, и объясняет различия между «гипертензивным» и «гипергликемическим» фенотипами осложненной беременности со схожими базовыми механизмами в виде патологических ИР и ГИ [40, 42]. Учитывая значение ИР для физиологических и патофизиологических процессов при различных уровнях инсулина, практически важно объективизировать ее влияние на органы и системы. В этом направлении обращают внимание на оценку скорости клубочковой фильтрации, постпрандиальной гликемии и проявлений эндотелиальной дисфункции [46].

Следовательно, углубленное изучение роли ИР как регуляторного и связующего звена в функционировании отдельно взятых систем организма позволяет более детально и целостно понимать адаптационные процессы при физиологической беременности и патогенетические механизмы формирования ее осложнений, сформировать системный взгляд на закономерности гестации.

Заключение

ИР является эволюционно закрепленным механизмом регуляции и перераспределения энергии в организме. Однако в настоящее время в ситуации изменения технологии сельского хозяйства, образа жизни избыток энергии перенаправляется и сохраняется в виде биоресурса, что впоследствии приводит к нейроэндокринным и метаболическим нарушениям. Очевидна ключевая роль ИР как интегратора метаболизма, роста и продолжительности жизни; при этом ИР может выступать как в качестве защитного, так и патологического механизма. Среди причин смерти от осложнений хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистая патология, ассоциированная с патологической ИР, находится на третьем ранговом месте. ИР оказывает существенное влияние на адаптационные процессы и формирование патологии женской репродуктивной системы. Общебиологический подход к рассмотрению роли феномена ИР, жизненно важного для баланса реципрокных связей в сложной иерархически выстроенной репродуктивной системе и нормального функционирования системы «мать-плацента-плод», позволяет более углубленно объяснять адаптационные процессы и патогенетические механизмы формирования гинекологической, акушерской и перинатальной патологии, сформировать целостный взгляд с позиции тесно взаимосвязанного функционирования отдельно взятых систем организма.

Таким образом, несмотря на значительные достижения, повышенный интерес к проблеме, важно понимать, что многое еще предстоит узнать в данном направлении для совершенствования подходов к предикции, превенции, персонализации лечения заболеваний, связанных с ИР, то есть в полной мере реализовать «5П-модель» современного этапа медицины.

Литература/References

1. *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; 2015; 1: 16-9. (in Russian)].
2. *Bano S., Agrawal A., Asnani M., Das V., Singh R., Pandey A.* et al. Correlation of insulin resistance in pregnancy with obstetric outcome. J. Obstet. Gynaecol. India. 2021; 71(5): 495-500. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-021-01426-9.
3. *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.
4. *Williams K.J., Wu X.* Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. Atherosclerosis. 2016; 247: 225-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004.
5. *Govender N., Khaliq O.P., Moodley J., Naicker T.* Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. Prim. Care Diabetes. 2021; 15(4): 629-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004.
6. *Nolan C.J., Nolan C.J.* Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. Diab. Vasc. Dis. Res. 2019; 16(2): 118-27. https://dx.doi.org/10.1177/1479164119827611.
7. *Erion K.A., Corkey B.E.* Hyperinsulinemia: a cause of obesity? Curr. Obes. Rep. 2017; 6(2): 178-86. https://dx.doi.org/10.1007/s13679-017-0261-z.
8. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.*, ред. Эндокринология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1112с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., ed. Endocrinology: national guidelines. 2nd ed., rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2019. 1112 p. (in Russian)].
9. *Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O.* Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2019; 7(1): e000632. https://dx.doi.org/10.1136/bmjdrc-2018-000632.
10. *Dahlmans D., Houzelle A., Jörgensen J.A., Phielix E., Lindeboom L., Hesselink M.* et al. Evaluation of muscle microRNA expression in relation to human peripheral insulin sensitivity: a cross-sectional study in metabolically distinct subject. Front. Physiol. 2017; 8: 711. https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00711.
11. *Chockalingam A., Natarajan P., Thanikachalam P., Pandiyan R.* Insulin resistance: the inconvenient truth. Mo Med. 2021; 118(2): 119-21.
12. *Mastrototaro L., Roden M.* Insulin resistance and insulin sensitizing agents. Metabolism. 2021; 125: 154892. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892.
13. *Шилова О.Ю., Гладкая В.С.* Инсулинорезистентность и нарушения репродукции (обзор литературы). Мать и дитя в Кузбассе. 2018; 75(4): 13-20. [Shilova O.Yu., Gladkaya V.S. Insulin resistance and reproductive damage (literature review). Mother and baby in Kuzbass. 2018; 75(4): 13-20. (in Russian)].
14. *de la Monte S.M.* Insulin resistance and neurodegeneration: progress towards the development of new therapeutics for Alzheimer's disease. Drugs. 2017; 77(1): 47-65. https://dx.doi.org/10.1007/s40265-016-0674-0.
15. *Tsujimoto T., Kajio H., Sugiyama T.* Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: a population-based observational study. Int. J. Cancer. 2017; 141(1): 102-11. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.30729.
16. *Angelidi A.M., Filippaios A., Mantzoros C.S.* Severe insulin resistance syndromes. J. Clin. Invest. 2021; 131(4): e142245. https://dx.doi.org/10.1172/JCI142245.
17. *He F.F., Li Y.M.* Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. J. Ovarian Res. 2020; 13(1): 73. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3.
18. *White M.F., Kahn C.R.* Insulin action at a molecular level – 100 years of progress. Mol. Metab. 2021; 52: 101304. https://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101304.
19. *James W., Johnson R.J., Speakman J.R., Wallace D.C., Frühbeck G., Iversen P.O.* et al. Nutrition and its role in human evolution. J. Intern. Med. 2019; 285(5): 533-49. https://dx.doi.org/10.1111/joim.12878.
20. *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.
21. *Sargyan A., Herman M.A.* Regulation of glucose production in the pathogenesis of type 2 diabetes. Curr. Diab. Rep. 2019; 19(9): 77. https://dx.doi.org/10.1007/s11892-019-1195-5.
22. *Sarvas J.L., Khaper N., Lees S.J.* The IL-6 paradox: context dependent interplay of SOCS3 and AMPK. J. Diabetes Metab. 2013; Suppl. 13: 10.4172/2155-6156.S13-003. https://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S13-003.
23. *Schmidt-Arras D., Rose-John S.* IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. J. Hepatol. 2016; 64(6): 1403-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004.
24. *Saini A., Faulkner S.H., Moir H., Warwick P., King J.A., Nimmo M.A.* Interleukin-6 in combination with the interleukin-6 receptor stimulates

glucose uptake in resting human skeletal muscle independently of insulin action. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16(10): 931-6. https:/dx.doi.org/10.1111/dom.12299.

25. *Samuel V.T., Shulman G.I.* The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J. Clin. Invest. 2016; 126(1): 12-22. https://dx.doi.org/10.1172/JCI77812.

26. *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.

27. *Da Silva K., Camacho A.P., Mittestainer F.C., Carvalho B.M., Santos A., Guadagnini D.* et al. Atorvastatin and diacerein reduce insulin resistance and increase disease tolerance in rats with sepsis. J. Inflamm. (Lond). 2018; 15: 8. https://dx.doi.org/10.1186/s12950-018-0184-9.

28. *Batista T.M., Jayavelu A.K., Wewer Albrechtsen N.J., Iovino S., Lebastchi J., Pan H.* et al. A cell-autonomous signature of dysregulated protein phosphorylation underlies muscle insulin resistance in type 2 diabetes. Cell Metabolism. 2020; 32(5): 844-59. e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.007.

29. *De Paoli M., Zakharia A., Werstuck G.H.* The role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data. Am. J. Pathol. 2021; 191(9): 1490-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.011.

30. *Hari Kumar K.* The good, the bad, and the ugly facets of insulin resistance. Med. J. Armed. Forces India. 2020; 76(1): 4-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.07.001.

31. *Ding H., Zhang J., Zhang F., Zhang S., Chen X., Liang W.* et al. Resistance to the insulin and elevated level of androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 741764. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.741764.

32. *Bulsara J., Patel P., Soni A., Acharya S.* A review: Brief insight into Polycystic ovarian syndrome. Endocr. Metab. Sci. 2021; 3: 100085. https://dx.doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100085.

33. *Osibogun O., Ogunmoroti O., Michos E.D.* Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. Trends Cardiovasc. Med. 2020; 30(7): 399-404. https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010.

34. *Franks S.* Polycystic ovary syndrome. Medicine. 2021; 49(9): 529-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.06.001.

35. *Cooney L.G., Dokras A.* Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: current guidelines. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2021; 50(1): 83-95. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.11.001.

36. *Wang J., Wu D., Guo H., Li M.* Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. Life Sci. 2019; 236: 116940. https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940.

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

38. *Vigneri R., Sciacca L., Vigneri P.* Rethinking the relationship between insulin and cancer. Trends Endocrinol. Metab. 2020; 31(8): 551-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2020.05.004.

39. *Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н., Толибова Г.Х., Траль Т.Г.* Роль системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста в патогенезе генитального эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2021; 70(3): 65-74. [Florova M.S., Yarmolinskaya M.I., Tkachenko N.N., Tolibova G.Kh., Tral T.G. Role of insulin and insulin-like growth factor I receptor expression in the pathogenesis of genital endometriosis. Journal of obstetrics and women's diseases. 2021; 70(3): 65-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD58194.

40. *Brown A.E., Walker M.* Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. Curr. Cardiol. Rep. 2016; 18(8): 75. https://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4.

41. *Adeva-Andany M.M., Martínez-Rodríguez J., González-Lucán M., Fernández-Fernández C., Castro-Quintela E.* Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. Diabetes Metab. Syndr. 2019; 13(2): 1449-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023.

42. *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.

43. *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.

44. *Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шмаков Р.Г., Азаматов А.Р., Мартынова Н.В.* «Беременность – естественная модель метаболического синдрома»: результаты динамического исследования физиологической гестации. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 88-96. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Shmakov R.G., Azamatov A.R., Martynova N.V. Pregnancy is a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of physiological gestation. Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 88-96. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.88-96.

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

46. *Гордюнина С.В.* Инсулинорезистентность при беременности. Проблемы эндокринологии. 2013; 5: 61-6. [Gordiunina S.V. Insulin resistance during pregnancy (a literature review). Problems of Endocrinology. 2013; 59(5): 61-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/probl201359561-66.

47. *Хромылев А.В., Макацария А.Д.* Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия. Акушерство и гинекология. 2017; 10: 27-33. [Khromylev A.V., Makatsaria A.D. Obesity, metabolic syndrome and thrombophilia. Obstetrics and Gynecology. 2017; 10: 27-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.27-33.

48. *Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А.* Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения. Ожирение и метаболизм. 2017; 14(1): 9-16. [Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Troshina I.A. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications. Obesity and metabolism. 2017; 14(1): 9-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/omet201719-16.

49. *Сухих Г.Т., Силачев Д.Н., Горюнов А.В., Волочаева М.В., Шмаков Р.Г.* Роль дисфункции стволовых клеток в развитии больших акушерских синдромов. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 5-11. [Sukhikh G.T., Silachev D.N., Goryunov A.V., Volochaeva M.V., Shmakov R.G. Role of stem cell dysfunction in the development of great obstetrical syndromes. Obstetrics and Gynecology. 2018; 7: 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.5-11.

50. *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.

Поступила 22.11.2021
Принята в печать 13.12.2021
Received 22.11.2021
Accepted 13.12.2021

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: 6603787595, 443099, 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, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Author ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 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, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Author ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 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.

Амосов Михаил Сергеевич, врач акушер-гинеколог; Перинатальный центр Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, +7(846)958-24-18, jyckee@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7487-3280, SPIN-код: 5800-6716, Author ID: 1095765, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.

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.

Mikhail S. Amosov, doctor obstetrician-gynecologist; Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, +7(846)958-24-18, jyckee@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7487-3280, SPIN-код: 5800-6716, Author ID: 1095765, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159.

Е.В. КИРАКОСЯН[1,2], А.Н. ЕКИМОВ[2], С.В. ПАВЛОВИЧ[1,2]

ЗНАЧЕНИЕ ООЦИТАРНОГО ФАКТОРА В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

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

Бесплодие неясного генеза диагностируется при отсутствии у пары явных дефектов репродуктивной системы. В ряде случаев при бесплодии неясного генеза обнаруживаются нарушения в процессах оплодотворения и раннего эмбриогенеза при проведении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Это позволяет предположить, что бесплодие неясного генеза может быть обусловлено, в том числе, дефектами гамет. Проведен обзор источников мировой литературы в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ для всестороннего изучения вклада ооцитарного фактора в бесплодие. У большинства женщин снижение качества ооцитов связано с естественным старением организм. Однако у части молодых женщин при проведении экстракорпорального оплодотворения отмечаются низкие показатели оплодотворения и развития эмбрионов, что косвенно свидетельствует о незакономерно низком качестве ооцитов и может быть проявлением ускорения процессов старения. У другой части женщин низкое качество ооцитов, вероятно, обусловлено мутациями генов, кодирующих белки, участвующие в процессах развития ооцитов. Низкое качество ооцитов может быть связано с мутациями генов PATL2, TUBB8, WEE2 и PAD16, изменение экспрессии которых приводит к нарушению созревания ооцитов в метафазе второго мейотического деления (MII), снижению способности ооцитов к полноценному оплодотворению и формированию эмбрионов, остановке развития эмбрионов на ранних стадиях соответственно. Сложно разработать скрининговые тесты для выявления таких мутаций, так как они часто возникают спорадически и не передаются по наследству из-за бесплодия.

Заключение: *Генетическая диагностика необходима для оптимизации тактики лечения пациентов, страдающих бесплодием, в том числе неясного генеза, и сокращения времени до принятия решения, например, об использовании донорских ооцитов.*

Ключевые слова: *бесплодие неясного генеза, необъяснимое бесплодие, идиопатическое бесплодие, ооцитарный фактор, качество ооцитов, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, моногенные мутации, секвенирование генов, возрастное бесплодие.*

Вклад авторов: Киракосян Е.В., Екимов А.Н., Павлович С.В. – разработка концепции статьи, анализ данных литературы, редактирование; Киракосян Е.В. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Киракосян Е.В., Екимов А.Н., Павлович С.В. Значение ооцитарного фактора в развитии бесплодия неясного генеза. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 14-21
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.14-21

E.V. KIRAKOSYAN[1,2], A.N. EKIMOV[2], S.V. PAVLOVICH[1,2]

THE SIGNIFICANCE OF THE OOCYTE FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF INFERTILITY OF UNCLEAR GENESIS

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

Infertility of unclear genesis is diagnosed in a married couple with no obvious defects in the reproductive system. A number of cases with infertility of unclear genesis are found to have impaired processes of fertilization and early embryogenesis through in vitro fertilization (IVF) programs. This may suggest that infertility of unclear genesis may be due, inter alia, to gamete defects. The sources of world literature have been reviewed in the databases Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews

(CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and Russian Science Citation Index (RSCI) for a comprehensive study of the contribution of the oocyte factor to infertility. Diminished oocyte quality in most women is associated with their natural aging. However, some young women have low rates of fertilization and embryo development during IVF, which indirectly indicates the irregularly low quality of their oocytes and may be a manifestation of accelerated aging processes. In another portion of women, the low quality of oocytes is probably due to mutations in the genes encoding proteins involved in the processes of oocyte development. The low quality of oocytes may be associated with mutations in the PATL2, TUBB8, WEE2, and PAD16 genes, the change in expression of which leads to impaired oocyte maturation at metaphase of meiosis II (MII), to decreased oocyte ability for full fertilization and embryo formation, and to early embryonic development arrest, respectively. It is difficult to develop screening tests to identify these mutations, as they often occur sporadically and are not inherited due to infertility.

Conclusion: *Genetic diagnosis is necessary to optimize treatment policy for patients with infertility, including that of unclear genesis, and to reduce the time before making a decision, for example, on the use of donor oocytes.*

Keywords: *infertility of unclear genesis, unexplained infertility, idiopathic infertility, oocyte factor, oocyte quality, in vitro fertilization, IVF, monogenic mutations, gene sequencing, age-related infertility.*

Authors' contributions: Kirakosyan E.V., Ekimov A.N., Pavlovich S.V. – development of the concept of the article; analysis of literature data; editing; Kirakosyan E.V. – writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: This investigation has not been sponsored.

For citation: Kirakosyan E.V., Ekimov A.N., Pavlovich S.V. The significance of the oocyte factor in the development of infertility of unclear genesis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 14-21 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.14-21

Диагноз «бесплодие неясного генеза» устанавливается в случаях, когда супружеской паре не удается зачать ребенка при нормальной овуляции, проходимых маточных трубах и нормальных параметрах спермы [1–6]. Проведение стандартных исследований является необходимым, но не позволяет оценить более глубокие процессы: созревание ооцитов, оплодотворение, развитие эмбрионов и имплантацию, нарушение в механизмах реализации которых приводит к развитию бесплодия.

Интерпретация спермограммы направлена на получение ответа на вопрос: могут ли сперматозоиды конкретного мужчины оплодотворить яйцеклетки конкретной женщины? Если значения параметров спермограммы соответствуют референсным значениям, установленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г., то предполагается, что оплодотворение должно произойти [7]. Спермограмма отражает ряд количественных параметров спермы, которые значительно зависят от того, как проводился этот тест; тогда как для получения ответа на поставленный вопрос необходима функциональная оценка возможности оплодотворения между двумя генетически уникальными гаметами. Подтверждением того, что мужская фертильность неоднозначно зависит от наличия определенного критического количества морфологически нормальных, подвижных сперматозоидов в эякуляте, являются: факт наличия патологических показателей спермограммы у клинически фертильных пациентов и отсутствие повышения эффективности искусственного оплодотворения при объединении эякулятов пациентов с олигозооспермией с целью достижения показателей, соответствующих критериям ВОЗ [8–11]. Исследование спермограммы не может дать однозначного ответа на поставленный вопрос, но оно необходимо, потому что дает косвенное представление о сперматогенезе.

Лучшим тестом оценки способности к оплодотворению является непосредственно экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Несмотря на то что ЭКО считается методом лечения, при детальной интерпретации ЭКО является наиболее сложным тестом оценки фертильности, так как показатели ЭКО на разных этапах его проведения предоставляют исследователю важную, недоступную обычным диагностическим тестам информацию о процессах, происходящих на клеточном уровне [6].

Тесты по оценке проходимости маточных труб, такие как гистеросальпингография, определяют, может ли контрастное вещество проходить от маточной части трубы к ее фимбриальному концу, в то время как фаллопиевы трубы выполняют спектр сложных функций: активный захват ооцита, помощь в транспортировке сперматозоидов к ооциту, обеспечение окружающей среды для поддержания первых 6–8 критических дней преимплантационного развития эмбриона, оценка которых необходима для полноценной диагностики трубного фактора бесплодия [12, 13].

Таким образом, стандартный перечень исследований предоставляет ограниченную информацию по критическим вопросам, ответы на которые необходимы для диагностики причины бесплодия. В данной работе рассматривается роль ооцитарного фактора в наступлении беременности и в развитии так называемого бесплодия неясного генеза.

Оценка овуляции, количества и качества ооцитов

С клинической точки зрения среди факторов, связанных с ооцитами, три основных определяют фертильность женщины – это овуляция, количество и качество ооцитов.

Методы оценки овуляции включают: тест на овуляцию, который отражает выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ) и позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать овуляцию; определение уровня прогестерона в крови в лютеиновой фазе менструального цикла, что отражает достаточность функции желтого тела и свидетельствует о произошедшей овуляции; визуализацию желтого тела при ультразвуковом мониторинге и/или лапароскопии в лютеиновой фазе менструального цикла [14].

Современные методы оценки овариального резерва включают: определение уровня антимюллерова гормона (АМГ), количества антральных фолликулов (КАФ) и уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Значительное снижение количества ооцитов в молодом возрасте наблюдается при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), менее значительное – при преждевременном старении яичников (ПСЯ), также известном, как скрытая ПНЯ. Диагностические критерии ПСЯ/ПНЯ позволяют установить снижение количества ооцитов; при этом качество ооцитов может быть низким или нормальным. Менее выраженное, чем при ПНЯ, уменьшение запаса фолликулов без изменения качества ооцитов не влияет на прогноз фертильности, о чем свидетельствует нормальная частота оплодотворения у женщин с низким уровнем АМГ [15].

Качество ооцита – это способность ооцита успешно оплодотворяться и обеспечивать нормальное развитие эмбриона на ранних стадиях. Снижение качества ооцитов может отрицательно влиять на фертильность, независимо от количества ооцитов [16]. У части молодых женщин с нормальным количеством фолликулов, оцененным по уровню АМГ, КАФ, количеству полученных в программах ЭКО ооцитов, качество ооцитов незакономерно низкое. Диагностировать изолированное снижение качества ооцитов очень сложно. Назначается программа ЭКО, при проведении которой выявляются признаки низкого качества ооцитов: малая доля зрелых ооцитов, аномальная морфология ооцитов, низкая частота оплодотворения, плохое развитие эмбрионов, низкая частота бластуляции, что позволяет поставить диагноз.

Насколько информативны доступные в настоящее время тесты оценки овариального резерва в определении качества ооцитов? Качество является характеристикой самого ооцита, поэтому тест, который отражает суммарную секрецию АМГ гранулезными клетками тысяч фолликулов, не является обоснованным критерием качества содержащихся в этих фолликулах ооцитов. Важно отметить, что вероятность наступления самостоятельной беременности не зависит от общего пула фолликулов, потому что за цикл, как правило, происходит овуляция только одного фолликула [15]. Кроме того, у молодых женщин с предполагаемым высоким качеством ооцитов и низким уровнем АМГ при проведении ЭКО наблюдаются высокая частота оплодотворения и бластуляции, низкая частота эмбриональной анеуплоидии [17, 18]. Тесты оценки овариального резерва предсказывают реакцию яичников на стимуляцию в программе ЭКО, но не ее исход; при этом чем больше количество получаемых ооцитов, тем выше вероятность обнаружения среди них ооцитов надлежащего качества, больше количество образующихся эмбрионов и, следовательно, выше вероятность наступления хотя бы одной беременности в исходе одного стимулированного цикла. Таким образом, клиническая эффективность программы ЭКО зависит от количества получаемых ооцитов [19, 20]. Для оценки качества ооцитов в программах ЭКО более объективно рассчитывать исход на каждый ооцит, а не на цикл.

У женщины в естественном цикле созревает одна яйцеклетка в месяц, в год имеется около 12 возможностей зачать ребенка. Данное ограничение подтверждает, насколько важно высокое качество ооцитов для достижения беременности. Одним из преимуществ ЭКО является уменьшение времени до достижения беременности благодаря возможности получения нескольких ооцитов, что эквивалентно объединению нескольких естественных циклов в одну попытку. Сперматогенез происходит непрерывно на протяжении всей жизни мужчины, при этом ежедневно образуются миллионы сперматозоидов [21].

Ооцитарный фактор бесплодия

У молодых женщин доля качественных ооцитов выше, чем у женщин старшего возраста, что подтверждается эмбриологическими и клиническими показателями при проведении ЭКО: количество зрелых ооцитов, частота оплодотворения, классификация эмбрионов и частота бластуляции; при одинаковом количестве полученных ооцитов у молодых женщин образуется больше бластоцист, чем у женщин старшего возраста. Возраст женщины и благополучная беременность в анамнезе являются прогностическими факторами наличия большей или меньшей доли ооцитов высокого качества. Нет исследований, в которых бы измерялось качество отдельного ооцита из овулировавшего в данном цикле фолликула, кроме ретроспективных данных, основанных на информации о том, произошло ли наступление беременности при оплодотворении этого ооцита [22, 23].

В каком возрасте качество ооцитов снижается настолько, чтобы считать возраст независимым диагностическим критерием бесплодия? Однозначный ответ на этот вопрос отсутствует, поскольку снижение качества ооцитов – процесс постепенный, прогрессирующий и нелинейный, отличающийся у разных женщин. Эксперты считают, что значительное снижение качества ооцитов происходит к 30 годам, однако для большинства женщин моложе 35 лет оно остается достаточно высоким, несмотря на важные исключения, о которых будет сказано далее [5, 10, 24, 25]. Согласно другой точке зрения, качество ооцитов клинически заметно снижается к 38 годам. С учетом того, что подавляющее большинство эмбриональных анеуплоидий возникает из-за неправильной сегрегации хромосом в ооцитах и, следовательно, представляет собой чувствительный показатель качества ооцитов, был проведен анализ результатов преимплантационного генетического тестирования более 15 000 бластоцист, который подтвердил, что показатель частоты анеуплоидий у женщин младше 36 лет имеет относительно стабильное значение от 20 до 30%, но сильно

возрастает, начиная с 37 лет, и составляет к 38 годам приблизительно 50% и к 41 году – приблизительно 70% [21]. К 44 годам качество ооцитов снижается настолько сильно, что становится практически невозможным получить ооциты надлежащего качества для достижения беременности [26, 27]. Предположение о том, что снижение вероятности наступления беременности с возрастом связано с ооцитарным, а не с маточным или другими факторами, подтверждается тем, что женщины старшего возраста, использующие донорские яйцеклетки от молодых женщин, достигают беременности [28].

Диагноз бесплодия неясного генеза устанавливается у пациентов с безуспешными попытками зачать ребенка самостоятельно при отсутствии явной причины бесплодия. Учитывая принципиальную роль качества ооцитов для наступления беременности и влияние процесса естественного старения организма на качество ооцитов, возрастное снижение качества ооцитов следует рассматривать как независимую причину бесплодия, даже если другие тесты соответствуют норме [28]. Было показано, что пренебрежение возрастом женщины и, соответственно, качеством ооцитов увеличивает частоту постановки диагноза бесплодия неясного генеза в 5 раз у женщин старше 37 лет по сравнению с женщинами моложе 35 лет [1]. Бесплодие неясного генеза не связано с низким качеством ооцитов и/или эмбрионов при удовлетворительном количестве зрелых ооцитов – более 6 на пункцию, удовлетворительной частоте оплодотворения, наличии возможности криоконсервации эмбрионов в 30% попыток в программах ЭКО и частоте раннего самопроизвольного выкидыша, сопоставимой с популяционной [24].

Генетические причины низкого качества ооцитов у молодых женщин, страдающих бесплодием неясного генеза

Последние исследования в области цитологии и генетики установили значимые изменения на разных этапах развития ооцитов, которые влияют на качество ооцитов и эмбрионов у пациентов, страдающих бесплодием неясного генеза [29].

Способность возобновить и завершить мейоз – ключевые характеристики ооцитов, определяющие их качество. Процесс созревания ооцитов состоит из нескольких этапов: разрушение ядерной мембраны ооцита, сборка из микротрубочек веретена деления, правильное расхождение хромосом, асимметричное разделение цитоплазмы, при котором половина хромосом вытесняется в очень маленькое полярное тельце, и остановка в метафазе второго деления мейоза (MII). Обнаружены мутации, реализация эффектов которых приводит к нарушениям практически на всех этапах развития ооцитов и, соответственно, снижению качества ооцитов [21, 30].

В процессе внутриутробного развития плода после завершения реципрокной рекомбинации, или кроссинговера хромосом, ооциты останавливаются на стадии диктиотены с сохранением интактного ядра, которое называется зародышевым пузырьком (germinal vesicle, GV). В постпубертатном возрасте в ответ на выброс ЛГ происходит возобновление мейоза с разрушением мембраны зародышевых пузырьков (GV breakdown, GVBD). На молекулярном уровне этот процесс регулируется с помощью активации основной киназы клеточного цикла – циклинзависимой киназы 1 (cyclindependent kinase 1, Cdk1), также известной как фактор, способствующий созреванию ооцитов и регулирующий трансляцию белка из транскриптов матричных РНК (мРНК), накапливающихся на этапе роста ооцитов. При мутации [OMIM gene ID: 614661, OMIM phenotype: OOMD4 (oocyte maturation defect, нарушение созревания ооцитов), OMIM phenotype ID: 617743, наследование: аутосомно-рецессивное] гена *PATL2* [15q21.1], экспрессия которого специфична для ооцитов и имеет важное значение на этапах GV и метафазы первого деления мейоза (MI), происходит стойкая остановка ооцитов на этапе GV при проведении ЭКО [31]. Было проведено исследование 5 молодых женщин 30–33 лет с регулярным менструальным циклом и диагнозом бесплодия неясного генеза, установленным на протяжении от 3 до 11 лет. Суммарно за один цикл стимуляции в рамках ЭКО было получено от 3 до 25 ооцитов, то есть выраженного снижения количества ооцитов не наблюдалось. Однако причиной бесплодия, видимо, являлась мутация [OMIM gene ID: 614661, OMIM phenotype: OOMD4 (oocyte maturation defect, нарушение созревания ооцитов), OMIM phenotype ID: 617743, наследование: аутосомно-рецессивное] гена *PATL2* [15q21.1], которая привела к снижению синтеза соответствующего белка в ооцитах и, следовательно, к нарушению созревания ооцитов. Недавно было обнаружено, что у некоторых женщин, страдающих бесплодием неясного генеза, при проведении ЭКО чаще получают незрелые ооциты. Вероятно, это связано с более низким качеством ооцитов и выраженным повреждением ДНК, что приводит к значительному снижению частоты имплантации и живорождения [32].

Главным фактором, определяющим качество ооцитов, является правильное расхождение хромосом с помощью образованного микротрубочками аппарата, известного как веретено деления, в процессе созревания ооцитов. Дефекты в структуре веретена деления характерны для ооцитов низкого качества у женщин старшего возраста и являются важной причиной нарушения расхождения хромосом [21, 30]. Мутация [OMIM gene ID: 616768.0001, OMIM phenotype: OOMD2, OMIM phenotype ID: 616780, наследование: аутосомно-доминантное] гена *TUBB8* [10p15.3], который кодирует специфичный для приматов и ооцитов изотип белка β-тубулина, являющегося субъединицей микротрубочек, была обнаружена у некоторых женщин с длительным анамнезом бесплодия неясного генеза. В ооцитах женщин были обнаружены выраженные дефекты сборки веретена деления, которые приводили к остановке развития ооцитов в MI и, как следствие, к нарушению оплодотворения, в том числе путем ЭКО/ИКСИ с использованием нормальной спермы партнера. Описано клиническое наблюдение женщины 32 лет с анамнезом первичного бесплодия на протяжении 10 лет, у которой был получен 21 ооцит в двух

циклах ЭКО, однако все ооциты были незрелыми с остановкой в MI без образования полярного тельца. В другом наблюдении у женщины 26 лет, страдавшей бесплодием на протяжении 6 лет, в результате двух циклов ЭКО было получено 26 ооцитов, однако все ооциты были незрелыми и не имели полярных телец. В описанных случаях наличие мутации [OMIM gene ID: 616768.0001, OMIM phenotype: OOMD2, OMIM phenotype ID: 616780, наследование: аутосомно-доминантное] гена *TUBB8* [10p15.3] не влияло на количество ооцитов, а на определенном этапе приводило к остановке их созревания [29]. До недавнего времени считалось, что только эта мутация гена *TUBB8* приводит к нарушению созревания ооцитов, пока не были идентифицированы 34 другие мутации гена *TUBB8*, с которыми, вероятно, связаны разные нарушения оогенеза и эмбриогенеза.

Блок созревания зрелого ооцита в MII снимается при взаимодействии со сперматозоидом в процессе оплодотворения, что приводит к завершению MII с образованием второго полярного тельца, и мужских, и женских гаплоидных пронуклеусов. Одним из генов, участвующих в этом процессе, является ген *WEE2* (*WEE1B*), кодирующий белок, который, инактивируя Cdk1, способствует завершению MII ооцитом, что приводит к образованию пронуклеусов. Ген *WEE2* в большом количестве экспрессируется в ооцитах человека, причем у некоторых женщин, страдающих бесплодием неясного генеза, установлена связь между наличием мутаций [OMIM gene ID: 614084.0001-614084.0003, OMIM phenotype: OOMD5, OMIM phenotype ID: 617996, наследование: аутосомно-рецессивное] гена *WEE2* [7q34] и нарушением процесса оплодотворения. У женщины 29 лет, страдающей первичным бесплодием на протяжении 6 лет, было получено 19 ооцитов в трех циклах ЭКО, 18 из которых были зрелыми и имели полярные тельца. У другой женщины 27 лет, страдающей первичным бесплодием на протяжении 4 лет, было получено 20 ооцитов в одном цикле ЭКО, все ооциты были зрелыми. Несмотря на зрелость полученных в обоих наблюдениях ооцитов, все 38 ооцитов оказались неспособны к оплодотворению, с чем, вероятно, было связано бесплодие [33].

В некоторых случаях дефекты качества ооцитов не влияют на их созревание и оплодотворение, а нарушают преимплантационное развитие эмбрионов.

Важным событием для эмбрионального развития является активация эмбрионального генома (активация зиготического генома, embryonic genome activation, EGA). У человека EGA происходит на стадии от четырех до восьми клеток, приблизительно через 2–3 дня после оплодотворения, до этого момента эмбрионы зависят от материнских белков, накапливаемых ооцитами в процессе созревания на протяжении от 2 до 3 месяцев [30, 34]. У некоторых женщин с кажущимся бесплодием неясного генеза при проведении ЭКО обнаруживается большое количество зрелых ооцитов, обладающих нормальной способностью к оплодотворению, что подтверждается высокой частотой их оплодотворения, однако полученные эмбрионы останавливаются в развитии во время дробления на стадии от двух до пяти клеток. У этих женщин были обнаружены мутации [OMIM gene ID: 610363.0001-610363.0005, OMIM phenotype: PREMBL2 (preimplantation embryonic lethality, преимплантационная гибель эмбрионов), OMIM phenotype ID: 617234, наследование: аутосомно-рецессивное] гена *PAD16* [1p36.13], при наличии которых в ооцитах EGA нарушается, что приводит к остановке эмбриогенеза на стадии дробления и клинически проявляется в виде бесплодия [31, 33].

Таким образом, низкое качество ооцитов при бесплодии может быть обусловлено мутациями генов *PATL2*, *TUBB8*, *WEE2* и *PAD16*, нормальная экспрессия которых определяет становление, реализацию и сохранение репродуктивной функции. Изменение экспрессии генов *PATL2* и *TUBB8* приводит к нарушению созревания ооцитов в MII, *WEE2* – к снижению способности ооцитов к полноценному оплодотворению и формированию эмбрионов, *PAD16* – к остановке развития эмбрионов на ранних стадиях. Приведенные данные наглядно демонстрируют, что у некоторых молодых женщин с нормальным количеством ооцитов, предположительно нормальной овуляцией, определяемой на основании регулярности менструального цикла и других тестов, и нормальной спермой партнера изолированное снижение качества ооцитов может служить причиной бесплодия, которое классифицировать иначе как бесплодие неясного генеза на сегодняшний день невозможно [35].

Обсуждение

Бесплодие неясного генеза диагностируется при отсутствии у пары явных дефектов репродуктивной системы. В ряде случаев бесплодия неясного генеза определяются нарушения в процессах оплодотворения и раннего эмбриогенеза при проведении программ ЭКО. Это позволяет предположить, что бесплодие неясного генеза может быть обусловлено дефектами гамет.

У большинства женщин снижение качества ооцитов связано с естественным старением организма [36, 37]. Однако у части молодых женщин при проведении ЭКО отмечаются низкие показатели оплодотворения и развития эмбрионов, что косвенно свидетельствует о незакономерно низком качестве ооцитов и может быть проявлением ускорения процессов старения. У другой части женщин низкое качество ооцитов, вероятно, обусловлено мутациями генов, кодирующих белки, участвующие в процессах развития ооцитов.

Учитывая лимитирующую роль качества ооцитов в прогнозе наступления беременности, этот параметр должен стать самостоятельным критерием при оценке фертильности пар, страдающих бесплодием. Тесты оценки овариального резерва, основанные на показателях уровня АМГ, КАФ и уровня ФСГ, отражают количество растущих фолликулов, но не качество ооцитов, несмотря на то, что количество и качество ооцитов нередко изменяются параллельно. В настоящее время не существует достоверного теста, с помощью которого можно было бы оценить качество ооцитов. У женщин старше 37 лет возраст следует рассматривать как независимый диагностический

критерий низкого качества ооцитов [15]. У молодых женщин с незакономерно низким качеством ооцитов, в том числе обусловленным мутациями, диагноз становится очевидным при проведении ЭКО.

Низкое качество ооцитов при бесплодии может быть обусловлено мутациями генов *PATL2*, *TUBB8*, *WEE2* и *PAD16*: изменение экспрессии генов *PATL2* и *TUBB8* приводит к нарушению созревания ооцитов в MII, *WEE2* – к снижению способности ооцитов к полноценному оплодотворению и формированию эмбрионов, *PAD16* – к остановке развития эмбрионов на ранних стадиях. Сложно разработать скрининговые тесты для выявления таких мутаций, так как они часто возникают спорадически и не передаются по наследству из-за бесплодия. Кроме того, разные мутации одного гена могут быть связаны с разными фенотипами. Следовательно, причина бесплодия не может быть установлена только путем определения вовлеченного в патогенез заболевания гена.

Благодаря появлению методов высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS), соответствующий генетический анализ в скором времени может стать доступным методом для секвенирования панели генов-кандидатов.

Полноэкзомное секвенирование (ПЭС) – один из методов NGS, с помощью которого одномоментно расшифровывается структура экзонов – кодирующих белки последовательностей ДНК всех генов человека [38].

Применение ПЭС наиболее эффективно в двух случаях: при диагностике редких (орфанных) заболеваний и заболеваний с высокой генетической гетерогенностью. Так, ПЭС успешно используется в диагностике наследственных опухолевых синдромов [39], эндокринопатий [40], неврологических заболеваний [41] и первичных иммунодефицитов [42]; обсуждается использование ПЭС для неонатального скрининга [43].

При проведении ПЭС выявляются мутации известных генов и обнаруживаются новые генетические особенности и закономерности, возможно, связанные с исследуемым заболеванием. Также ПЭС может служить исследовательским инструментом поиска при отсутствии гипотезы, то есть предварительного представления о том, какие гены, сигнальные каскады или метаболические пути изменены в организме пациента. Успех поиска зависит от рациональной организации исследования: выявить искомую мутацию относительно просто в семье, члены которой имеют похожую клиническую картину; если это невозможно, в исследование включаются спорадические случаи заболевания с похожей клинической картиной [44, 45].

Проведение ПЭС у супружеских пар, страдающих бесплодием неясного генеза, позволит проверить наличие вышеописанных мутаций, роль которых обсуждается в научных исследованиях, и обнаружить новые особенности и закономерности в генотипе у исследуемой группы пациентов при сравнении с контрольной группой. На основании полученных результатов может быть создана и внедрена в клиническую практику панель для мультигенного таргетного секвенирования генов-кандидатов у пациентов, страдающих бесплодием неясного генеза, с целью идентификации пациентов с генетически обусловленными нарушениями репродуктивной функции. Для успешного выявления искомых мутаций необходимо тесное взаимодействие врача-клинициста, врача-генетика и специалистов в области биоинформатической обработки данных. Эффективность диагностики будет возрастать по мере совершенствования технологии экзомного обогащения, секвенирования и алгоритмов обработки данных.

Использование мультигенного таргетного секвенирования в рамках научного исследования нецелесообразно, так как данный подход подразумевает, что все интересующие исследователей гены заведомо известны. Мультигенное таргетное секвенирование направлено на обнаружение известного набора диагностически значимых генов, что определяет клиническую и экономическую эффективность его использования в клинической практике [44].

При проведении ПЭС, помимо основной информации, в качестве случайных находок могут обнаруживаться другие значимые с медицинской точки зрения мутации, в связи с чем возникает этический вопрос о необходимости и объеме предоставляемой пациенту информации. Специалистами Американского колледжа медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) опубликован список генов, об обнаружении мутаций в которых рекомендуется сообщать пациентам с целью ранней диагностики заболевания, однако единого решения этической проблемы ПЭС в настоящее время не разработано [46, 47].

Генетический анализ показан пациентам, у которых в программах ЭКО отмечаются незакономерно малое количество зрелых ооцитов, низкая частота оплодотворения, остановка развития эмбрионов на ранних стадиях. Генетическая диагностика необходима для оптимизации тактики лечения пациентов, страдающих бесплодием неясного генеза, и сокращения времени до принятия решения, например об использовании донорских ооцитов.

Заключение

Таким образом, важно правильно классифицировать низкое качество ооцитов, поскольку использование подходов, которые теоретически оправданы при возрастном снижении качества ооцитов, будет нецелесообразным при генетически обусловленных нарушениях развития ооцитов. По мере выявления новых генов, обеспечивающих специфическое развитие и функционирование ооцитов, станет возможным создание панели для секвенирования генов-кандидатов, что позволит идентифицировать пациентов с генетически обусловленными нарушениями качества ооцитов, оптимизировать алгоритм диагностики и лечения пациентов, страдающих бесплодием неясного генеза.

Литература/References

1. *Siristatidis C., Poulakis A., Sergentanis T.N.* Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of

infertility: a comparative study. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(8): 1923-30. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01845-z.

2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil. Steril. 2020; 113(2): 305-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
3. ACOG Committee. Infertility orkup for the women's health specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. Obstet. Gynecol. 2019; 133(06): e377-84. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271.
4. *Buckett W., Sierra S.* The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. Reprod. Biomed. Online. 2019; 39(4): 633-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.023.
5. National Institute for Health Care Excellence Fertility Problems: Assessment and Treatment NICE Clinical Guidelines [CG156]. United Kingdom: NICE; 2017.
6. *Назаренко Т.А.* Вспомогательная репродукция в клинической практике. Разбор клинических случаев с использованием международных и отечественных рекомендаций. М.: МедКом-Про; 2020. 121с. [Nazarenko T.A. Assisted reproduction in clinical practice. Analysis of clinical cases using international and domestic recommendations. M.: MedKom-Pro; 2020. 121p. (in Russian)].
7. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO; 2010.
8. *Aitken R.J.* The Male Is significantly implicated as the cause of unexplained infertility. Semin. Reprod. Med. 2020; 38(1): 3-20. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1718941.
9. *Patel A.S., Leong J.Y., Ramasamy R.* Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. Arab J. Urol. 2017; 16(1): 96-102. https://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2017.10.005.
10. *Zheng D., Nguyen Q.N., Li R., Dang V.Q.* Is Intracytoplasmic Sperm Injection the Solution for all in Unexplained Infertility? Semin. Reprod. Med. 2020; 38(1): 36-47. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1719085.
11. *Moreau J., Gatimel N., Parinaud J., Leandri R.* Results of intrauterine inseminations with two pooled sequential ejaculates in cases of oligozoospermia. Asian J. Androl. 2018; 20(5): 523-4. https://dx.doi.org/10.4103/aja.aja_22_18.
12. *van Welie N., Ludwin A., Martins W.P., Mijatovic V., Dreyer K.* Tubal flushing treatment for unexplained infertility. Semin. Reprod. Med. 2020; 38(1): 74-86. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1721720.
13. *Hunt S., Abdallah K.S., Ng E., Rombauts L., Vollenhoven B., Mol B.W.* Impairment of uterine contractility is associated with unexplained infertility. Semin. Reprod. Med. 2020; 38(1): 61-73. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1716409.
14. *Назаренко Т.А.* Эндокринные факторы женского и мужского бесплодия. Принципы гормонального лечения. М.: МИА; 2017. 132с. [Nazarenko T.A. Endocrine factors of female and male infertility. Principles of hormonal treatment. M.: MIA; 2017. 132 p. (in Russian)].
15. *Steiner A.Z., Pritchard D., Stanczyk F.Z., Kesner J.S., Meadows J.W., Herring A.H.* et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. JAMA. 2017; 318(14): 1367-76. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.14588.
16. *Torrealday S., Kodaman P., Pal L.* Premature ovarian insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. F1000Res. 2017; 6: 2069. https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11948.1.
17. *Zhang B., Meng Y., Jiang X., Liu C., Zhang H., Cui L.* et al. IVF outcomes of women with discrepancies between age and serum anti-Müllerian hormone levels. Reprod. Biol. Endocrinol. 2019; 17(1): 58. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0498-3.
18. *Morin S.J., Patounakis G., Juneau C.R., Neal S.A., Scott R.T., Seli E.* Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance. Hum. Reprod. 2018; 33(8): 1489-98. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey238.
19. *Law Y.J., Zhang N., Venetis C.A., Chambers G.M., Harris K.* The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. Hum. Reprod. 2019; 34(9): 1778-87. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez100.
20. *Hariton E., Kim K., Mumford S.L., Palmor M., Bortoletto P., Cardozo E.R.* et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. Fertil. Steril. 2017; 108(2): 262-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.021.
21. *Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H., Werner M.D., Upham K.M., Treff N.R.* et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil. Steril. 2014; 101(3): 656-63.e1. https://dx.doi.org/ 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.
22. *Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F.M., Rienzi L.* Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018; 9: 327. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00327.
23. *Christodoulaki A., Boel A., Tang M., Roo C., Stoop D., Heindryckx B.* Prospects of germline nuclear transfer in women with diminished ovarian reserve. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 635370. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.635370.
24. *Abdallah K.S., Hunt S., Abdullah S.A., Mol B.W.J., Youssef M.A.* How and why to define unexplained infertility? Semin. Reprod. Med. 2020; 38(1): 55-60. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1718709.
25. *van Eekelen R., Eijkemans M.J., Mochtar M., Mol F., Mol B.W., Groen H.* et al. Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment? Hum. Reprod. 2020; 35(9): 2037-46. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa158.
26. *Polyzos N.P., Drakopoulos P., Parra J., Pellicer A., Santos-Ribeiro S., Tournaye H.* et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. Fertil. Steril. 2018; 110(4): 661-70.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.039.
27. *Devesa M., Tur R., Rodriguez I., Coroleu B., Martinez F., Polyzos N.P.* Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4500 women ⩾38 years old. Hum. Reprod. 2018; 33(11): 2010-7. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey295.
28. *Somigliana E., Paffoni A., Busnelli A., Filippi F., Pagliardini L., Vigano P.* et al. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. Hum. Reprod. 2016; 31(7): 1390-6. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew066.
29. *Gheldof A., Mackay D.J.G., Cheong Y., Verpoest W.* Genetic diagnosis of subfertility: the impact of meiosis and maternal effects. J. Med. Genet. 2019; 56(5): 271-82. https://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105513.
30. *Greaney J., Wei Z., Homer H.* Regulation of chromosome segregation in oocytes and the cellular basis for female meiotic errors. Hum. Reprod. Update. 2018; 24(2): 135-61. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx035.
31. *Chen B., Zhang Z., Sun X., Kuang Y., Mao X., Wang X.* et al. Biallelic mutations in PATL2 cause female infertility characterized by oocyte maturation arrest. Am. J. Hum. Genet. 2017; 101(4): 609-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.08.018.
32. *Astbury P., Subramanian G.N., Greaney J., Roling C., Irving J., Homer H.A.* The presence of immature GV- stage oocytes during IVF/ICSI is a marker of poor oocyte quality: A Pilot Study. Med. Sci. (Basel). 2020; 8(1): 4. https://dx.doi.org/10.3390/medsci8010004.
33. *Sang Q., Li B., Kuang Y., Wang X., Zhang Z., Chen B.* et al. Homozygous mutations in WEE2 cause fertilization failure and female infertility. Am. J. Hum. Genet. 2018; 102(4): 649-57. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.015.
34. *Riris S., Homer H.* Digital multiplexed mRNA analysis of functionally important genes in single human oocytes and correlation of changes in transcript

levels with oocyte protein expression. Fertil. Steril. 2014; 101(3): 857-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.125.

35. *Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В.* Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы: обзор научных исследований. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 18-25. [Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovich S.V. Search for the causes of reproductive system disorders: a research review. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 11: 18-25. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.18-25.

36. *Wagner M., Yoshihara M., Douagi I., Damdimopoulos A., Panula S., Petropoulos S.* et al. Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells. Nat. Commun. 2020; 11(1): 1147. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-14936-3.

37. *Bertoldo M.J., Listijono D.R., Ho W.H.J., Riepsamen A.H., Goss D.M., Richani D.* et al. NAD+ repletion rescues female fertility during reproductive aging. Cell Rep. 2020; 30(6): 1670-81.e7. https://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.058.

38. *Jelin A.C., Vora N.* Whole exome sequencing: applications in prenatal genetics. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2018; 45(1): 69-81. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.003.

39. *Feliubadaló L., Tonda R., Gausachs M., Trotta J.R., Castellanos E., López-Doriga A.* et al. Benchmarking of whole exome sequencing and ad hoc designed panels for genetic testing of hereditary cancer. Sci. Rep. 2017; 7: 37984. https://dx.doi.org/10.1038/srep37984.

40. *de Bruin C., Dauber A.* Insights from exome sequencing for endocrine disorders. Nat. Rev. Endocrinol. 2015; 11(8): 455-64. https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.72.

41. *Mu W., Schiess N., Orthmann-Murphy J.L., El-Hattab A.W.* The utility of whole exome sequencing in diagnosing neurological disorders in adults from a highly consanguineous population. J. Neurogenet. 2019; 33(1): 21-6. https://dx.doi.org/10.1080/01677063.2018.1555249.

42. *Simon A.J., Golan A.C., Lev A., Stauber T., Barel O., Somekh I.* et al. Whole exome sequencing (WES) approach for diagnosing primary immunodeficiencies (PIDs) in a highly consanguineous community. Clin. Immunol. 2020; 214: 108376. https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108376.

43. *Moruva E., Baumgartner M., Patterson M., Peters V., Rahman S.* Newborn screening: To WES or not to WES, that is the question. J. Inherit. Metab. Dis. 2020; 43(5): 904-5. https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12303.

44. *Gorcenco S., Ilinca A., Almasoudi W., Kafantari E., Lindgren A.G., Puschmann A.* New generation genetic testing entering the clinic. Parkinsonism Relat. Disord. 2020; 73: 72-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.02.015.

45. *Суспицын Е.Н., Тюрин В.Н., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П.* Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности. Педиатр. 2016; 7(4): 142-6. [Suspitsyn Y.N., Tyurin V.I., Imyanitov Y.N., Sokolenko A.P. Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities. Pediatrician. 2016; 7(4): 142-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/PED74142-146.

46. *Miller D.T., Lee K., Chung W.K., Gordon A.S., Herman G.E., Klein T.E.* et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med. 2021; 23(8): 1381-90. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3.

47. *Miller D.T., Lee K., Chung W.K., Gordon A.S., Herman G.E., Klein T.E.* et al. Correction to: ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med. 2021; 23(8): 1582-4. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01278-8.

Поступила 02.12.2021
Принята в печать 13.12.2021
Received 02.12.2021
Accepted 13.12.2021

Сведения об авторах:
Киракосян Евгения Валериановна, аспирант, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)574-79-63, evgeniya.kirakosyan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6021-2449, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Екимов Алексей Николаевич, врач клинической лабораторной диагностики, руководитель группы преимплантационного генетического скрининга лаборатории молекулярно-генетических методов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)531-44-44, a_ekimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-5029-0462, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., Ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Евгения Валериановна Киракосян, evgeniya.kirakosyan@mail.ru

Authors' information:
Evgeniya V. Kirakosyan, graduate, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(916)574-79-63, evgeniya.kirakosyan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6021-2449, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Alexey N. Ekimov, doctor of clinical laboratory diagnostics, Head of the Preimplantation Genetic Screening Group of the Laboratory of Molecular Genetic Methods, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)531-44-44, a_ekimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-5029-0462, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Stanislav V. Pavlovich, Ph.D., Academic Secretary, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Corresponding author: Evgeniya V. Kirakosyan, evgeniya.kirakosyan@mail.ru

Ю.В. СОКОЛОВА[1], Я.О. МАРТИРОСЯН[1], Т.А. НАЗАРЕНКО[1],
А.М. БИРЮКОВА[1], Д.Г. ХУБАЕВА[2], В.Г. КРАСНОВА[1]

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВНУТРИЯИЧНИКОВОГО ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА, СОЗРЕВАНИЯ И РЕКРУТИНГА ФОЛЛИКУЛОВ

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

В обзоре обсуждаются новые подходы к изучению этапов фолликулогенеза, анализируется вклад основных сигнальных путей в процессы внутрияичникового регулирования фолликулогенеза, рекрутинга фолликулов и их созревания.

Материалы и методы: *В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по рассматриваемой теме и опубликованных в последние годы.*

Результаты: *Приведен анализ данных научных исследований в области регуляции репродуктивной системы женщины, сделан акцент на экспериментальных исследованиях сигнальных путей, регулирующих внутрияичниковый фолликулогенез, обозначены перспективы их использования в клинической практике. На основании новых знаний рассматриваются возможности преодоления тяжелых форм бесплодия, ассоциированных с малым числом получаемых ооцитов и их плохим качеством, преодоления синдрома преждевременного истощения яичников, защиты яичников от гонадотоксичных воздействий. Подчеркивается необходимость расширения и интенсификации исследований по изучению процессов внутрияичникового фолликулогенеза и выбора гонадотропин-зависимого пула фолликулов.*

Заключение: *Представленные исследования демонстрируют интерес ученых к изучению сложных вопросов внутрияичникового фолликулогенеза, роли сигнальных путей в этом процессе, затрагивают вопросы молекулярно-генетического участия и транскриптомного анализа. Необходимы дальнейшее накопление этих знаний и проведение фундаментальных исследований для развития репродуктивной медицины и решения вопросов патологии репродукции, тех ситуаций, которые сейчас мы не можем объяснить, а следовательно, эффективно лечить.*

Ключевые слова: *сигнальные пути, фолликулогенез, созревание in vitro.*

Вклад авторов: Соколова Ю.В., Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Хубаева Д.Г., Краснова В.Г. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Соколова Ю.В., Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Хубаева Д.Г., Краснова В.Г. Молекулярно-биологические основы внутрияичникового фолликулогенеза, созревания и рекрутинга фолликулов. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 22-30
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.22-30

YU.V. SOKOLOVA[1], YA.O. MARTIROSYAN[1], T.A. NAZARENKO[1],
A.M. BIRYUKOVA[1], D.G. KHUBAEVA[2], V.G. KRASNOVA[1]

MOLECULAR BIOLOGICAL BASES FOR INTRAOVARIAN FOLLICULOGENESIS, FOLLICULAR MATURATION AND RECRUITMENT

[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 review discusses new approaches to studying the stages of folliculogenesis and analyzes the contribution of the major signaling pathways to the processes of intraovarian regulation of folliculogenesis, follicle recruitment and maturation.

Materials and methods: *The review includes data from the foreign and Russia articles found in Pubmed on the topic under consideration and published in recent years.*

Results: *The review analyzes research data on the regulation of the female reproductive system with emphasis on experimental studies of the signaling pathways that regulate intraovarian folliculogenesis and defines prospects for*

their use in clinical practice. On the basis of new knowledge, the authors consider the possibilities of preventing severe infertility associated with a small number of obtained oocytes and their poor quality, overcoming premature ovarian failure, and protecting the ovaries against gonadotoxic effects. They underline the need for expanding and intensifying the study of the processes of intraovarian folliculogenesis and choosing a gonadotropin-dependent pool of follicles.

Conclusion: *The presented studies demonstrate the interest of scientists in the investigation of complex issues of intraovarian folliculogenesis and the role of signaling pathways in this process and touch on molecular genetic involvement and transcriptome analysis. It is necessary to further accumulate this knowledge and conduct fundamental studies for the development of reproductive medicine and the resolution of the problems of reproductive pathology, the situations that we cannot explain now or, therefore, effectively treat.*

Keywords: *signaling pathways, folliculogenesis, in vitro maturation.*

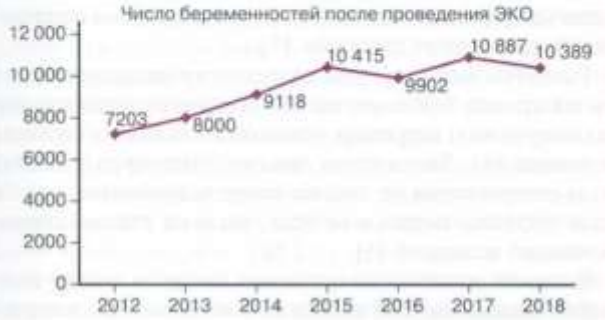
Authors' contributions: Sokolova Yu.V., Martirosyan Ya.O., Nazarenko T.A., Biryukova A.M., Khubaeva D.G., Krasnova V.G. – development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Sokolova Yu.V., Martirosyan Ya.O., Nazarenko T.A., Biryukova A.M., Khubaeva D.G., Krasnova V.G. Molecular biological bases for intraovarian folliculogenesis, follicular maturation and recruitment. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 22-30 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.22-30

За последние 40 лет наблюдается непрерывный прогресс в репродуктивной медицине, сопровождающийся возникновением новых и более совершенных методик вспомогательных репродуктивных технологий. Тем не менее частота наступления беременности (ЧНБ) в развитых странах мира достигла своего плато и не меняется кардинально на протяжении последнего десятилетия. Анализ регистров Российской ассоциации репродукции яеловека (РАРЧ) за период 2012–2018 гг., представленный на рисунке, подтверждает этот факт.

В соответствии с данными регистра РАРЧ за 2018 г., ЧНБ после переноса эмбрионов на стадии бластоцисты, по сравнению с переносом на стадии дробящегося эмбриона, оказалась более высокой и составила соответственно в свежих циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) – 38,6 и 28,1%, в циклах с размороженными эмбрионами – 41,7 и 32,4%, в циклах с донорскими ооцитами – 46,0 и 30,2%, в циклах с преимплантационным генетическим тестированием (ПГТ)/преимплантационным генетическим скринингом (ПГС) – 47,5 и 22,6% и в программах суррогатного материнства – 45,6 и 41,3%.

Рисунок. Анализ регистров РАРЧ за период 2012–2018 гг.



Сравнив аналогичные данные регистра РАРЧ за 2013 г., мы не обнаружили значительного повышения ЧНБ на цикл ЭКО; она составила в расчете на цикл лечения 33,1% (2012 г. – 33,0%), на пункцию – 34,2% (2012 г. – 34,3%), на перенос эмбрионов – 38,5% (2012 г. – 38,5%). В программе ИКСИ эти показатели составили соответственно 29,7, 30,87, 36,9% (2012 г. – 29,6, 30,4, 36,1%). ЧНБ в программе донорства ооцитов составила в расчете на цикл 38,2% (2012 г. – 40,6%), на перенос эмбрионов – 43,8% (2012 г. – 44,1%). Эти же показатели в программе переноса размороженных эмбрионов в расчете на цикл составили 29,6% (2012 г. – 31,3%), на перенос эмбрионов – 33,4% (2012 г. – 33,2%); в программе ПГТ/ПГС на цикл – 20,5% (2012 г. – 28,8%), на перенос эмбрионов – 31,8% (2012 г. – 36,9%).

Таким образом, ни широкое использование в рутинной клинической практике методов ПГТ, ни модификации протоколов контролируемой овариальной стимуляции и эмбриологических пособий не привели к значительным изменениям по основным показателям эффективности программ ЭКО: ЧНБ и частоте живорождения.

Кроме того, многие вопросы, касающиеся генеза ряда нарушений репродуктивной системы, остаются без ответа. Специалисты продолжают задаваться вопросом о природе идиопатического бесплодия, почему формально здоровые пары не могут достичь беременности? Неясно, почему молодые женщины без видимых причин имеют низкие показатели овариального резерва, почему в повторяющихся циклах ЭКО имеют место низкое качество ооцитов и так называемый «арест раннего эмбриогенеза», когда эмбрионы перестают развиваться на 2–3-й день культивирования. И наконец, существует ли межцикловая вариабельность качества рекрутированных фолликулов и от чего это зависит?

Ответы на эти и ряд других вопросов лежат, скорее всего, не на поверхности, в плоскости гормонально-зависимой фазы фолликулогенеза, а в определении

характера и особенностей внутрияичникового фолликулогенеза, механизмов перехода фолликулов от одной стадии развития к другой. Ряд дефектов оогенеза формируется в отсутствие гонадотропной регуляции и, вероятно, полностью зависит от внутренних сигнальных механизмов, сложной сети передачи сигналов между ооцитом и его окружением [1].

Для идентификации механизмов формирования «поломок» в ооцитах и дальнейшего поиска их преодоления принципиально важным становится изучение механизмов их первичной селекции [2].

Теории рекрутирования пула фолликулов и перехода их в гонадотропин-зависимую фазу

Успешное применение модифицированных протоколов овариальной стимуляции и возможность стимуляции яичников в любой день менструального цикла, в режимах так называемых random-start протоколов, создали определенный научный парадокс [3]. Ведь, следуя классическим, сформулированным в прошлом столетии представлениям о функции яичников, это невозможно, т.к. считается, что когорта фолликулов, выходящих в гонадотропин-зависимую фазу, рекрутируется один раз в течение цикла, к концу лютеиновой фазы предыдущего цикла. Один фолликул становится доминантным и овулирует, другие подвергаются атрезии. Считается, что стимуляция с начала фолликулярной фазы за счет повышения концентрации ФСГ «спасает» фолликулы, которые должны были бы атрезироваться, тем самым обеспечивает мультифолликулярный рост [4]. Это классика стимуляции функции яичников, существующая десятилетиями. Клиническая практика последних лет опровергает классические представления о физиологии фолликулогенеза.

На данный момент были предложены три различные теории рекрутирования фолликулов [4].

1) *Теория непрерывного рекрутинга.* Исследования, проведенные изначально на млекопитающих, в первую очередь на крупном рогатом скоте, привели к выводу о непрерывно происходящем рекрутинге фолликулов, вне зависимости от уровней ФСГ и ЛГ [4].

2) *Теория единичного эпизода рекрутирования за цикл*, в соответствии с которой когорта из антральных фолликулов диаметром 2–5 мм лишь единожды за менструальный цикл (или интеровуляторный интервал) отбирается для дальнейшего развития или апоптоза [4].

3) *Теория «волнового» рекрутинга.* Сторонники «волновой» теории фолликулогенеза считают, что несколько когорт, или «волн», антральных фолликулов вступают в фазу роста за один менструальный цикл или интеровуляторный интервал [5].

«Волновым» развитием фолликулов принято считать рекрутирование группы антральных фолликулов через равные промежутки времени в течение менструального цикла или интеровуляторного интервала. Фолликулы в каждой из волн имеют схожие, но не идентичные характеристики [5]. Как правило, один из рекрутируемых фолликулов становится доминантным, остальные же подвергаются атрезии. Новые волны манифестируют через равные промежутки времени, каждой из них предшествует небольшое увеличение концентрации ФСГ. В одном интеровуляторном интервале первая волна является ановуляторной, последняя же всегда оканчивается овуляцией. В самом подробном из существующих на данный момент исследований яичники 63 нормально менструирующих женщин в возрасте от 19 до 43 лет (средний возраст 28 лет и 7 месяцев) изучены при помощи трансвагинального ультразвукового исследования [6].

Если исходить из предположения, что рекрутинг фолликулов из яичника происходит непрерывно в течение менструального цикла и не зависит от влияния центральных структур, то сам по себе яичник следует считать самодостаточной и саморегулирующейся структурой, в которой вследствие неясных пока механизмов осуществляются основные процессы роста, развития фолликулов и обеспечение полноценности ооцитов. То есть, проводя стимуляцию яичников в гонадотропин-зависимой фазе, мы имеем дело уже с вершиной айсберга, в которой в значительной степени предопределено число и качество имеющихся яйцеклеток.

Извлечение и дозревание незрелых фолликулов

Предпринимаются попытки извлечения и дозревания незрелых ооцитов [7]. Существует точка зрения, что первичные фолликулы могут быть более состоятельными в обеспечении репродукции, т.к. лишены дефектов, возможно, приобретаемых в процессе их развития и созревания. В клинической практике довольно успешно «дозревают» ооциты, находящиеся на стадии профазы первого мейоза – MI. Однако частота наступления беременности из «дозревших» и оплодотворенных ооцитов оказалась значительно ниже, чем в классической ситуации получения зрелых ооцитов [8]. Специалисты не без основания полагают, что причиной этого является не качество извлеченного незрелого ооцита, а условия культивирования *in vitro*, неспособные преодолеть асинхронное созревание ядра ооцита и интрацитоплазматических структур. Но эта проблема представляется решаемой путем модификации и совершенствования сред культивирования ооцита [8].

В этой связи в последнее время значительно вырос интерес к проблеме культивирования *in vitro* незрелых ооцитов, определения их способности к оплодотворению и выходу бластоцист. Определяются методики получения незрелых ооцитов, т.е. с минимальной стимуляцией или без таковой, и проводится оптимизация сред для дозревания [5].

Развитие направления сохранения репродуктивного материала онкологических больных способствовало получению незрелых ооцитов из ткани удаленного яичника [9]. Более того, предпринимаются попытки культивирования не только незрелых ооцитов на стадии профазы первого мейоза, но и на стадии герминального везикула [6].

В целом дозревание незрелых ооцитов может быть перспективным для клинической практики направлением.

Пренатальный фолликулогенез

Достижения фундаментальной эмбриологии и биологии развития позволяют сместить фокус исследований с последних 10 дней развития фолликула на процессы, происходящие до гонадотропин-зависимой фазы, и сам механизм селекции примордиальных фолликулов.

Сам по себе пренатальный фолликулогенез является загадкой. Так, к 26-й неделе развития плода в яичниках можно наблюдать от 6 до 7 млн примордиальных и антральных фолликулов. На момент рождения это число катастрофически снижается до 400 000 фолликулов. Далее до конца не изученные внутриовариальные механизмы активируют рост небольшого количества спящих первичных фолликулов, большая часть из которых уйдет впоследствии в атрезию; примерно к 50 годам у женщин остается около 1000 фолликулов [10].

Почему природа так жестко ограничила репродуктивный период женщины и можно ли это изменить? Не исключено, что репродуктивный запас вполне достаточен для поддержания человеческого вида, ведь природа предполагала, что женщина, достигнув половой зрелости, начнет рожать детей, что и было раньше, но не сейчас.

Можно ли пополнить запас яйцеклеток?

Пул примордиальных фолликулов считается единственным источником ооцитов для оплодотворения [11], хотя эта теория подвергалась сомнению в течение последнего десятилетия [12]. Группа Tilly J.L. была первой, сообщившей об обнаружении стволовых клеток в яичниках взрослых мышей [13]. Сообщалось об обнаружении клеток, активно экспрессирующих MVH (mouse vasa homologue) и BrdU (маркер пролиферации 5'-бромдезоксиуридин), в поверхностном эпителии яичников мыши (OSE). Позднее, с помощью проточной цитометрии этими же учеными в яичниках обнаружен VSELs (Very Small Embryonic-Like Stem Cells), фактор, относящийся к разряду плюрипотентных стволовых клеток и, предположительно, способный дать начало закладке OSC, специфичных предшественников ооцитов [13]. Позже группа Virant-Klun et al. [14] впервые сообщила о плюрипотентных стволовых клетках в организме человека. Эти стволовые клетки были очень малы по размеру (3–5 мкм), и VSELs, которые экспрессировали плюрипотентные маркеры на культуре, приводили к дифференцировке этих стволовых клеток в ооцитоподобные структуры размером >90 мкм с четко определенной прозрачной зоной. В то же время было показано, что ооцитоподобные структуры, полученные путем дифференцировки клеток, находящихся в OCE, способны подвергаться оплодотворению и кортикальной реакции при инкубации со спермой. Было показано, что VSELs существуют в большом количестве в ткани яичников, собранной у женщин с пограничным раком и серозной карциномой яичников, что указывает на их потенциальную причастность к раку яичников [15]. Эти выводы были подтверждены другой группой ученых [16].

Многие ученые не поддерживают точку зрения о возможности пополнения пула фолликулов за счет стволовых клеток [16]. Так, недавние исследования Zhang et al. поддерживают традиционное мнение о том, что в послеродовой жизни у мышей и людей не происходит обновления фолликулов. Как только первичный пул фолликулов сформирован, у примордиальных фолликулов есть три варианта развития судьбы – поддерживать состояние покоя в качестве примордиальных фолликулов, быть активированными и вступить в фазу роста или подвергнуться атрезии [16]. Баланс между периодами покоя, активации и гибели примордиальных фолликулов считается решающим фактором в определении продолжительности репродуктивной жизни женщины.

Сигнальные пути и их значение во внутрияичниковом рекрутировании фолликулов и развитии ооцита

Для развития ооцита в фолликулярной структуре необходима непрерывная двусторонняя связь с клетками кумулюса, которые его окружают, а также с другими соматическими клетками, включенными в фолликул, такими как клетки теки и гранулезы. Эта связь обеспечивается преимущественно с помощью щелевых контактов (для молекул с малой молекулярной массой) и эндоцитоза, опосредованного рецепторами (для молекул с более крупной молекулярной массой). Указанное взаимодействие имеет важное значение для ядерного и цитоплазматического созревания.

PI3K сигнальный путь

Активация примордиальных фолликулов является первым этапом в развитии фолликулов и ключевым фактором, определяющим репродуктивную способность женщин. Существуют ограниченные сведения о сигнальных путях и молекулах, которые участвуют в этом процессе, и в основном данные получены в исследованиях на животных. Для большинства факторов регуляторная роль в рекрутировании примордиальных фолликулов была первоначально установлена с использованием нокаутных генов на грызунах. У людей процессы, аналогичные исследованиям на грызунах и демонстрирующие истощение резерва яичников за счет ускоренной активации примордиальных фолликулов, часто наблюдаются в случаях преждевременной недостаточности яичников. Текущая гипотеза об активации примордиальных фолликулов у мышей гласит, что белок-мишень рапамицина 1 млекопитающих (mTORC1) активируется в уплощенных клетках гранулезы примордиальных фолликулов, а затем Kit-лиганд, продуцируемый активированными клетками гранулезы, в свою очередь, активирует ооцит через фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) [17]. Однако до конца механизм активации примордиальных фолликулов остается неясным.

PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь) – это один из универсальных сигнальных путей,

характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за рост, пролиферацию клеток, метаболизм, препятствует апоптозу, обладает тканеспецифической функцией. В яичниках млекопитающих путь PI3K/AKT/mTOR необходим для регуляции активации первичных фолликулов.

По своим структурным характеристикам и субстратной специфичности PI3K подразделяется на три класса (I, II и III) [18]. В свою очередь, PI3K класса I также делятся на два подсемейства: класс IA и класс IB. PI3K класса IA являются наиболее хорошо изученными и представляют собой липиды киназы, состоящей из регуляторной субъединицы p85 и каталитической субъединицы p110. Они фосфорилируют группу 3D на инозитоловом кольце фосфатидилинозитола-3,4,5-трифосфата [19]. Каталитическая субъединица p110 может преобразовывать PIP2 в PIP3 [15].

PIP3 связывает как фосфатидилинозитол-зависимую киназу 1 (PDK1), так и протеин-серин-треониновую киназу Akt на клеточной мембране, где PDK1 фосфорилирует и активирует Akt [20]. Akt впоследствии фосфорилирует ряд субстратов, включая ингибитор клеточного цикла p27 (также известный как p27KIP1), киназу гликогенсинтазы 3, комплекс туберозного склероза 2 (TSC2) и семейства факторов транскрипции forkhead box (FOXO) [21–24]. Таким образом, сигнальная сеть PI3K важна для пролиферации клеток, их развития и выживания [25]. Одним из немногих известных негативных регуляторов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути является фосфатаза с двойной субстратной специфичностью (PTEN), обнаруженная в клетках гранулезы первичных фолликулов человека на уровне экспрессии белка и генов. Как негативный регулятор функции PI3K, PTEN возвращает PIP3 обратно в PIP2 и тем самым подавляет передачу сигналов PI3K [26].

FOXO3, член семейства транскрипционных факторов Forkhead, служащий субстратом Akt, также вовлечен в регуляцию сигнальных путей PI3K/PTEN. В моделях на яичниках мышей показано, что FOXO3 импортируется в ядро во время формирования первичного фолликула, а затем экспортируется в цитоплазму при активации. В случае повышенной экспрессии FOXO3 у женщин формируется преждевременная недостаточность яичников. Необходимо отметить, что экспрессия FOXO3 в яичниках женщины в значительной степени отличается от описанной у мышей, у которых FOXO3 в основном экспрессируется в ядре всех примордиальных ооцитов, и его транслокация в цитоплазму совпадает с активацией и ростом фолликулов [27, 28]. В отличие от того, что наблюдается у мышей и других мышевидных грызунов, примордиальные фолликулы во взрослом яичнике млекопитающих, не являющихся грызунами, включая приматов, не являющихся людьми, не экспрессируют FOXO3 [29]. Исследования показали, что экспрессия FOXO3, в зависимости от возраста, варьировалась от очень низкой на стадии зародыша до более высокой в яичниках в пубертатном и старшем возрасте. В любом случае очевидное увеличение числа ооцитов, экспрессирующих FOXO3, в примордиальных фолликулах следует рассматривать осторожно, и в дальнейшем требуется провести углубленный анализ.

Предполагается, что PTEN и FOXO3, как часть пути PI3K/AKT, по-видимому, не играют существенной роли в формировании пула, активации и росте фолликулов в течение эмбрионального периода человека. Известно, что в младенческом и подростковом возрасте определяются примордиальные фолликулы, экспрессирующие FOXO3. Однако большинство фолликулов, которые начинают расти на этой стадии развития, будут подвергаться процессу атрезии через апоптоз [24], чему может способствовать экспрессия FOXO3, а также экспрессия PTEN в клетках гранулезы антральных фолликулов [25]. Было показано, что FOXO3 активирует апоптоз за счет усиления регуляции белков, содержащих только BH3, или за счет внешних апоптотических факторов, таких как FASL и TRIAL [30].

Таким образом, экспрессия ядерного FOXO3 в примордиальном фолликуле может указывать на неизбежность их апоптоза или, в качестве альтернативы, на предотвращение активации и дальнейшего развития, как это наблюдается у мышей. Результаты ограниченных исследований, основанных на наблюдательном описании и небольшом количестве образцов, не позволяют дифференцировать эти возможности. Однако низкая распространенность цитоплазматического FOXO3 может указывать на роль в предотвращении активации, а не в участии в апоптозе. Более того, яичник человека, по сравнению с млекопитающими, демонстрирует самый высокий показатель элиминации внутриутробных половых клеток путем апоптоза. При этом к половому созреванию остается примерно лишь 5% заложенного во время внутриутробной жизни [31]. Данный феномен позволяет предположить, что экспрессия ядерного FOXO3 сохраняет определенный пул фолликулов от активации и, следовательно, фертильность во взрослой репродуктивной жизни является ограниченной временным фактором. В то же время наличие в яичниках «спящих» примордиальных фолликулов открывает определенные горизонты их использования, если представленное предположение верно.

В яичниках ключевой киназой в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR является AKT, которая экспрессируется как в ооцитах, так и в клетках гранулезы фолликулов человека. AKT имеет широкий спектр субстратов, играющих как прямую, так и косвенную роль в активации фолликулов.

Система IGF

В синергизме с гонадотропинами рассматривают систему IGF, которая может участвовать в процессах сохранения и выживания яйцеклеток. Система IGF, которая состоит из инсулина и инсулиноподобных факторов роста 1 (IGF-1) и 2 (IGF-2), участвует в росте, пролиферации и выживании клеток [31]. IGF, в частности IGF-1, могут синергически взаимодействовать с гонадотропинами для стимуляции фолликулярного стероидогенеза [32]. IGF-1 как самостоятельно, так и с ФСГ может увеличивать фосфорилирование AKT в клетках гранулезы [33].

Ras/ERK/MEK сигнальный путь

Ряд экспериментальных исследований показал, что параллельно с сигнальным путем PI3K/AKT/mTORC1

активируется Ras/ERK/MEK путь. Дефекты в пути Ras/RAF/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) играют роль в росте и пролиферации клеток через активацию пути ERK. MAPK (митоген протеинкиназы) экспрессируется в нескольких тканях млекопитающих и играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, реакции на стресс и иммунных реакций [34–37]. Активность MAPK3/1 изучалась у самок мышей в течение многих лет, и нарушение активности MAPK3/1 в клетках гранулезы яичников мыши показало, что эти киназы необходимы для возобновления процессов мейоза, овуляции и лютеинизации ооцитов, индуцированных ЛГ [36]. Исследования на яичниках крыс показали, что лечение PD98059 (inhibitor of the activation of mitogen-activated protein kinase) ингибитором MAPK значительно подавляет активацию первичных фолликулов [38]. Недавнее исследование продемонстрировало, что ингибирование передачи сигналов MAPK3/1 в яичниках мыши с помощью ингибитора MAPK3/1 U0126 (highly selective inhibitor of both MEK1 and MEK2) уменьшает количество растущих фолликулов, уровни фосфорилирования Tsc2 (Tuberous Sclerosis Complex 2), S6K1(Ribosomal protein) и rpS6 (Ribosomal Protein) и экспрессию KITL (KIT-ligand), что указывает на то, что передача сигналов MAPK3/1 участвует в активации первичных фолликулов посредством передачи сигналов mTORC1–KITL в клетках гранулезы. Кроме того, U0126 снижает уровни фосфорилирования Akt, что позволяет предположить, что сигнализация MAPK3/1 регулирует активацию первичных фолликулов через сигнал PI3K в ооцитах [39]. Следовательно, активность MAPK3/1 играет важную роль в активации первичных фолликулов через сигнальный путь mTORC1-KITL в клетках до гранулезы и через сигнализацию KIT-PI3K в ооцитах [31]. В свою очередь, пути AKT и MAPK3 участвуют в опосредовании эффектов гонадотропинов и IGF на пролиферацию фолликулярных клеток и развитие фолликулов [40], а IGF-1 может способствовать росту первичных фолликулов через сигнальный путь PI3K/AKT [41].

Группа белков TGFβ

Семейство трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) представляет собой большую группу структурно родственных клеточных регуляторных белков, названо в честь своего первого члена, TGF-β1. TGF-β регулирует множество биологических процессов у млекопитающих, влияя на пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [41, 42]. TGF-β связывается с рецепторами серин/треонин-протеинкиназы типов I и II на поверхности клетки с образованием комплекса, который активирует сигнальный путь Smad посредством фосфорилирования белков Smad. Фосфорилированные белки Smad затем связываются с общим Smad4 и перемещаются из цитоплазмы в ядро, где они регулируют транскрипцию гена-мишени [44–46].

Некоторые исследования показали, что IGF-1 пересекается с компонентами сигнального пути TGF-β на нескольких уровнях в клеточных линиях [47], хотя необходимы дальнейшие исследования для изучения взаимосвязи между этими двумя основными сигнальными путями в яичниках. Было выявлено, что TGF-β1 участвует в поддержании первичных фолликулов у мышей [48]. В культуре яичников мыши *in vitro* с TGF-β1 значительно ингибируется активация первичных фолликулов, TGF-β1 индуцирует апоптоз ооцитов и подавляет пролиферацию соматических клеток посредством регуляции сигнального пути TSC/mTORC1.

Таким образом, несмотря на скудные и далеко не однозначные сведения, полученные в основном на животных, определяются наиболее вероятные пути исследований. Это путь PI3K/AKT и связанные с ним части PTEN и FOXO3, при участии системы IGF, которая состоит из инсулина, IGF-1 и IGF-2. Объектом для изучения являются белки семейства TGF-β, MAPK, которые, вероятно, взаимодействуют с основными сигнальными путями. Скорее всего, не только эти системы задействованы в обеспечении сложных процессов внутрияичникового фолликулогенеза, поэтому перспективным направлением исследований является поиск основных, наиболее значимых звеньев в этой цепочке.

Клинические работы, основанные на воздействии на внутрияичниковые сигнальные пути

Клинические работы, базирующиеся на указанной гипотезе, далеко неоднозначны и пока не поддержаны мировым сообществом. Так, в исследовании K. Kawamura у женщин с преждевременной недостаточностью яичников проводили активацию примордиальных фолликулов за счет стимулирования AKT путем ингибирования PTEN в кортикальных фрагментах яичников *in vitro* с последующим выполнением ретрансплантации овариальной ткани. Исследователи зафиксировали случаи живорождения после данной процедуры [49]. В свою очередь, было продемонстрировано, что использование ингибирования PTEN для инициации активации примордиальных фолликулов влияет на выживаемость фолликулов, в то время как на животных моделях, наоборот, наблюдалось прекращение репарации ДНК, приводящее к атрезии фолликулов. Таким образом, этот метод требует дальнейшего изучения для использования в клинической практике.

Также были проведены исследования на человеческих фолликулах, обработанных в условиях *in vitro* ингибитором mTORC1, которые продемонстрировали частичное снижение количества растущих фолликулов и последующее снижение экспрессии мРНК TSC1 (*Tuberous sclerosis 1*), что подтверждает роль этого каскада в активации первичных фолликулов.

Несмотря на экспериментальные доказательства того, что сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR широко задействованы как в активации первичных фолликулов, так и в поддержании покоя, фундаментальное понимание этих процессов все еще очень ограничено, особенно у человека.

«Защита яичников» от повреждающего воздействия химиопрепаратов

Потеря или резкое снижение функции яичников, вызванное химиотерапией у женщин, больных раком, заставляет решать проблему защиты яичников, что тесно связано с исследованиями внутрияичникового фолликулогенеза и рекрутинга фолликулов. В исследовании K.N. Goldman провели ингибирование mTORC1 с помощью низкомолекулярных ингибиторов [50]. В качестве модели использовали яичники мышей, которые подвергли воздействию циклофосфамидом, и одновременно провели ингибирование комплекса mTOR-mTORC1 клинически одобренным препаратом эверолимус (RAD001) или mTORC1/2 – экспериментальным препаратом INK128 (potent and selective TORC1/2 inhibitor). Результаты показали, что ингибирование mTOR сохраняет резерв яичников, количество примордиальных фолликулов, уровни антимюллерова гормона в сыворотке и фертильность. Животные, получавшие химиотерапию, имели значительно меньше потомков по сравнению со здоровыми животными, тогда как совместное с химиопрепаратами назначение ингибиторов mTOR (the mechanistic target of rapamycin) сохраняло нормальную фертильность.

Также в контексте изучения механизмов формирования «ооцитарного» фактора бесплодия и разработки эффективных способов его преодоления чрезвычайно интересным представляется изучение динамики экспрессии генов и транскрипционной характеристики ооцитов на разных этапах фолликулогенеза. Так, в недавнем исследовании показано, что, по аналогии с морфологической классификацией, при транскриптомном анализе обнаруживается 5 различных субпопуляций фолликулов [51]. Профили транскриптома ооцитов отражают физиологический статус созревания, а не индивидуальный генетический фон.

Заключение

Представленные исследования демонстрируют интерес ученых к изучению сложных вопросов внутрияичникового фолликулогенеза, роли сигнальных путей в этом процессе, затрагивают вопросы молекулярно-генетического участия и транскриптомного анализа. Пока мало знаний для формирования целостного понимания происходящих процессов, но ясно одно: без накопления этих знаний и проведения фундаментальных исследований не произойдет дальнейшего развития репродуктивной медицины и решения вопросов патологии репродукции, тех ситуаций, которые сейчас мы не можем объяснить, а следовательно, эффективно лечить.

Литература/References

1. *Kwintkiewicz J., Giudice L.C.* The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function. Semin. Reprod. Med. 2009; 27(1): 43-51. https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1108009.
2. *Macklon N.S., Fauser B.C.* Aspects of ovarian follicle development throughout life. Horm. Res. 1999; 52(4): 161-70. https://dx.doi.org/10.1159/000023456.
3. *Назаренко Т.А., Мартиросян Я.О., Берлякова А.М., Джанашвили Л.Г., Иванец Т.Ю., Сухова Ю.В.* Опыт стимуляции яичников в режиме «random-start» протоколом для сохранения репродуктивного материала онкологических больных. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 52-8. [Nazarenko T.A., Martirosyan Ya.O., Berlyakova A.M., Dzhanashvili L.G., Ivanets T.Yu., Sukhova Yu.V. Experience in random-start ovarian stimulation for preserving reproductive material of cancer patients. Obstetrics and Gynecology. 2020; 4: 52-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.52-5.
4. *Jin B., Niu Z., Xu B., Chen Q., Zhang A.* Comparison of clinical outcomes among dual ovarian stimulation, mild stimulation and luteal phase stimulation protocols in women with poor ovarian response. Gynecol. Endocrinol. 2018; 34(8): 694-7. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1435636.
5. *Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A.* Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. Biol. Reprod. 2003; 69(3): 1023-31. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.103.017772.
6. *Günther O.J., Gastal E.L., Gastal M.O., Bergfelt D.R., Baerwald A.R., Pierson R.A.* Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. Biol. Reprod. 2004; 71(4): 1195-201. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1435636.
7. *Edwards R.G.* Maturation in vitro of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. Nature. 1965; 208(5008): 349-51. https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(65)92903-x.
8. *Abir R., Ben-Aharon I., Garor R., Yaniv I., Ash S., Stemmer S.M.* et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. Hum. Reprod. 2016; 31(4): 750-62. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew007.
9. *Woodruff T.K., Snyder K.A.* Oncofertility: fertility preservation for cancer survivors. New York: Springer; 2007. 263p.
10. *Macklon N.S., Fauser B.C.* Aspects of ovarian follicle development throughout life. Horm. Res. 1999; 52(4): 161-70. https://dx.doi.org/10.1159/000023456.
11. *Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A.* Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Hum. Reprod. 2012; 18(1): 73-91. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr039.
12. *Adhikari D., Liu K.* Molecular mechanisms underlying the activation of mammalian primordial follicles. Endocr. Rev. 2009; 30(5): 438-64. https://dx.doi.org/10.1210/er.2008-0048.
13. *Johnson J., Canning J., Kaneko T., Pru J.K., Tilly J.L.* Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. Nature. 2004; 428(6979): 145-50. https://dx.doi.org/10.1038/nature02316.
14. *Virant-Klun I., Stimpfel M., Skutella T.* Ovarian pluripotent/multipotent stem cells and in vitro oogenesis in mammals. Histol. Histopathol. 2011; 26(8): 1071-82. https://dx.doi.org/10.14670/hh-26.1071.
15. *Petruzelli N., Daly M.B., Pal T.* BRCA1- and BRCA2-Associated hereditary breast and ovarian cancer. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. 1998 Sep 4 [updated 2016 Dec 15].
16. *Zheng W., Nagaraju G., Liu Z., Liu K.* Functional roles of the phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) signaling in the mammalian ovary. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 356(1-2): 24-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.027.
17. *Zhang H., Risal S., Gorre N., Busayavalasa K., Li X., Shen Y.* et al. Somatic cells initiate primordial follicle activation and govern the development of dormant oocytes in mice. Curr. Biol. 2014; 24(21): 2501-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.09.023.
18. *Liu P., Cheng H., Roberts T.M., Zhao J.J.* Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. Nat. Rev. Drug Discov. 2009; 8(8): 627-44. https://dx.doi.org/10.1038/nrd2926.

19. *Cully M., You H., Levine A.J., Mak T.W.* Beyond PTEN mutations: The PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. Nat. Rev. Cancer. 2006; 6(3): 184-92. https://dx.doi.org/10.1038/nrc1819.
20. *Mora A., Komander D., van Aalten D.M., Alessi D.R.* PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. Semin. Cell Dev. Biol. 2004; 15(2): 161-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2003.12.022.
21. *Manning B.D., Cantley L.C.* AKT/PKB signaling: navigating downstream. Cell. 2007; 129(7): 1261-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.009.
22. *Viglietto G., Motti M.L., Bruni P., Melillo R.M., D'Alessio A., Califano D.* et al. Cytoplasmic relocalization and inhibition of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) by PKB/Akt-mediated phosphorylation in breast cancer. Nat. Med. 2002; 8(10): 1136-44. https://dx.doi.org/10.1038/nm762.
23. *Liang J., Zubovitz J., Petrocelli T., Kotchetkov R., Connor M.K., Han K.* et al. PKB/Akt phosphorylates p27, impairs nuclear import of p27 and opposes p27-mediated G1 arrest. Nat. Med. 2002; 8(10): 1153-60. https://dx.doi.org/10.1186/2bcr596.
24. *Shin I., Yakes F.M., Rojo F., Shin N.Y., Bakin A.V., Baselga J., Arteaga C.L.* PKB/Akt mediates cell-cycle progression by phosphorylation of p27(Kip1) at threonine 157 and modulation of its cellular localization. Nat. Med. 2002; 8(10): 1145-52. https://dx.doi.org/10.1038/nm759.
25. *Meng Q., Xia C., Fang J., Rojanasakul Y., Jiang B.H.* Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway. Cell. Signal. 2006; 18(12): 2262-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2006.05.019.
26. *Robertson G.P.* Functional and therapeutic significance of Akt deregulation in malignant melanoma. Cancer Metastasis Rev. 2005; 24(2): 273-85. https://dx.doi.org/10.1007/s10555-005-1577-9.
27. *Hosaka T., Biggs W.H., Tieu D., Boyer A.D., Varki N.M., Cavenee W.K., Arden K.C.* Disruption of forkhead transcription factor (FOXO) family members in mice reveals their functional diversification. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101(9): 2975-80. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0400093101.
28. *Castrillon D.H., Miao L., Kollipara R., Horner J.W., DePinho R.A.* Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a. Science. 2003; 301(5630): 215-8. https://dx.doi.org/10.1126/science.1086336.
29. *Myatt S.S., Brosens J.J., Lam E.W.* Sense and sensitivity: FOXO and ROS in cancer development and treatment. Antioxid. Redox Signal. 2011; 14(4): 675-87. https://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3383.
30. *Annunziata M., Granata R., Ghigo E.* The IGF system. Acta Diabetol. 2011; 48(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00592-010-0227-z.
31. *Zhao Y., Zhang Y., Li J., Zheng N., Xu X., Yang J.* et al. MAPK3/1 participates in the activation of primordial follicles through mTORC1-KITL signaling. J. Cell. Physiol. 2018; 233(1): 226-37. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.25868.
32. *Kwintkiewicz J., Giudice L.C.* The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function. Semin. Reprod. Med. 2009; 27: 43-51. https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1108009.
33. *Zhou P., Baumgarten S.C., Wu Y.G., Bennett J., Winston N., Hirshfeld-Cytron J., Stocco C.* IGF-I signaling is essential for FSH stimulation of AKT and steroidogenic genes in granulosa cells. Mol. Endocrinol. 2013; 27(3): 511-23. https://dx.doi.org/10.1210/me.2012-1307.
34. *Cargnello M., Roux P.P.* Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2011; 75: 50-83. https://dx.doi.org/10.1128/mmbr.00031-10.
35. *Boutros T., Chevet E., Metrakos P.* Mitogen-activated protein (MAP) kinase/MAP kinase phosphatase regulation: roles in cell growth, death, and cancer. Pharmacol. Rev. 2008; 60(3): 261-310. http://dx.doi.org/10.1124/pr.107.00106.
36. *Liu Y., Shepherd E.G., Nelin L.D.* MAPK phosphatases–regulating the immune response. Nat. Rev. Immunol. 2007; 7(3): 202-12. https://dx.doi.org/10.1038/nri2035.
37. *Fan H.Y., Liu Z., Shimada M., Sterneck E., Johnson P.F., Hedrick S.M., Richards J.S.* MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. Science. 2009; 324(5929): 938-41. https://dx.doi.org/10.1126/science.1171396.
38. *Du X.Y., Huang J., Xu L.Q., Tang D.F., Wu L., Zhang L.X.* et al. The proto-oncogene c-src is involved in primordial follicle activation through the PI3K, PKC and MAPK signaling pathways. Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 10: 58. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-58.
39. *Li-Ping Z., Da-Lei Z., Jian H., Liang-Quan X., Ai-Xia X., Xiao-Yu D.* et al. Proto-oncogene c-erbB2 initiates rat primordial follicle growth via PKC and MAPK pathways. Reprod. Biol. Endocrinol. 2010; 8: 66. https://dx.doi.org/10.1186%2F1477-7827-10-58.
40. *Ryan K.E., Glister C., Lonergan P., Martin F., Knight P.G., Evans A.C.* Functional significance of the signal transduction pathways Akt and Erk in ovarian follicles: In vitro and in vivo studies in cattle and sheep. J. Ovarian Res. 2008; 1(1): 2. https://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-1-2.
41. *Bezerra M.E.S., Barberino R.S., Menezes V.G., Gouveia B.B., Macedo T.J.S., Santos J.M.S.* et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) promotes primordial follicle growth and reduces DNA fragmentation through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signalling pathway. Reprod. Fertil. Dev. 2018; 30(11): 1503-13. https://dx.doi.org/10.1071/rd17332.
42. *Godkin J.* Transforming growth factor beta and the endometrium. Rev. Reprod. 1998; 3(1): 1-6. https://dx.doi.org/10.1530/ror.0.0030001.
43. *Shull M.M., Doetschman T.* Transforming growth factor-beta1 in reproduction and development. Mol. Reprod. Dev. 1994; 39(2): 239-46. https://dx.doi.org/10.1002/mrd.1080390218.
44. *Heldin C.H., Miyazono K., ten Dijke P.* TGF-β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. Nature. 1997; 390(6659): 465-71. https://dx.doi.org/10.1038/37284.
45. *Drummond A.E.* TGFbeta signalling in the development of ovarian function. Cell Tissue Res. 2005; 322(1): 107-15. https://dx.doi.org/10.1007/s00441-005-1153-1.
46. *Kaivo-oja N., Jeffery L.A., Ritvos O., Mottershead D.G.* Smad signalling in the ovary. Reprod. Biol. Endocrinol. 2006; 4, 21. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-4-21.
47. *Danielpour D., Song K.* Cross-talk between IGF-I and TGF-beta signaling pathways. Cytokine Growth Factor Rev. 2006; 17(1-2): 59-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.09.007.
48. *Wang Z.P., Mu X.Y., Guo M., Wang Y.J., Teng Z., Mao G.P.* et al. Transforming growth factor-beta signaling participates in the maintenance of the primordial follicle pool in the mouse ovary. J. Biol. Chem. 2014; 289(12): 8299-311. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M113.532952.
49. *Vo K.C.T., Kawamura K.* In vitro activation early follicles: from the basic science to the clinical perspectives. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(7): 3785. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22073785.
50. *Goldman K.N., Chenette D., Arju R., Duncan F.E., Keefe D.L., Grifo J.A., Schneider R.J.* mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. Proc. Natl. Acsd. Sci. USA. 2017; 114(12): 3186-91. https:/dx.doi.org/10.1073/pnas.1617233114.
51. *Chronowska E.* High-throughput analysis of ovarian granulosa cell transcriptome. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 213570. https://dx.doi.org/10.1155/2014/213570.

Поступила 30.09.2021
Принята в печать 14.12.2021
Received 30.09.2021
Accepted 14.12.2021

Сведения об авторах:
Соколова Юлия Владимировна, эмбриолог, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-41, julietsok@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Мартиросян Яна Ованнесовна, н.н.с., НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-41, marti-yana@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9304-4410, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назаренко Татьяна Алексеевна, профессор, д.м.н., директор института репродуктивной медицины, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-41, t.nazarenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5823-1667, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бирюкова Альмина Михайловна, к.м.н., заведующая по клинической работе НОЦ ВРТ с клиническим подразделением им. Ф. Паульсена, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, alma21@list.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хубаева Диана Гурамиевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), +7(495)622-98-20, khubaeva.d@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Краснова Валерия Георгиевна, ординатор, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-41, lkrasnova27@mail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Julia V. Sokolova, embryologist, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-13-41, julietsok@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Yana O. Martirosyan, Junior Researcher of the Scientific and Educational Center for ART with the Clinical Division named after F. Paulsen, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(925)124-99-99, marti-yana@index.ru, https://orcid.org/0000-0002-9304-4410, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Tatiana A. Nazarenko, MD, PhD, Head of the Institute of Reproductive Technologies, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(915)322-08-79, t.nazarenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5823-1667, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Almina M. Birukova, MD, PhD, Head on Clinical Work of the Scientific and Educational Center for ART with the Clinical Division named after F. Paulsen, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, alma21@list.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Diana G. Khubaeva, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)622-98-20, khubaeva.d@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Valeria G. Krasnova, student of the Scientific and Educational Center for ART with the Clinical Division named after F. Paulsen, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(925)124-99-99, lkrasnova27@mail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Е.П. ХАЩЕНКО[1], А.С. СИВИРИНОВА[2], Е.В. УВАРОВА[1,3]

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В РАННЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

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

Общепринято, что приоритет в выборе лечения принадлежит медикаментозной терапии, поскольку адекватно и своевременно подобранная схема может предотвратить необходимость операции. На сегодняшний день не существует универсального подхода к консервативному лечению эндометриоза. Однако учитывая, что лекарственные препараты контролируют, но не излечивают заболевание, может потребоваться длительный период фармакологического лечения вплоть до наступления беременности или, иногда, до физиологической менопаузы. В настоящем обзоре представлены современное состояние проблемы консервативного лечения эндометриоза и имеющиеся клинические рекомендации по данной тематике, в том числе при лечении пациенток раннего репродуктивного возраста. В обзоре суммирована имеющаяся на сегодняшний день информация по подходам к терапии эндометриоза. Обсуждены группы препаратов, показывающих наиболее высокую эффективность в терапии эндометриоза и дисменореи, ассоциированной с эндометриозом (гестагены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), а также перспективные препараты, находящиеся на этапе клинических исследований (селективные модуляторы активности прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, метформин, статины, каберголин и др.). Особое внимание уделено механизмам реализации антиэндометриоидных эффектов гестагенов, связанных не только с индукцией децидуализации эндометрия, но и с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, снижением транскрипции нейро- и ангиогенных факторов, подавлением пролиферативной активности очагов и трофики к очагам за счет ингибирования роста сосудов и нервов.

Заключение: *Имеющиеся схемы терапии эндометриоза сочетают симптоматическое и патогенетическое воздействие, обуславливающее эффективность, профиль безопасности и обоснованность длительного применения, начиная с постановки диагноза в раннем репродуктивном возрасте.*

Ключевые слова: *эндометриоз, девочки-подростки, гормональная терапия, гестагены, диеногест, дидрогестерон, комбинированные оральные контрацептивы, восстановительное лечение.*

Вклад авторов: Хащенко Е.П., Сивиринова А.С. (равный вклад авторов) – концепция работы, поиск литературных источников, написание и редактирование текста; Уварова Е.В. – финальное редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект «Аффективные состояния у пациенток подросткового и раннего репродуктивного возраста с хронической тазовой болью на фоне гинекологических заболеваний» № 19-013-00397, государственного задания МЗ «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонифицированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-А21.

Для цитирования: Хащенко Е.П., Сивиринова А.С., Уварова Е.В. Современные принципы консервативного лечения эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 31-41
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.31-41

E.P. KHASHCHENKO[1], A.S. SIVIRINOVA[2], E.V. UVAROVA[1,3]

MODERN PRINCIPLES OF MEDICAL TREATMENT FOR ENDOMETRIOSIS AT AN EARLY REPRODUCTIVE AGE

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

It is generally accepted that the priority in the choice of treatment belongs to drug therapy, since an adequately and timely selected regimen can prevent the need for surgery. To date, there is no universal approach to

medical treatment for endometriosis. However, given that drugs control, but do not cure the disease, long-term pharmacological treatment may be required until pregnancy or, sometimes, physiological menopause occurs. This review presents the current state of the problem of medical treatment for endometriosis and the available clinical guidelines on this topic, including in the treatment of early reproductive-aged patients. It summarizes currently available information on approaches to treating endometriosis. The review discusses the drug groups that show the highest efficacy in treating endometriosis and dysmenorrhea associated with endometriosis (gestagens, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists), as well as the promising drugs that go through clinical trials (selective progesterone and estrogen receptor modulators, metformin, statins, cabergoline, etc.). Particular attention is paid to the mechanisms of anti-endometrioid action of gestagens, which is associated not only with the induction of endometrial decidualization, but also with anti-inflammatory and immunomodulatory effects, the decrease in the transcription of neuro- and angiogenic factors, and the suppression of the proliferative activity of foci and trophism to the latter, by inhibiting the growth of blood vessels and nerves.

Conclusion: *The available treatment regimens for endometriosis combine symptomatic and pathogenic effects that determine the long-term efficacy, safety profile, and rationale, starting from the diagnosis at an early reproductive age.*

Keywords: *endometriosis, adolescent females, hormonal therapy, gestagens, dienogest, dydrogesterone, combined oral contraceptives, medical rehabilitation.*

Authors' contributions: Khashchenko E.P., Sivirinova A.S. (the authors' equal contribution) – concept of the investigation, search for literature sources, writing and editing the text; Uvarova E.V. – final editing of the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been sponsored by the Russian Foundation for Basic Research, Project No. 19-013-00397 "Affective states in adolescent and early reproductive-aged female patients with chronic pelvic pain in the presence of gynecological diseases", the Ministry of Health state assignment 18-A21 "The role of energy metabolism and immune defense disorders in the development of various types of endometriosis and in that of personalized therapy and prognosis of its efficiency in the early reproductive period (from menarche to age 18 years)".

For citation: Khashchenko E.P., Sivirinova A.S., Uvarova E.V. Modern principles of medical treatment for endometriosis at an early reproductive age. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.

По данным разных авторов, эндометриоз встречается у 10–16% женщин раннего репродуктивного возраста, проявляется хронической тазовой болью, дисменореей и бесплодием в дальнейшем [1]. Точная распространенность эндометриоза у подростков неизвестна, но как минимум у 2/3 девочек с хронической тазовой болью, сохраняющейся на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или комбинированных оральных контрацептивов (КОК), при диагностической лапароскопии выявлен эндометриоз в малом тазу [1]. В настоящее время наблюдается омоложение тяжелых форм распространенного эндометриоза, значимо снижающего качество жизни пациенток, требующих зачастую повторных серьезных оперативных вмешательств, в том числе в раннем репродуктивном возрасте. Несмотря на распространенность этого заболевания, алгоритм лечения на сегодняшний день не до конца разработан, что делает вопрос поиска адекватной терапии особенно актуальным.

Несмотря на отсутствие единого мнения по вопросу лечения эндометриоза, медицинское сообщество сходится в следующих положениях: терапия должна быть подобрана индивидуально с учетом особенностей течения заболевания, тяжести симптомов, потребности в контрацепции [2]. Принципы медикаментозного лечения эндометриоза универсальны для всех пациенток в репродуктивном возрасте, в том числе в раннем репродуктивном периоде, к которому относятся подростки после менархе, согласно классификации STRAW+10 [3]. Нет единого мнения относительно длительности и подходов к терапии эндометриоза с подросткового возраста. При этом терапия имеющимися на сегодняшний день медикаментозными средствами направлена на подавление пролиферации и атрофию эндометриальной ткани, в лечении применяется «пошаговый» подход.

Подходы к терапии эндометриоза и группы лекарственных средств

На сегодняшний день нет достаточных результатов возможности этиотропной терапии эндометриоза; в качестве симптоматической выступают НПВП и КОК, в качестве патогенетической – средства на основе прогестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), ингибиторы ароматазы, синтетические андрогены, модуляторы активности прогестероновых (SPRM) и эстрогеновых рецепторов (SERM) [2] (рис. 1). Также рассматривается возможность применения в качестве патогенетической терапии высокоселективных противовоспалительных средств, воздействующих на цитокин-зависимые процессы в развитии эндометриоидных очагов, и ряда других лекарственных веществ.

Клинические рекомендации разных стран и организаций включают противоречивые данные по поводу того, какие лекарственные средства должны быть отнесены к первой линии гормональной терапии эндометриоза. Согласно клиническим рекомендациям 2013 г., Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) относит к первой линии терапии эндометриоза прогестагены и аГнРГ, имеющие уровень доказательности А, а КОК с уровнем доказательности В – ко второй [4]. Американское общество репродуктивной медицины допускает в равной степени в качестве первой линии гормональной терапии применение КОК, прогестинов, аГнРГ [5].

Клинические рекомендации по эндометриозу Российского общества акушеров и гинекологов (РОАГ), утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 г., относят к первой линии гормональной терапии эндометриоза прогестагены. При неэффективности подобной терапии средствами выбора являются аГнРГ, искусственные андрогены, ингибиторы ароматазы. Однако их применение у молодых пациенток репродуктивного возраста нежелательно ввиду развивающейся на их фоне гипоэстрогении, аменореи, гепатотоксичности и ряда других побочных реакций [6]. По данным клинических рекомендации РОАГ, КОК в лечении дисменореи при эндометриозе рассматриваются у пациенток, которым требуется контрацепция, и в качестве противорецидивной терапии после оперативного лечения эндометриоза, в том числе эндометриоза яичников.

Помимо вышеперечисленного, в качестве перспективных средств для лечения эндометриоза рассматриваются SERM и SPRM [7–9]. Кроме того, имеются данные о возможности применения метформина [10], каберголина [11, 12], статинов, мелатонина и др. [9, 13], эффективность которых в настоящее время не является полностью обоснованной. Также на сегодняшний день все большую актуальность приобретает изучение этиопатогенетической таргетной терапии, воздействующей на провоспалительные цитокины и факторы роста, ответственные за развитие эндометриоидных очагов.

Важно также отметить, что для исследования эффективности и безопасности препаратов, внедрения их использования в клиническую практику у рассматриваемой группы пациенток раннего репродуктивного возраста существует и юридический аспект безопасности и приемлемости назначения препаратов и проведения клинических испытаний. Многие пациентки с эндометриозом являются несовершеннолетними, и применение в их лечении ряда рекомендованных лекарственных средств для взрослых пациенток официально не разрешено инструкциями препаратов. Назначение препаратов off-label требует подписания законным представителем несовершеннолетней пациентки добровольного информированного согласия, что также должно учитываться специалистами при ведении этой категории пациенток.

Нестероидные противовоспалительные средства

Применение НПВП в качестве 1-й линии эмпирической терапии крайне распространено и признается медицинским сообществом оправданным в отношении как первичной, так и вторичной дисменореи, ассоциированной с эндометриозом. Несмотря на то, что ряд клинических рекомендаций относят курс НПВП в течение 3–6 месяцев к 1-й линии терапии, подобная тактика малоэффективна, поскольку эта группа лекарственных средств не способствует элиминации эктопических очагов эндометрия. Она оправдана в первую очередь для дифференциальной диагностики первичной дисменореи и вторичной, ассоциированной с эндометриозом [14]. Обновленный обзор Кокрейн от 2017 г. подтверждает данные о том, что с 2009 г. не было опубликовано новых исследований, позволяющих говорить о высоком уровне доказательности применения НПВП для купирования болевого синдрома при эндометриозе [15]. Неэффективность препаратов в снижении дисменореи и другой болевой симптоматики в течение 3–6 месяцев рассматривается как подозрение на наличие эндометриоза и является поводом для смены терапии на патогенетическую при эндометриозе [14].

Комбинированные оральные контрацептивы

КОК – лекарственные средства, содержащие различные количества эстрогенового компонента (преимущественно этинилэстрадиола) и один из гестагенов. Помимо своего основного механизма действия (подавление овуляции), они оказывают важный в терапии эндометриоза эффект – индуцируют в эндометрии процесс децидуализации, ведущий к его атрофии [5]. Данные препараты в непрерывном режиме приема в настоящее время определены, по данным ряда клинических рекомендаций, в виде 1-й линии эмпирической терапии дисменореи (степень доказательности B), в том числе в раннем репродуктивном возрасте, наряду с НПВП. Однако обе группы лекарственных средств не являются патогенетическими для лечения эндометриоза, поскольку не индуцируют атрофию эктопических очагов эндометрия [2, 3]. Кроме того, нельзя исключить, что КОК, оказывая положительный клинический эффект в виде снижения степени дисменореи и диспареунии [15], могут маскировать дальнейшее прогрессирование заболевания.

Известно два типа ядерных рецепторов эстрогена: ER-α и ER-β. Пул эстрогеновых рецепторов эутопического и эктопического эндометрия неодинаков: в эндометриоидных очагах активнее экспрессируются ER-β; поэтому нормально и атипично локализо-

Рис. 1. Список основных клинических рекомендаций по ведению пациенток с эндометриозом и дисменореей

Клинические рекомендации по ведению пациенток с эндометриозом

2018	MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS: CNGOF/HAS Clinical practice guidelines, 2018 г., Франция
2018	КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ, Clinical practice guidelines for the treatment of extragenital endometriosis, 2018 г., Япония
2017	NICE GUIDELINES (National Institute for health and care excellence), 2017 г., Великобритания
2017	AGOG COMMITTEE OPINION No. 760: Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescents, 2016 г., США
2016	WORLD ENDOMETRIOSIS SOCIETY CONSENSUS ON THE CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS, 2016 г.
2013	ESHRE Рекомендации Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии, 2013 г.
1997	ASRM, Рекомендации Американского общества по репродуктивной медицине, 1997 г., США

ванный эндометрий по-разному отвечает на гормональную терапию [16]. Измененный рецепторный аппарат клеток очагов эндометриоза может обусловливать выраженное пролиферативное действие этинилэстрадиола, реализуемое преимущественно через эстрогеновые рецепторы типа β. Несмотря на то что этинилэстрадиол имеет сходное сродство к ER-α и ER-β (аффинность к ER-α даже немного превышает таковую для ER-β) [17, 18], ввиду большего количества ER-β в эктопическом эндометрии именно этот тип рецептора, вероятно, ответственен за возможность прогрессирования и роста эндометриоидных очагов под действием КОК. Существуют исследования, лапароскопически и гистологически подтверждающие прогрессирование эндометриоза на фоне КОК [19], при этом наиболее значимым этот эффект оказывается у пациенток с глубокой инфильтративной формой эндометриоза [20].

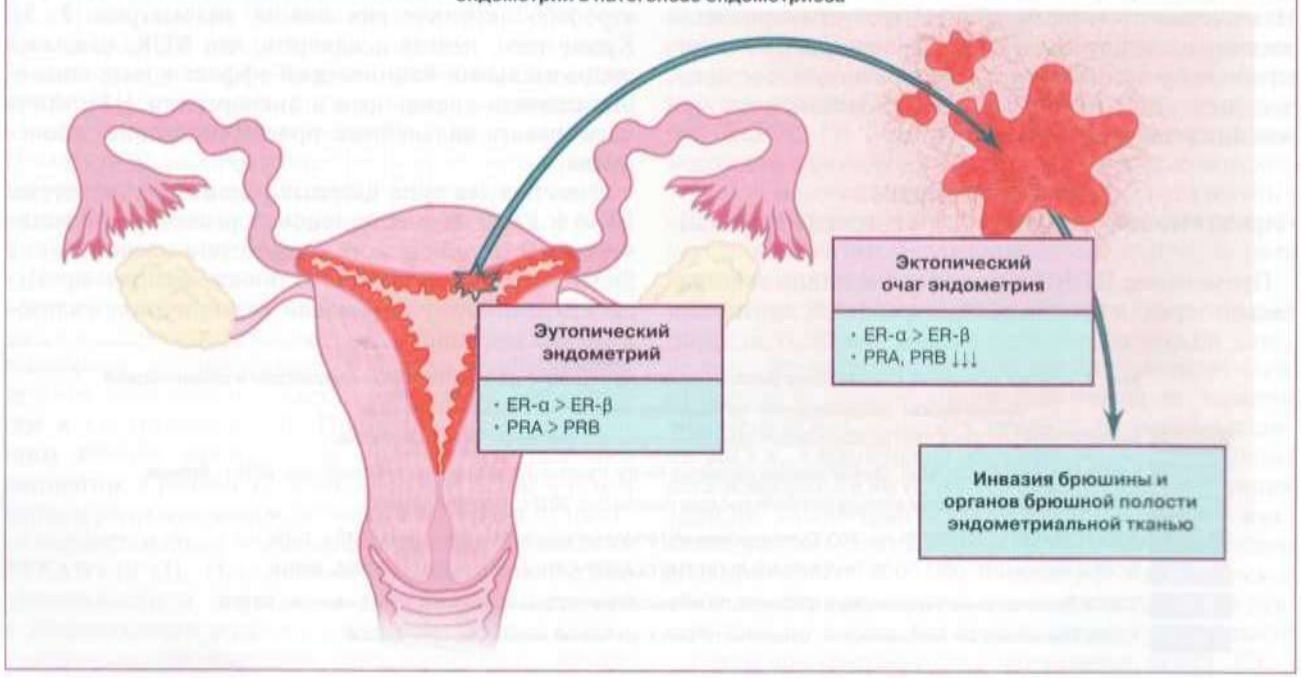
Изменения экспрессии рецепторов в клетках патологически локализованной ткани эндометрия затрагивают и пул прогестероновых рецепторов (рис. 2), что также важно, поскольку КОК содержат и прогестагенный компонент. Это может объяснять относительную нечувствительность эктопических очагов эндометрия к прогестерону, что будет освещено ниже.

Кроме того, существуют противоречивые данные об эффективности КОК в отношении устранения болевого синдрома: в систематическом обзоре Кокрейн от 2018 г. рассматривается только одно исследование, освещающее применение КОК для купирования боли, вызванной эндометриозом. Авторы отмечают, что применение низкодозированных КОК эффективно снижает боль у пациенток с эндометриозом, однако признают, что размер выборки для исследования был небольшим и наблюдения ограничивались периодом 6 месяцев, что не позволяет достоверно утверждать об эффективности КОК для купирования болей при эндометриозе в долгосрочной перспективе [21]. Систематический обзор Американского общества репродуктивной медицины от 2018 г. включает 18 исследований и также делает вывод о том, что КОК могут эффективно снижать болевые ощущения у пациенток с эндометриозом, однако имеющихся данных недостаточно, и этот вопрос требует дальнейшего исследования [22]. Помимо возможной индукции пролиферации эктопического эндометрия, на фоне приема КОК имеется повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений, обусловленный преимущественно содержанием эстрогенового компонента, что также требует детальной оценки семейного анамнеза и факторов риска перед назначением препаратов [23, 24].

Стоит отметить, что с эмпирической точки зрения КОК могут быть эффективны как для лечения дисменореи, так и для профилактики рецидивирования эндометриоза, в т.ч. таких его проявлений, как дисменорея и эндометриоидные кисты. Назначение КОК в непрерывном режиме после хирургического удаления эктопических очагов эндометрия и эндометриомы рекомендовано со степенью доказательности В Канадским обществом акушерства и гинекологии (COGS) от 2010 г. [25], Национальной коллегией акушерства и гинекологии Франции (CNGOF) от 2018 г. [26], Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) от 2020 г. [27], Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) от 2013 г. [4], Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ) с уровнем рекомендации С от 2020 г. [6].

К неоспоримым достоинствам КОК относят их экономическую доступность, широкую распространенность, хорошую переносимость и большой клинический опыт применения. Широкое распространение

Рис. 2. Изменение экспрессии изоформ эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии в патогенезе эндометриоза



КОК получили в т.ч. благодаря относительно низкой выраженности побочных реакций: препараты этой линии не влияют на костную ткань, не вызывают гипоэстрогении и медикаментозной аменореи, что особенно актуально для пациенток молодого репродуктивного возраста. Кроме того, преимуществом комбинированных гормональных контрацептивов является разнообразие лекарственных форм, что дает пациентке возможность выбора наиболее комфортного для нее варианта. Помимо таблетированных средств, препараты с аналогичным эстроген-гестагеновым составом могут быть применены: а) трансдермально – в виде пластыря: в любом месте наклеивается на кожу в течение 3 недель, после чего следует неделя без пластыря. Данный вариант может оказаться проще в применении, чем ежедневный пероральный примем таблетированных форм, требующий от пациентки дисциплины – пластырь меняется 1 раз в неделю, в то время как пероральные формы необходимо принимать ежедневно в одно и то же время; б) вагинально – в виде кольца, которое устанавливается во влагалище на 3 недели, после чего следует 1 неделя без кольца. По эффективности способ сопоставим с трансдермальными контрацептивами.

Таким образом, несмотря на то, что КОК можно отнести к средствам симптоматической терапии дисменореи, в том числе ассоциированной с эндометриозом, а также к препаратам для профилактики постоперационных рецидивов эндометриоза, это не исключает возможности их назначения пациенткам в раннем репродуктивном возрасте с контрацептивной целью, что необходимо учитывать, поскольку в инструкции по применению препаратов КОК в показаниях к назначению указана контрацепция у пациенток после наступления менархе.

Гестагены в терапии эндометриоза

Препараты на основе прогестинов – исторически первая группа, применявшаяся для гормональной терапии эндометриоза. Впервые в исследовании 1958 г. авторами отмечена положительная динамика инволюции эндометриоидных очагов при беременности, в связи с чем сформулирована гипотеза возможной эффективности применения искусственных гестагенов. Авторами обнаружены клинически значимые изменения: под действием прогестинов запускались процессы децидуализации с последующим некрозом и устранением поверхностных эктопических очагов эндометрия [28]. Терапия прогестинами проводилась на протяжении 3–7 месяцев, по прошествии которых клинические наблюдения и гистологическое исследование подтвердили улучшение состояния пациенток и регресс эндометриоидных очагов. Несмотря на то что с 1958 г. было предложено немало альтернативных методов консервативной симптоматической и патогенетической терапии, предпочтение в лечении эндометриоза и сегодня отдается синтетическим гестагенам.

В качестве монотерапии и в сочетании с другими гормональными препаратами, способствующими гипоэстрогении и гипоандрогении, прогестины способны вызывать децидуальную трансформацию, в т.ч. в эктопических очагах эндометрия [29]. Кроме того, современные исследования сообщают о еще одном механизме воздействия прогестинов на эндометриоидные гетеротопии: они подавляют индукцию транскрипционного фактора NF-κB, снижая синтез провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкинов ИЛ-8, ИЛ-6 и др. [30].

Существует 3 типа прогестероновых рецепторов: ядерные рецепторы типа А (PGA) и типа В (PGB), митохондриальная изоформа (PRM), а также мембранные рецепторы (mPRs). В патогенезе эндометриоза ключевая роль отводится в первую очередь PGA и PGB. Существуют противоречивые данные о том, как меняется соотношение пулов прогестероновых рецепторов в эндометриоидных очагах. Однако в большинстве случаев отмечается некоторое снижение экспрессии обеих изоформ рецепторов (А и В) по сравнению с эутопическим эндометрием. В ряде случаев это может обусловливать нечувствительность к прогестиновой терапии. Кроме того, показано, что в клетках эктопического эндометрия изменена ферментативная активность 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, которая инактивирует эстрадиол; в связи с дефектом данный фермент теряет способность активироваться гестагенами, что не позволяет им проявить свою антипролиферативную активность в полной мере [31]. Наконец, в эндометриоидных очагах отмечается патологическая активность ароматазы, что создает эффект локальной гиперэстрогении в эктопических имплантах и провоцирует пролиферацию эндометрия. Однако случаи критического снижения чувствительности к прогестинам относительно редки, и потому для большинства пациенток с эндометриозом они остаются одними из самых эффективных средств.

Кроме вышеперечисленных эффектов, прогестины оказывают подавляющее воздействие на местную продукцию эстрадиола: к примеру, диеногест способен оказывать подобный эффект за счет ингибирования экспрессии ароматазы [32]; аналогичным действием обладает и медроксипрогестерон, что подтверждено на данный момент экспериментами *in vivo* на голых мышах с имплантами человеческого эндометрия [33]. Помимо ароматазы, прогестины воздействуют и на другие ферменты, вовлеченные в стероидогенез, в т.ч. на 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназу типа 1, катализирующую превращение эстрона в эстрадиол [34, 35], а также на 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназу типа 2, инактивирующую эстрадиол, что позволяет снизить уровень локальной гиперэстрогении [34].

Стоит отметить, что эффективность прогестинов в лечении эндометриоза связана не только с индукцией децидуализации эндометрия, но также с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами за счет подавления пути NF-κB, снижения транскрипции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), нейро- и ангиогенных факторов (эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) и фактор роста нервов (NGF)). Таким образом подавляется как пролиферативная активность очагов, так и трофи-

ка к очагам за счет ингибирования роста сосудов и нервов [7, 12, 30].

Прогестагеновые препараты в силу своих структурных отличий по-разному воздействуют на рецепторы и модулируют активность гипоталамо-гипофизарной оси [31]. Основными прогестагенами, наиболее широко применяемыми в клинической практике в терапии дисменореи, являются диеногест, дидрогестерон, дезогестрел, дроспиренон, ципротерона ацетат.

1. Диеногест – синтетический прогестин IV поколения, обладающий высокой селективностью к прогестероновым рецепторам. Предназначен для перорального применения как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированных схем, в т.ч. в add-back терапии в сочетании с аГнРГ. По структуре является производным С-19-нортестостерона, обладает дополнительной антиандрогенной активностью за счет слабого сродства к андрогеновым рецепторам, при этом не имеет глюкокортикоидных и минералокортикоидных свойств. Механизм действия диеногеста включает несколько компонентов, из которых ключевым является индукция децидуализации и атрофии ткани эндометрия, в т.ч. эктопического. Диеногест снижает локальную продукцию эстрогенов в эндометриальной ткани, модулируя активность 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, инактивирующей эстрадиол, тем самым уменьшая пролиферацию клеток эндометрия. В исследовании, проведенном на модели эндометриоза на крысах, авторы отмечают подтвержденное гистологически и иммуногистохимически снижение интенсивности ангиогенеза и уровня его маркеров в гетеротопиях, подвергшихся воздействию диеногеста [36]. В другом эксперименте *in vivo* на макаках циномолгус авторы показали активацию апоптоза в гранулезных клетках доминантного фолликула и более низкий уровень ароматазы в них, предположительно, обусловленные снижением местной продукции эстрадиола, вызванной диеногестом [32]. Также многочисленные исследования подтверждают эффективность противовоспалительного эффекта прогестинов, осуществляемого за счет подавления важнейшего провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB [37]. В систематическом обзоре от 2015 г. [38] подтверждено влияние диеногеста на противовоспалительное окружение в эндометриоидных гетеротопиях. По данным исследований разных лет показано снижение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и -8, MCP-1; также было отмечено снижение экспрессии циклооксигеназы типа 2 (ЦОГ-2), ароматазы, снижение активации NF-kB пути в клетках эндометриоидных гетеротопий под действием диеногеста [7, 12, 32–38].

Необходимо отметить, что данные длительных проспективных исследований приема диеногеста у пациенток раннего репродуктивного возраста по поводу эндометриоза единичны. В 2021 г. опубликованы результаты наиболее крупного международного многоцентрового исследования VIPOS, в которое были включены более 27 тыс. участниц с динамической оценкой на протяжении вплоть до 7 лет наблюдения за женщинами на фоне приема препарата [39]. В общей сложности 798 участниц исследования использовали диеногест в постоянном режиме длительно в течение 15 месяцев или дольше. По результатам исследования показан выраженный клинический эффект при благоприятном профиле безопасности и переносимости препарата, значимо превалировавший над нежелательными или побочными эффектами, которые носили предсказуемый и клинически хорошо управляемый характер. Дискутабельным остается вопрос о невысоком, однако сохраняющемся риске возможного влияния диеногеста на снижение минеральной плотности костной ткани у молодых пациенток на фоне длительного приема препарата. Есть достаточно работ о, безусловно, менее выраженной гипоэстрогении и влиянии на минеральную плотность костной ткани диеногеста в сравнении с аГнРГ, как и частоте побочных эффектов [4, 7, 9]. Кроме того, в исследовании 2018 г. на меньшей выборке пациенток репродуктивного возраста (от 22 до 37 пациенток 39±8 лет), которые принимали диеногест в дозе 2 мг в течение от 3 до 5 лет (36–60 месяцев наблюдения) авторами не было показано значимого снижения лабораторного уровня эстрадиола в плазме крови, который оставался в пределах референсных значений [40]. В других двух работах 2009 и 2021 гг. коллективом авторов было показано статистически значимое, однако не критически выраженное снижение минеральной плотности костной ткани на фоне длительного приема диеногеста в течение от 52 недель до 3 лет, как и восстановление прежних значений до начала терапии после отмены препарата в течение 24–52 недель [41, 42]. На основании данных наблюдений авторы делают вывод о необходимости контролировать минеральную плотность костной ткани у пациенток на фоне приема диеногеста через год и далее, что не снижает значимости и клинической эффективности использования препарата, в том числе в раннем репродуктивном возрасте.

В качестве терапии после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза и эндометриомы яичника диеногест также показал высокую эффективность по данным систематического обзора и метаанализа 2020 г. при длительности наблюдения от 29 до 36 месяцев [43]. Перечисленные эффекты в совокупности с доступностью и хорошей переносимостью терапии диеногестом делают его многообещающим средством для лечения эндометриоза с раннего репродуктивного возраста. Кроме того, нужно подчеркнуть, что в инструкции к назначению диеногеста 2 мг (в составе препарата «Визанна») указаны безопасность и эффективность использования препарата в лечении эндометриоза у подростков после наступления менархе (с 12 лет).

2. Дидрогестерон – синтетический прогестин, близкий по своей структуре к натуральному и обладающий сродством исключительно к прогестероновым рецепторам. Дидрогестерон показывает высокую эффективность в снижении болевого синдрома при эндометриозе; кроме того, его достоинством для пациенток с эндометриозом, планирующих беременность, является большая вероятность успешной овуляции, а следовательно, наступления беременности

на фоне терапии, поскольку в циклическом режиме приема дидрогестерон не оказывает блокирующего овуляцию эффекта [44]. В исследовании 2018 г. на животной модели эндометриоза у мышей проводилось сравнение диеногеста и дидрогестерона, показавшее схожую клиническую эффективность и молекулярную обоснованность обоих препаратов. Воздействуя преимущественно через прогестероновые рецепторы, они подавляют пролиферативную активность и индуцируют апоптоз в эндометриоидных гетеротопиях. Помимо уменьшения размеров очагов, в эндометриоидных гетеротопиях на фоне воздействия диеногеста и дидрогестерона было отмечено сопоставимое снижение транскрипции маркеров клеточной адгезии (MMP2, Itgav β3) и пролиферации (PCNA, Ki 67), прогестероновых рецепторов; а при использовании дидрогестерона выявлено также увеличение количества апоптотических клеток и экспрессии маркера апоптоза MAPK1 [45]. Авторы исследования 2020 г. отмечают эффективность дидрогестерона в лечении пациенток с эндометриозом как в непрерывном, так и в пролонгированном циклическом режиме (по 10 мг 2–3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла), которые показывают сопоставимые значения снижения интенсивности болевой симптоматики [46]. При этом авторы указывают, что возможность подбора персонифицированного режима для пациенток, планирующих реализовать репродуктивную функцию и не нуждающихся в блоке овуляции, является несомненным преимуществом данного режима терапии [15, 29, 31].

3. Дезогестрел – синтетический прогестин III поколения, по структуре представляет собой производное 19-нортестерона и является пролекарством для орального применения; в организме переходит в активную форму – этоногестрел. Существуют исследования, подтверждающие эффективность дезогестрела в лечении эндометриоза [31]. Дезогестрел обладает слабой антиандрогенной и антигонадотропной активностью, эффективно подавляя овуляцию и снижая локальную продукцию эстрогенов, что обуславливает возможность его применения как в самостоятельном варианте, так и в составе комбинированных с эстрогеновым компонентом препаратов.

4. Дроспиренон – синтетический прогестин IV поколения, производное 17а-спиронолактона. Помимо типичной для этого класса препаратов прогестагенной активности, обладает также антиандрогенными и антиминералокортикоидными свойствами. Имеются данные о положительном эффекте применения дроспиренона в комбинации с эстрогеновым компонентом в составе КОК в постоперационном периоде у пациенток с эндометриозом [47].

Помимо того, что терапия гестагенами воздействует на патогенез заболевания, а не только устраняет симптомы, к достоинствам прогестинов можно отнести меньшее количество противопоказаний по сравнению с КОК из-за отсутствия эстрогенового компонента, наиболее значимым из которых является меньшее влияние на свертывающую систему крови. Также к достоинствам прогестиновых препаратов можно отнести большое разнообразие вариантов применения: препараты данной группы включают в себя оральные, инъекционные, имплантационные, внутриматочные формы.

- Таблетированные формы: по составу включают в себя микродозы синтетических аналогов прогестерона, что позволяет их отнести к 1-й линии терапии эндометриоза.
- Помимо пероральных форм, на основе прогестинов в терапии эндометриоза применяются также внутриматочные левоноргестрел-содержащие контрацептивы. Неоспоримым достоинством такого способа является возможность установки на длительный срок в 5 лет, а также низкий тромбогенный потенциал.
- Инъекционные формы: внутримышечная инъекция производится 1 раз в 3 месяца. Данных о применении подобных форм для лечения эндометриоза на сегодняшний день нет; им отдается преимущество при проведении заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе.
- Имплантационные формы – подкожный имплант размером 4 см×2 мм, действует 3 года. В литературе не описан опыт применения их в терапии эндометриоза.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Препараты аГнРГ не назначаются в качестве 1-й линии терапии эндометриоза в связи с выраженными побочными реакциями, в числе которых – значимое снижение уровня эстрогенов и минеральной плотности костной ткани. По этой причине они не применяются в качестве 1-й линии терапии эндометриоза у пациенток в раннем репродуктивном возрасте; назначение допускается только при неэффективности других препаратов и выраженном распространенном процессе глубокого инфильтративного эндометриоза. В настоящее время в случае терапии данной группой препаратов более 6 месяцев все большее распространение получает add-back-терапия, при которой негативные побочные эффекты аГнРГ, связанные с гипоэстрогенией, нивелируются комбинируемым с ними эстрогенсодержащим препаратом. При этом для ремоделирования костной ткани требуются значительно более низкие дозировки эстрогенов (20–50 пг/мл), чем для роста эндометриоидных гетеротопий (100–300 пг/мл); следовательно, применение эстрогенов в составе add-back-терапии не приводит к пролиферации эндометрия и не препятствует атрофии его эктопических очагов под действием аГнРГ [48]. Используемые на сегодняшний день принципы и подходы к терапии эндометриоза в репродуктивном возрасте суммированы на рисунке 3.

Помимо основных групп препаратов, направленных на лечение эндометриоза, с меньшей частотой в клинической практике сохраняется применение синтетических андрогенов; наиболее широкое распространение среди них получил даназол. Даназол не обладает эстрогеновыми и прогестиновыми эффектами, но имеет слабый антигонадотропный эффект. Даназол показал достаточную эффективность в лечении эндометриоза, вызывая атрофию эндометрио-

Рис. 3. Схематическое изображение подходов к терапии эндометриоза и ассоциированной боли у пациенток репродуктивного возраста

идной ткани, в том числе в ее эктопических очагах. Эффективность даназола в снижении болевого синдрома при эндометриозе, по данным обзора Кокрейн от 2007 г., составила свыше 80% [49]. Однако в настоящее время применение синтетических андрогенов ограничено, в особенности в раннем репродуктивном возрасте, более выраженными, чем у других препаратов, гепатотоксическим, андрогенным и анаболическим эффектами, в числе которых акне, набор веса, усиление роста волос на андрогензависимых участках тела, атрофия молочных желез.

Селективные модуляторы прогестероновых и эстрогеновых рецепторов

Перспективными средствами в лечении эндометриоза являются также SPRM и SERM. SPRM специфично воздействуют на эндометрий, не вызывая системной гипоэстрогении [7, 12]. Эффективность этой группы лекарственных препаратов в лечении эндометриоза показана преимущественно на культурах клеток человека и в экспериментах на животных. Результаты исследований на приматах и крысах показали, что такие SPRM, как мифепристон, онапристон и ZK136799, патогенетически подавляют пролиферацию и локальное воспаление эндометрия за счет снижения уровня экспрессии простагландинов, что влечет за собой снижение болевого синдрома при эндометриозе [8, 9]. Эффективность SERM для терапии эндометриоза на сегодняшний день также имеет небольшую доказательную базу. Известно несколько экспериментов на животных, в которых была показана эффективность ралоксифена и базедоксифена в уменьшении эндометриоидных очагов, а для хлориндазола и оксабициклогептенсульфоната, кроме того, отмечены противовоспалительная активность и способность подавлять ангио- и нейрогенез в эндометриоидных гетеротопиях [7].

Перспективные препараты таргетной терапии эндометриоза

На сегодняшний день активно разрабатываются другие препараты и схемы для таргетной терапии эндометриоза, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб), антипролиферативные, проапоптотические и противовоспалительные препараты (мелатонин, ресвератрол, туникамицин, вертепорфин, сорафениб, N-ацетилцистеин), лиганды эстрогеновых рецепторов (хлориндазол, оксабициклогептенсульфонат), модуляторы аутофагии (гинзенозиды типа ППД (производные протопанакса-диола)), антимиграционные, антиинвазивные, антиангиогенные и антифиброзные препараты (генистеин, метформин, фасудил) и др. [12, 50–53].

По данным исследования 2018 г., проведенного на крысиной модели эндометриоза, было подтверждено, что агонист дофаминовых рецепторов каберголин индуцирует фагоцитоз рецептора VEGF 2 типа и тем самым уменьшает ангиогенез в гетеротопиях и непосредственно размер эндометриоидных очагов по сравнению с контрольной линией крыс [11]. В других исследованиях показана как самостоятельная эффективность каберголина, так и применение его в сочетании с диеногестом в лечении эндометриоза у мышей и на клеточных моделях, подтвержденное гистологическими данными и снижением экспрессии ER-α, ER-β, CD61 и NGF в очагах [12, 50].

Гипогликемический препарат метформин также обладает множественными механизмами, способными вызывать регресс эндометриоидных гетеротопий, в числе которых снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-α, ИЛ-1β, ИЛ-6), VEGF, металлопротеиназы 9 типа, супероксиддисмутазы,

а также повышение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 [50]. Эффективность метформина в лечении эндометриоза была показана в работах зарубежных и отечественных авторов [50, 51, 54, 55]. В исследованиях 2010–2018 гг. на модели эндометриоза на крысах и мышах зарубежные [10, 54] и отечественные авторы [55] показали, что у животных, получавших метформин, был отмечен регресс эндометриоидных очагов, подтвержденный гистологически. В работах последних лет отмечено, что метформин влияет на рекрутинг и активацию макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток к очагам эндометриоза, ингибирует ангиогенез и пролиферацию клеток гетеротопий [9, 50, 55].

Статины – группа гиполипидемических препаратов, которые также рассматриваются в перспективе влияния на патогенез эндометриоза, поскольку характеризуются антиангиогенной и антиадгезивной активностью. Выявлено, что статины затрудняют адгезию эктопического эндометрия за счет снижения уровня матриксных металлопротеиназ и повышения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-2, негативно влияют на ангиогенез за счет снижения уровня VEGF и повышения уровня апоптоза эндотелиоцитов, обладают антипролиферативным и противовоспалительным эффектом [13]. В систематическом обзоре Vitagilano et al. обобщили результаты, посвященные применению статинов *in vivo* и *in vitro*, и показали антипролиферативное, проапоптотическое действие, способность статинов снижать жизнеспособность и миграцию клеток эндометриоидных гетеротопий, а также ингибировать ангиогенез [9]. Однако остается не до конца ясным влияние статинов на стероидогенез и фертильность, что лимитирует использование данной группы препаратов у молодых пациенток.

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточно большое разнообразие вариантов лечения эндометриоза, вопрос поиска эффективной медикаментозной терапии, в том числе у пациенток раннего репродуктивного возраста, остается открытым и на сегодняшний день требует дальнейшего изучения. Существует достаточное количество групп препаратов, которые могут оказаться перспективными в лечении эндометриоза, но для внедрения их в клиническую практику необходим ряд исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность. На данном этапе наиболее эффективной и обладающей наименьшим количеством нежелательных побочных реакций группой лекарственных препаратов, которые могут быть применены для лечения эндометриоза в качестве 1-й линии терапии в раннем репродуктивном возрасте с патогенетической точки зрения, являются средства на основе гестагенов.

Литература/References

1. *Parker M.A., Sneddon A.E., Arbon P.* The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: Determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. BJOG. 2010; 117(2): 185-92. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02407.x.
2. Committee on Professional Liability, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion #309: Coping with the stress of medical professional liability litigation. Obstet. Gynecol. 2005; 105(2): 453-4. https://dx.doi.org/10.1097/00006250-200502000-00066.
3. *Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W.* et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012; 19(4): 387-95. https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
4. ESHRE. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. September 2013.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil. Steril. 2014; 101(4): 927-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Endometriosis. M.; 2020. (in Russian)].
7. *Tosti C., Biscione A., Morgante G., Bifulco G., Luisi S., Petraglia F.* Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 61-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.
8. *Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B.C.J.M.* Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. Fertil. Steril. 2011; 96(5): 1175-89. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.021.
9. *Kaur K., Allahbadia G.* An update on pathophysiology and medical management of endometriosis. Adv. Reprod. Sci. 2016; 4: 53-73. https://dx.doi.org/10.4236/arsci.2016.42008.
10. *Yilmaz B., Sucak A., Kilic S., Aksakal O., Aksoy Y., Lortlar N.* et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 202(4): 368.e1-368.e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.873.
11. *Jouhari S., Mohammadzadeh A., Soltanghoraee H., Mohammadi Z., Khazali S., Mirzadegan E.* et al. Effects of silymarin, cabergoline and letrozole on rat model of endometriosis. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2018; 57(6): 830-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.011.
12. *Kim Y.S., Kim Y.J., Kim M.J., Lee S.J., Kwon H., Lee J.H.* Novel medicine for endometriosis and its therapeutic effect in a mouse model. Biomedicines. 2020; 8(12): 619. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8120619.
13. *Zeybek B., Costantine M., Kilic G.S., Borahay M.A.* Therapeutic roles of statins in gynecology and obstetrics: the current evidence. Reprod. Sci. 2018; 25(6): 802-17. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117750751.
14. *Dawood Y.* Dysmenorrhea. Global library of women's medicine's. (ISSN: 1756-2228) 2008. https://dx.doi.org/10.3843/GLOWM.10009.
15. *Vercellini P., Barbara G., Somigliana E., Bianchi S., Abbiati A., Fedele L.* Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. Fertil. Steril. 2010; 93(7): 2150-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.071.
16. *Chantalat E., Valera M.C., Vayssse C., Noirrit E., Rusidze M., Weyl A.* et al. Estrogen receptors and endometriosis. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(8): 2815. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21082815.
17. *Dechering K., Boersma C., Mosselman S.* Estrogen receptors α and β: two receptors of a Kknd? Member of the nuclear receptor gene. Curr. Med. Chem. 2000; 7(5): 561-76. https://dx.doi.org/10.2174/0929867003375010.
18. *Barkhem T., Carlsson B., Nilsson Y., Enmark E., Gustafsson J., Nilsson S.* Differential response of estrogen receptor-a and estrogen receptor-b to partial estrogen agonists/ ntagonists. Mol. Pharmacol. 1998; 54(1): 105-12. https://dx.doi.org/10.1124/mol.54.1.105.
19. *Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E., Parazzini F., Abbiati A., Fedele L.* Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic

review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(2): 159-70. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq042.

20. *Chapron C., Souza C., Borghese B.* Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum. Reprod. 2011; 26(8): 2028-35. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der156.

21. *Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A.* Oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Review). Cochrane Database Syst. Rev. 2018; (5): CD001019. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3.

22. *Jensen J.T., Schlaff W., Gordon K.* The use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. Fertil. Steril. 2018; 110(1): 137-52.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.012.

23. *de Bastos M., Stegeman B.H., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T., Dekkers O.M.* Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (3): CD010813. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010813.pub2.

24. *Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T., Panayiotakopoulos G., Politou M.* Oral contraceptives and HRT Risk of thrombosis. Clin. Appl. Thromb. 2018; 24(2): 217-25. https://dx.doi.org/10.1177/1076029616683802.

25. *Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S.*, SOGS. Endometriosis: diagnosis and management. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010; 32(7, Suppl. 2): S1-32.

26. *Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C., Ballester M., Bolze P.A.* et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2018; 47(7): 265-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.003.

27. NICE. Endometriosis: diagnosis and management. NICE Guideline No. 73. 2017 September. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11822/ Accessed 01.12.2021.

28. *Kistner R.W.* The use of newer progestins in the treayment of endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1958; 75(2): 264-78. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(58)90384-3.

29. *Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G.* Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil. Steril. 2016; 106(7): 1552-71.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.

30. *Horie S., Harada T., Mitsunari M., Taniguchi F.* Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha – induced interleukin-8 production via nuclear factor kappaB inactivation in endometriotic stromal cells. Fertil. Steril. 2005; 83(5): 1530-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.042.

31. *Buggio L., Somigliana E., Barbara G., Frattaruolo M.P., Vercellini P.* Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. Expert Opin. Pharmacother. 2017; 18(15): 1569-81. https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1381086.

32. *Sasagawa S., Shimizu Y., Nagaoka T., Tokado H., Imada K., Mizuguchi K.* Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. J. Endocrinol. Invest. 2008; 31(7): 636-41. https://dx.doi.org/10.1007/BF03345616.

33. *Fechner S., Husen B., Thole H., Schmidt M., Gashaw I., Kimmig R.* et al. Expression and regulation of estrogen-converting enzymes in ectopic human endometrial tissue. Fertil. Steril. 2007; 88(4, Suppl.): 1029-38. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.153.

34. *Beranič N., Rižner T.L.* Effects of progestins on local estradiol biosynthesis and action in the Z-12 endometriotic epithelial cell line. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2012; 132(3-5): 303-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.07.004.

35. *Mori T., Ito F., Matsushima H., Takaoka O., Kashiba A., Tanaka Y.* et al. Dienogest reduces HSD17β1 expression and activity in endometriosis. J. Endocrinol. 2015; 225(2): 69-76. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0052.

36. *Katayama H., Katayama T., Uematsu K., Hiratsuka M., Kiyomura M., Shimizu Y.* et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. Hum. Reprod. 2010; 25(11): 2851-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq241.

37. *Hardy D.B., Janowski B.A., Corey D.R., Mendelson C.R.* Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-κB activation of cyclooxygenase 2 expression. Mol. Endocrinol. 2006; 20(11): 2724-33. https://dx.doi.org/10.1210/me.2006-0112.

38. *Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B.* Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. Inflamm. Res. 2016; 65(3): 183-92. https://dx.doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7.

39. *Moehner S., Becker K., Lange J.A., von Stockum S., Serrani M., Heinemann K.* Long-term treatment of endometriosis with dienogest: Real-world results from the VIPOS study. J. Endometrios. Pelvic Pain Dis. 2021; 13(2): 104-10. https://dx.doi.org/10.1177/2284026521993688.

40. *Römer T.* Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298(4): 747-53. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8.

41. *Momoeda M., Harada T., Terakawa N., Aso T., Fukunaga M., Hagino H., Taketani Y.* Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009; 35(6): 1069-76. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x.

42. *Kim S.E., Lim H.H., Lee D.Y., Choi D.* The long-term effect of dienogest on bone mineral density after surgical treatment of endometrioma. Reprod. Sci. 2021; 28(5): 1556-62. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00453-7.

43. *Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski J., Bougie O., Murji A.* Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: A systematic review and meta-analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(7): 1503-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.05.007.

44. *Peng C., Huang Y., Zhou Y.* Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 301(4): 231-52. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05900-z.

45. *Liang B., Wu L., Xu H., Cheung C.W., Fung W.Y., Wong S.W., Wang C.C.* Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: A comparison study in mice. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16(1): 32. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0347-9.

46. *Сухих Г.Т., Адамян Л., Колаченко А.В., Дубровина С.О., Баранов И.И., Радзинский В., Артымук Н., Столярова У.В., Макаренко Т.А., Оразов М.Р., Бежемарь В.Ф., Черноуха Г.Е., Чупрынин В.Д., Енькова Е.В., Коротких Н.Н., Глухов Е.Ю., Мазитова М.Н., Карахалис Л.Ю., Цхай В.Б., Качалина О.В.* и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 79-81. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Kozachenko A.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I. et al. Dydrogesterone for the treatment of confirmed endometriosis: key findings from an observational, open-label, multicenter, real-life clinical trial (ORCHID study). Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020; 8(4): 79-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14006.

47. *Vlahos N., Vlachos A., Triantafyllidou O., Vitoratos N., Creatsas G.* Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: A prospective cohort study. Fertil. Steril. 2013; 100(5): 1337-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.008.

48. *Barbieri R.L.* Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166(2): 740-5. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(92)91706-G.

49. *Selak V., Farquhar C., Prentice A., Singla A.* Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 4: CD000068. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000068.pub2.

50. *Hung S.W., Zhang R., Tan Z., Chung J.P.W., Zhang T., Wang C.C.* Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. Med. Res. Rev. 2021; 41(4): 2489-564. https://dx.doi.org/10.1002/med.21802.

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

гинекология. 2021; 10: 31-7. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., Orekhov R.E. An individualized approach to the treatment of pain associated with endometriosis. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 10: 31-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.31-37.

52. *Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M., Petraglia F.* Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2021 Aug 17. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w.

53. *Чернуха Г.Е., Марченко Л.А., Гусев Д.В.* Поиск оптимальных решений и пересмотр тактики ведения пациенток с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 12-20. [Chernukha G.E., Marchenko L.A., Gusev D.V. Searching for optimal solutions and revising the tactics of managing patients with endometriosis. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 8: 12-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20.

54. *Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Потин В.В.* Перспективы использования метформина в терапии эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(2): 67-76. [Florova M.S., Yarmolinskaya M.I., Potin V.V. Prospects of metformin in the treatment of endometriosis. Journal of obstetrics and women's diseases. 2017; 66(2): 67-76. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD66267-76.

55. *Ярмолинская М.И., Петросян М.А., Флорова М.С., Молотков А.С., Денисова А.С., Суслова Е.В., Тхазаплижева С.Ш.* Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания. Гинекология. 2018; 20(5): 46-51. [Yarmolinskaya M.I., Petrosyan M.A., Florova M.S., Molotkov A.S. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of promising drugs for targeted therapy of endometriosis based on an experimental model of the disease. Gynecology. 2018; 20(5): 46-51. (in Russian)].

Поступила 02.12.2021
Принята в печать 12.01.2022
Received 02.12.2021
Accepted 12.01.2022

Сведения об авторах:
Хащенко Елена Петровна, к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (детей и подростков), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина д. 4.
Сивиринова Анастасия Сергеевна, студентка факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, sivirinovaa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1334-2638, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1.
Уварова Елена Витальевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина д. 4.

Authors' information:
Elena P. Khashchenko, PhD, Senior Researcher of 2nd Gynecological (child and adolescent) Department, Academician V.I. Kulakov National edical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anastasia S. Sivirinova, student, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, sivirinovaa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1334-2638, 119991, Russia, Moscow, Leninskye Gory, 1.
Elena V. Uvarova, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of 2nd Gynecological (child and adolescent) Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

А.И. ГУС[1], Т.А. ЯРЫГИНА[2], А.А. МИХЕЕВА[1], В.И. ВОЕВОДИНА[1], Р.Г. ШМАКОВ[1]

СТАНДАРТИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА НА МАТКЕ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Публикация содержит обзор международных рекомендаций по стандартам ультразвукового исследования послеоперационного рубца на матке, утвержденных в 2019 г. с учетом Дельфийской системы согласования мнений ведущих мировых экспертов. Важность унификации методологии исследования и терминологии описания ультразвуковой картины обусловлена мировым трендом увеличения частоты кесарева сечения и связанных с данным оперативным вмешательством послеоперационных и отдаленных осложнений. Многочисленными исследованиями дефекта миометрия в области рубца после кесарева сечения подтверждена его роль в развитии аномальных маточных кровотечений, дисменореи и осложнений при последующих беременностях, включая эктопическую беременность в рубце и аномальную инвазию плаценты. В свою очередь, органосохраняющие операции при врастании плаценты ведут к увеличению числа пациенток с множественными областями рубцовых изменений миометрия, отдаленные последствия которых до настоящего время не изучены. В данной публикации детально описаны методологические аспекты проведения как стандартного ультразвукового исследования, так и технологии эхоконтрастирования, изложены определения и понятия эхографических критериев «ниши», толщины остаточного и прилегающего миометрия. Представлен образец протокола трансвагинального ультразвукового исследования области послеоперационного рубца, который может быть использован для всех групп пациенток, перенесших кесарево сечение, включая случаи органосохраняющих операций по поводу врастания плаценты.

Заключение: *Внедрение в ежедневную клиническую практику стандартизированного подхода к оценке послеоперационного рубца на матке и описания патологических изменений его области позволит достичь междисциплинарного и клинического консенсуса, расширит возможности контроля проводимых исследований, получения доказательной информации о корреляции ультразвуковой и клинической картины, способствуя тем самым повышению качества оказания медицинской помощи.*

Ключевые слова: *кесарево сечение, рубец на матке, ниша, дефект миометрия, ультразвуковое исследование, протокол.*

Вклад авторов: Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г., Гус А.И. – концепция и дизайн исследования; Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Воеводина В.И. – написание текста; Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Воеводина В.И. – сбор и обработка материала; Шмаков Р.Г., Гус А.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Для цитирования: Гус А.И., Ярыгина Т.А., Михеева А.А., Воеводина В.И., Шмаков Р.Г. Стандартизированное исследование послеоперационного рубца на матке. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 42-47
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.42-47

A.I. GUS[1], T.A. YARYGINA[2], A.A. MIKHEEVA[1], V.I. VOEVODINA[1], R.G. SHMAKOV[1]

STANDARDIZED EXAMINATION OF POSTOPERATIVE UTERINE SCAR

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

This publication reviews the international guidelines approved in 2019 on the standards for ultrasound examination of the postoperative uterine scar, by taking into account the Delphi system for harmonizing the opinions of leading world experts. The importance of unifying the methodology of an investigation and the terminology for describing the ultrasound image is due to the global trend of an increase in the rate of cesarean section and related postoperative and long-term complications. Numerous studies of myometrial scar defect at cesarean section have confirmed its role in the development of abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, and complications in subsequent pregnancies, including

scar ectopic pregnancy and abnormal placental invasion. In turn, organ-sparing surgeries for placenta increta lead to an increase in the number of patients with multiple areas of myometrial cicatricial changes, the long-term consequences of which have not yet been studied.

This publication describes in detail the methodological aspects of both the standard ultrasound examination and echo contrast technology and sets out the definitions and concepts of echographic criteria to define the niche, the thickness of the residual and adjacent myometrium. It presents the sampling protocol for transvaginal ultrasound examination of a postoperative scar area, which can be used for all groups of patients who have undergone cesarean section, including cases of organ-sparing surgeries for placenta increta.

***Conclusion:** The daily clinical introduction of a standardized approach to assessing the postoperative uterine scar and describing pathological changes in its area will be able to reach interdisciplinary and clinical consensus, to expand the possibilities of monitoring ongoing studies, to obtain evidence-based information on the correlation of ultrasound and clinical patterns, thereby contributing to improving the quality of medical care.*

***Keywords:** cesarean section, uterine scar, niche, myometrial defect, ultrasound examination, protocol.*

Authors' contributions: Yarygina T.A., Shmakov R.G., Gus A.I. – concept and design of the investigation; Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Voevodina V.I. – writing the text; Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Voevodina V.I. – material collection and processing; Shmakov R.G., Gus A.I. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been conducted without additional funding.

For citation: Gus A.I., Yarygina T.A., Mishieva N.G., Voevodina V.I., Shmakov R.G. Standardized examination of postoperative uterine scar. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 42–47 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.42-47

Увеличение во всем мире частоты кесарева сечения (КС) [1] сопровождается неизбежным прогрессивным нарастанием случаев послеоперационных и отдаленных осложнений [2–7]. Многочисленность исследований, посвященных изучению дефекта миометрия в области рубца после КС [8–14], обусловлена убедительным подтверждением его роли в развитии аномальных маточных кровотечений, дисменореи и впоследствии таких грозных осложнений, как развитие в области рубца беременности и аномальной инвазии плаценты [14–18]. Более того, органосохраняющие операции при врастании плаценты, внедряемые в клиническую практику последних лет [19, 20], ведут к увеличению числа пациенток с множественными рубцами как в области дна матки, так и в области метропластики [21]; при этом до настоящего времени работы, посвященные оценке состояния миометрия у данной группы пациенток, не опубликованы. При описании дефекта миометрия в публикациях используется различная терминология: «ниша», «истмоцеле», «несостоятельность»/«неполноценность»/«дефект» рубца [22]. Характеристика дефекта традиционно основывается на результатах двух- и трехмерного ультразвукового исследования [8, 9], в том числе с применением солевого или гелевого контрастирования [10, 13, 14], магнитно-резонансной томографии [11], гистероскопии [12]. Строгая взаимосвязь между различными эхографическими признаками дефекта миометрия и клиническими проявлениями уточнена не полностью [13, 23]; тем не менее, по результатам исследований последних лет, между отдельными показателями и клинической картиной была установлена корреляция.

К числу основных параметров ультразвуковой оценки области рубца, особенно для формирования группы пациенток, которым показана хирургическая коррекция [14, 23], относятся: толщина остаточного миометрия (residual myometrial thickness, RTM) в области рубца, толщина прилегающего миометрия (adjacent myometrial thickness, AMT) [14, 24, 25] и вычисляемый как отношение толщины «остаточного» к толщине прилегающего миометрия «коэффициент заживления», а также объем ниши [12, 24]. Точное измерение и стандартизированное описание ниши в ультразвуковом протоколе являются принципиально важными для клинической оценки гинекологических симптомов, планирования хирургического лечения и последующих беременностей. Первый стандартизированный подход к описанию рубца после КС был предложен O. Naji et al. (2012) [26], однако, по мнению отдельных авторов, его недостатком было отсутствие данных о морфологических особенностях рубца [24]. В связи с чем для достижения нового международного консенсуса I.P. Jordans et al. (2019) [24] с помощью модифицированной процедуры Дельфи [27] был проведен трехраундный опрос ведущих экспертов и составлено руководство для детальной ультразвуковой оценки ниши в области рубца. На основании последнего были представлены критерии ультразвуковой оценки состояния рубца на матке у небеременных женщин.

Консенсусом были утверждены следующие понятия [24]:

1) «ниша» – идентифицированный в области рубца после КС дефект миометрия глубиной не менее 2 мм;

2) «ответвление ниши» – идентифицированная более узкая часть главной ниши, распространяющаяся по направлению к серозной оболочке и имеющая меньшую ширину, чем основная ниша.

В соответствии с наличием ответвлений выделено 3 субкласса ниш: 1 – простая ниша; 2 – простая ниша с одним ответвлением; 3 – комплексная ниша, имеющая более одного ответвления [24];

3) «пузырно-влагалищная складка» (VV) – складка треугольной формы между мочевым пузырем, влагалищем и шейкой матки, определяемая при размещении внутриполостного датчика в переднем своде влагалища (рис. 1).

Рис. 1. Схематическое (а) и ультразвуковое изображение (б) расположения пузырно-влагалищной складки [24]

Рис. 2. Схематическое изображение основных измерений ниши в сагиттальной плоскости (пояснения в тексте) [24]

(a) Длина ниши. Должны быть измерены наибольшая длина ниши и длина у основания.

(b) Глубина ниши. Должны быть измерены наибольшая глубина ниши и глубина ниши с самым глубоким ответвлением, если они выявляются.

(c) Толщина остаточного миометрия (RTM). Должна быть измерена наименьшая RTM, независимо от направления (измеряется перпендикулярно серозе, не обязательно полости матки), у основной ниши либо, при наличии ответвлений, у ответвления с самой тонкой RTM. Зона фиброза не включается в измерение RTM.

(d) Ответвления. Ширина каждого ответвления должна быть измерена.

(e) Толщина прилегающего миометрия (ATM). ATM должна быть измерена близко к нише, где толщина миометрия наибольшая.

(f) Расстояние между нишей и пузырно-влагалищной (VV) складкой. Расстояние ниша – VV-складка должно быть измерено от уровня верхушки основной ниши (где RTM наименьшая (пунктир)) до VV-складки.

(g) Расстояние между нишей и наружным зевом. Расстояние ниша – наружный зев должно быть измерено параллельно цервикальному каналу, от наиболее дистальной точки ниши до наружного зева.

Клинически значимыми измерениями для оценки состояния рубца были признаны следующие [24]:

1. длина, глубина и ширина ниши;
2. RTM;
3. AMT.

Если длина или ширина основной ниши в любой точке больше таковых у ее основания, необходимо провести два измерения – у основания ниши и у точки наибольшей длины (рис. 2) или ширины (рис. 3) [24]. Расстояния между нишей и VV, а также нишей и наружным зевом (рис. 2) определены как дополнительные параметры оценки [24], наиболее ценные при планировании хирургического вмешательства.

Резюме согласованных заявлений методов измерения маточной ниши включало методику и правила общей ультразвуковой оценки ниши, а также целесообразность и правила выполнения дополнительных измерений [24].

Методы измерения ниши [24].

1. При измерении ниши калиперы располагаются на границе миометрия (без учета эндометрия).

2. Корректная сагиттальная плоскость – наименьшая RMT, обнаруженная в месте локализации ответвления при смещении датчика от сагиттальной плоскости, в которой определяются наибольшие длина и глубина и наименьшая RMT основной ниши.

3. Поперечная плоскость используется исключительно для третьего измерения ниши (ширины), но не для оценки ее глубины или RMT.

Методика общей ультразвуковой оценки ниши [22].

1. Оптимальный способ для получения корректной сагиттальной плоскости при измерении ниши – начать в срединно-сагиттальной плоскости с оптимальной визуализацией цервикального канала, затем перемещая трансвагинальный датчик латерально в обе стороны.

2. Лучший способ визуализации ниши в поперечной плоскости – начать в сагиттальной плоскости и вращать датчик до поперечной плоскости, сохраняя хорошую визуализацию ниши при вращении.

3. Наилучший метод обнаружения возможных ответвлений – сканирование в поперечной плоскости всего нижнего сегмента – от шейки до тела матки.

4. Для измерения ниши должна быть достигнута хорошая визуализация при изображении только нижнего сегмента матки, что относится ко всем положениям матки (антеверсия, ретроверсия или срединное положение).

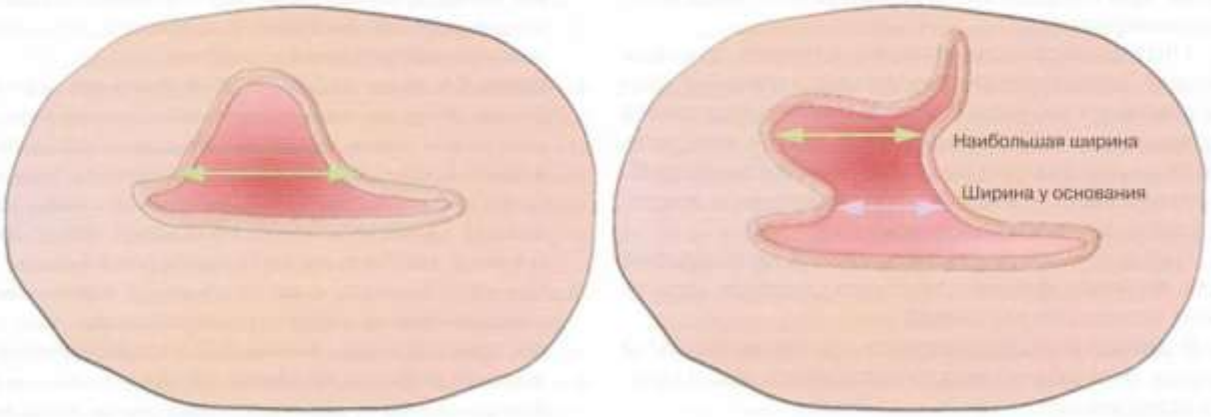
5. Расположение трансвагинального датчика (в переднем или заднем своде) влияет на правильную плоскость для измерения ниши.

Целесообразность и методика дополнительных методов оценки ниши [24].

1. Для получения наилучшей плоскости при измерении ниши целесообразно варьировать давление с помощью трансвагинального датчика.

2. Использование ультразвуковой допплерографии не является обязательным при стандартном измерении ниши, однако может быть полезно для дифференциальной диагностики ниши матки и,

Рис. 3. Схематическое изображение измерения ширины ниши в поперечной плоскости (пояснения в тексте) [24]



ПРИЛОЖЕНИЕ. Протокол трансвагинального ультразвукового исследования области послеоперационного рубца

Номер исследования:
Дата исследования:
ФИО пациентки:
Дата рождения:
Возраст:
Дата кесарева сечения:
Дата первого дня последней менструации:
День менструального цикла:

Описание ультразвуковых признаков

Положение матки: в anteflexio, в retroflexio (подчеркнуть), другое (указать)
Размеры тела матки: ____ × ____ × ____ мм (указать)
Форма тела матки: грушевидная, шаровидная (подчеркнуть), другое (указать)
Структура миометрия вне областей послеоперационных рубцов:
без особенностей / описать особенности при наличии:

Область послеоперационных рубцов:
В области дна:
В нижних отделах передней стенки:

Ниша в области рубца: есть, нет (подчеркнуть)
При наличии «ниши» глубиной более 2 мм указать*:
В сагиттальном (продольном) сечении
длина ниши у основания _____ мм наибольшая длина ниши _____ мм
наибольшая глубина ниши _____ мм
наименьшая толщина остаточного миометрия _____ мм
толщина прилежащего миометрия _____ мм
расстояние между нишей и везико-вагинальной складкой в области наименьшей толщины миометрия _____ мм
расстояние между дистальной границей ниши и наружным зевом _____ мм
В поперечном сечении
ширина ниши у основания _____ мм наибольшая ширина ниши _____ мм
При наличии ответвлений ниши**:
глубина наибольшего ответвления _____ мм
ширина каждого ответвления _____ мм, _____ мм, _____ мм
Заключение* (нужное подчеркнуть): Простая ниша / Ниша с одним ответвлением / Комплексная ниша (с двумя и более ответвлениями)

ФИО врача: **Подпись:**

* по материалам Дельфийского консенсуса (Jordans et al., 2019);
** ответвление ниши – более узкая часть основной ниши, распространяющаяся в сторону серозной оболочки и имеющая меньшую ширину, чем основная ниша.

например, гематомы, миоматозного узла, аденомиоза и фиброзной ткани.

Эхографическое исследование с применением контрастного препарата (геля)/физиологического раствора [24].

1. Ультразвуковое исследование с контрастом имеет дополнительную значимость для оценки ниши.

2. Не найдено предпочтений использования гелей или физиологического раствора.

3. Не отдано предпочтений типам катетеров, используемых при проведении ультразвукового исследования с контрастом.

4. Оптимальной локализацией катетера в начале инфузии контрастного геля/физиологического раствора является его расположение прямо перед нишей (каудальнее ее самой дистальной части) или, если возможно, краниально по отношению к самой проксимальной части, с последующим медленным отведением назад к основанию ниши.

5. При проведении ультразвукового исследования после инфузии физиологического раствора катетер можно оставить перед нишей.

6. В процессе ультразвукового исследования после инфузии геля катетер можно как удалить, так и оставить перед нишей.

7. При скоплении жидкости в полости матки дальнейшая инфузия геля или физиологического раствора не представляет дополнительной ценности.

С учетом рекомендацией международного консенсуса [24] нами составлен образец протокола трансвагинального эхографического исследования области послеоперационного рубца (Приложение). Предложенный протокол может быть использован и для группы пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу врастания плаценты,

Заключение

Важность стандартизированного подхода к оценке послеоперационного рубца на матке и описания патологических изменений его области обусловлена устойчивой тенденцией ежегодного возрастания частоты абдоминального родоразрешения.

Использование утвержденных международным консенсусом критериев эхографических признаков и соблюдение методики проведения исследования позволит специалистам ультразвуковой диагностики и акушерам-гинекологам учреждений различного уровня «говорить на одном языке», упрощая тем самым междисциплинарное взаимодействие, оценивать корректность проводимых исследований и выявлять наличие столь значимых для лечебной практики корреляций ультразвуковой и клинической картины. Подобный подход направлен на повышение точности диагностики и улучшение качества оказания медицинской помощи.

Литература/References

1. *Nagy S., Papp Z.* Global approach of the cesarean section rates. J. Perinat. Med. 2020; 49(1): /1-4. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0463.
2. *Blondon M., Casini A., Hoppe K.K., Boehlen F., Righini M., Smith N.L.* Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. Chest. 2016; 150(3): 572-96. https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.05.021.
3. *de la Cruz C.Z., Thompson E.L., O'Rourke K., Nembhard W.N.* Cesarean section and the risk of emergency peripartum hysterectomy in high-income countries: a systematic review. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 292(6): 1201-15. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3790-2.
4. *Sheikh M.S., Nelson G., Wood S.L., Metcalfe A.* Surgical errors and complications following cesarean delivery in the United States. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020; 2(1): 100071. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100071.
5. *Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J.* Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2018; 15(1): e1002494. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494.
6. *Кабатин Н.А., Калинин В.В., Щерина А.В., Полонецкий А.Я., Смирнов А.В.* Синдром Огилви как редкое хирургическое осложнение после операции кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 199-203. [Kabatin N.A., Kalinin V.V., Shcherina A.V., Polonetsky A.Ya., Smirnov A.V. Ogilvie's syndrome as a rare surgical complication after cesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 5: 199-203. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.199-203.
7. *Kainu J.P., Halmesmäki E., Korttila K.T., Sarvela P.J.* Persistent pain after cesarean delivery and vaginal delivery: a prospective cohort study. Anesth. Analg. 2016; 123(6): 1535-45. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001619.
8. *Малышева А.А., Матухин В.И., Рухлядa Н.Н., Тайц А.Н., Новицкая Н.Ю.* Истонченный рубец на матке после кесарева сечения: оценка факторов риска. 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.
9. *Glavind J., Madsen L.D., Uldbjerg N., Dueholm M.* Cesarean section scar measurements in non-pregnant women using three-dimensional ultrasound: a repeatability study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 201: 65-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.03.019.
10. *Baranov A., Gunnarsson G., Salvesen K.A., Isberg P.E., Vikhareva O.* Assessment of Cesarean hysterotomy scar in non-pregnant women: reliability of transvaginal sonography with and without contrast enhancement. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(4): 499-505. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14833.
11. *Fiocchi E., Petrella E., Nocetti L., Curra S., Ligabue G., Conti T.* et al. Transvaginal ultrasound assessment of uterine scar after previous caesarean section: comparison with 3T-magnetic resonance diffusion tensor imaging. Radiol. Med. 2015; 120(2): 228-38. https://dx.doi.org/10.1007/s11547-014-0431-y.
12. *van der Voet L.L.F., Limpens T., Veersema S., Timmermans A., Bij de Vaate A.M.J., Brolmann H.A.M., Huirne J.A.F.* Niches after cesarean section in a population seeking hysteroscopic sterilization. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 214: 104-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.004.
13. *Alalfy M., Osman O.M., Salama S., Lasheen Y., Soliman M., Fikry M.* et al. Evaluation of the cesarean scar niche in women with secondary infertility undergoing ICSI using 2D sonohysterography versus 3D sonohysterography and setting a standard criteria; alalfy simple rules for scar assessment by ultrasound to prevent health problems for women. Int. J. Womens Health. 2020; 12: 965-74. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S267691.
14. *Zhou X., Zhang T., Qiao H., Zhang Y., Wang X.* Evaluation of uterine scar healing by transvaginal ultrasound in 607 nonpregnant women with a history of cesarean section. BMC Womens Health. 2021; 21(1): 199. https://dx.doi.org/10.1186/s12905- 021-01337-x.
15. *Колан О.М., Войтенко Н.Б., Зосимова Е.А., Мартынова Э.Н., Нерсесян Д.М., Бубникович А.А.* Алгоритм ведения пациенток с несостоятельностью послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения. Клиническая практика. 2018; 9(3): 38-43. [Kogan O.M., Voytenko N.B., Zosimova E.A., Martynova E.N., Nersesyan D.M., Bubnikovich A.A. Algorithm for the management of patients with incompetence of postoperative uterine scar after cesarian section, our clinical experience. Clinical practice. 2018; 9(3); 38-43. (in Russian)].
16. *De Mucio B., Serruya S., Aleman A., Castellano G., Sosa C.G.* A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk factors for placenta accreta. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 147(3): 281-91. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12948.
17. *Земскова Н.Ю., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Лукашенко С.Ю.* Ультразвуковое исследование рубца на матке после кесарева сечения в прогнозе исхода беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 10:

99-104. [Zemskova N.Yu., Chechneva M.A., Petrukhin V.A., Lukashenko S. Yu. Ultrasound examination of the cesarean scar in the prognosis of pregnancy outcome. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2020; 10: 99-104 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.99-104.

18. *Гус А.И., Бойкова Ю.В., Ярыгина Т.А., Яроцкая Е.Л.* Современные подходы к пренатальной диагностике и скринингу врастания плаценты (обзор рекомендаций). Акушерство и гинекология. 2020; 10: 5-12. [Gus. A.I., Boykova Yu.V., Yarygina T.A., Yarotskaya E.L. Modern approaches to prenatal diagnosis and screening of placenta accreta (Review of Recommendations) Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 10: 5-12 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.5-12.

19. *Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Пырегов А.В., Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Федорова Т.А., Ежова Л.С., Быченко В.Г., Бойкова Ю.В.* Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова). Доктор.Ру. 2019; 11: 29-34. [Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Pyregov A.V., Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Fedorova T.A., Ezhova L.S., Bychenko V.G., Boykova Yu.V. Organ-preserving operations in case of abnormal invasion of the placenta (5-year experience of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov). Doctor.Ru. 2019; 11(166): 29-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550 / 1727-2378-2019-166-11-29-34.

20. *Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А., Кутакова Ю.Ю., Кондратьева М.А.* Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий при осуществлении органосохраняющих операций у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(4): 31-7. [Kurzer M.A., Breslav I.Yu., Grigoryan A.M., Latyshkevich O.A., Kutakova Yu.Yu., Kondratieva M.A. Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries during organ-preserving operations in patients with placenta accrete. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2018; 6(4): 31-7. (in Russian)].

21. *Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Ежова Л.С.* Хирургическая тактика при врастании плаценты с различной глубиной инвазии. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 78-82. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1. [Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Ezhova L.S. Surgical tactics for ingrowth of the placenta with different depths of invasion. Obstetrics and gynecology. 2020; 1: 78-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.

22. *Мартынов С.А., Адамян Л.В.* Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты. Гинекология. 2020; 22(5): 70-5. [Martynov S.A., Adamyan L.V. Cesarean scar defect: terminological aspects. Gynecology. 2020; 22(5): 70-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200415.

23. *van der Voet L.F., Jordans I.P.M., Brölmann H.A.M., Veersema S., Huirne J.A.F.* Changes in the uterine scar during the first year after a Caesarean section: a prospective longitudinal study. Gynecol. Obstet. Invest. 2018; 83(2): 164-70. https://dx.doi.org/10.1159/000478046.

24. *Jordans I.P.M., De Leeuw R.A., Stegwee S.I., Amso N.N., Barri- Soldevila P.N., Van Den Bosch T., Huirne J.A.F.* Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(1): 107-15. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19049.

25. *Макиян З.Н., Адамян Л.В., Карабач В.В., Чупрынин В.Д.* Новый метод хирургического лечения несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения с помощью внутриматочного манипулятора с желобом. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 104-10. [Makiyan Z.N., Adamyan L.V., Karabach V.V., Chuprynin V.D. A new method for surgical treatment of uterine scar insuffisiency after a previous cesarean section using an intrauterine manipulator with a groove. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 2: 104-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.104-110.

26. *Naji O., Abdallah Y., Bij De Vaate A.J., Smith A., Pexsters A., Stalder C.* et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012; 39(3): 252-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.10077.

27. *Hsu C., Sandford B.A.* The Delphi technique: making sense of consensus. PARE: Practical Assessment, Research and Evaluation. 2007; 12(10): 1-8. https://dx.doi.org/10.7275/pdz9-th90.

Поступила 15.11.2021
Принята в печать 01.12.2021
Received 15.11.2021
Accepted 01.12.2021

Сведения об авторах:

Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, https://orcid.org/0000-0003-1377-3128, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Перинатального кардиологического центра, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Михеева Александра Андреевна, аспирант, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-30-47, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Воеводина Влада Игоревна, аспирант, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-47, vladavoevodina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9395-5719, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Alexandr I. Gus, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher of Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Radiology Division, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_gus@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1377-3128, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

Tamara A. Yarygina, MD, PhD, Specialist of Ultrasound Diagnostics, Perinatal Cardiology Center, Researcher, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Russia, Moscow, Roublyevskoe Shosse, 135.

Alexandra A. Mikheeva, PhD Student, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495) 438-30-47, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373, 117997, Russia, Moscow, Oparina street, 4.

Vlada I. Voevodina, PhD Student, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-30-47, vladavoevodina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9395-5719, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Institute of Obstetrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Chief Freelance Specialist in Obstetrics of the Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

О.С. КОРОТКЕВИЧ[1], В.Г. МОЗЕС[2], К.Б. МОЗЕС[2], И.А. ЭЙЗЕНАХ[3]

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ

[1]ГБУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №29 им. А.А. Луцика», Новокузнецк, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия
[3]ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова», Новокузнецк, Россия

Цель: *Определить влияние физической активности на мышцы тазового дна у женщин.*
Материалы и методы: *В обзоре приведены научные данные за последние 5 лет, касающиеся влияния физической активности на стрессовое недержание мочи.*
Результаты: *Занятия спортом и фитнесом ассоциированы у женщин со стрессовым недержанием мочи. Чаще всего стрессовое недержание мочи встречается при аэробных нагрузках, связанных с ударным воздействием на нижние конечности: волейбол, бег, батут. Патофизиология данной проблемы связана с двумя ключевыми факторами — повышением внутрибрюшного давления и недостаточностью мышц тазового дна, часто встречающегося у женщин, занимающихся спортом. В отличие от специализированных упражнений, общие физические упражнения не только не подходят для укрепления мышц тазового дна, но и увеличивают вероятность пролапса тазового дна.*
Заключение: *Преимущества активного образа жизни у женщин — профилактика множества заболеваний, улучшение здоровья и качества жизни — существенно перекрывают проблему, обусловленную стрессовым недержанием мочи. Активно развиваются стратегии, направленные на снижение частоты стрессового недержания мочи у женщин, занимающихся спортом.*

Ключевые слова: *пролапс тазового дна, стрессовое недержание мочи, спорт, внутрибрюшное давление, упражнения для мышц тазового дна.*

Вклад авторов: Мозес В.Г., Короткевич О.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Мозес К.Б. — написание текста; Эйзенах И.А. — редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования: Короткевич О.С., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Эйзенах И.А. Физическая активность и стрессовое недержание мочи: версии и контраверсии. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 48-54
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.48-54

O.S. KOROTKEVICH[1], V.G. MOZES[2], K.B. MOZES[2], I.A. EISENAKH[3]

PHYSICAL ACTIVITY AND STRESS URINARY INCONTINENCE: VERSIONS AND CONTRAVERSIONS

[1]A.A. Lutsik Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29, Novokuznetsk, Russia
[2]Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia
[3]G.P. Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russia

Objective: *To determine the impact of physical activity on the pelvic floor muscles in women.*
Materials and methods: *The review provides scientific evidence over the past 5 years regarding the impact of physical activity on stress urinary incontinence.*
Results: *Sports and fitness are associated with stress urinary incontinence in women. Stress urinary incontinence is most common during aerobic exercise associated with shock to the lower extremities: volleyball, running, and trampolining. The pathophysiology of this problem is associated with two key factors: an increase in intra-abdominal pressure and a failure of the pelvic floor muscles, which is common in women involved in sports. Unlike specialized exercises, general exercise is not only inappropriate for strengthening the pelvic floor muscles, but it also increases the likelihood of pelvic floor prolapse.*

Conclusion: *The benefits of an active lifestyle for women, such as prevention of many diseases and improvement of health and quality of life, substantially tackle the problem caused by stress urinary incontinence. Strategies are being actively developed to reduce the incidence of stress urinary incontinence in women involved in sports.*

Keywords: *genital prolapse, stress urinary incontinence, sports, intra-abdominal pressure, pelvic floor exercises.*

Authors' contributions: Mozes V.G., Korotkevich O.S. – concept and design of the investigation, material collection and processing; Mozes K.B. – writing the text; Eizenakh I.A. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation had no sources of funding.

For citation: Korotkevich O.S., Mozes V.G., Mozes K.B., Eizenakh I.A. Physical activity and stress urinary incontinence: versions and contraversions. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 48-54 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.48-54

Стрессовое недержание мочи (СНМ) является актуальной проблемой современной гинекологии. Во всем мире отмечается рост заболеваемости СНМ, независимо от уровня жизни населения и качества оказания медицинской помощи [1]. Эпидемиология СНМ точно не установлена, однако это довольно распространенное заболевание в практике акушера-гинеколога. Например, по данным США, об умеренных и тяжелых симптомах недержания мочи, пролапса или недержания кала сообщает каждая четвертая женщина [2]. Заболевание сопровождается значительным снижением всех компонентов качества жизни женщины, обладает прогредиентным течением и, как правило, требует хирургического лечения [3, 4].

СНМ ассоциируется с женщинами старшей возрастной группы, однако важно понимать, что этот патологический процесс начинается у молодых женщин репродуктивного возраста. Поэтому поиск возможностей профилактики СНМ является перспективным научным направлением.

Физическая нагрузка является значимым и модифицируемым фактором риска СНМ, стоящим на одном уровне с такими известными факторами, как беременность и роды через естественные родовые пути, пожилой возраст и ожирение. Важность физической нагрузки в патогенезе СНМ отражена в ее определении – «жалоба пациента на непроизвольное выделение мочи из уретры при физических усилиях, кашле и чихании» [5]. С другой стороны, физическая нагрузка является неотделимым компонентом физической активности, которая, по определению ВОЗ, описывается как «какое-либо движение тела, производимое скелетными мышцами, которое требует расхода энергии» [6]. Термин «физическая активность» относится к любым видам движений, в том числе во время отдыха, поездок в какие-либо места и обратно или во время работы. Физическая активность предопределена человеку природой – об этом свидетельствуют наши анатомические и физиологические особенности, исследования антропологов и современная эпидемиология. Современный человек мало двигается, много сидит, что в сочетании с доступной и калорийной едой привело к резкому росту заболеваний XXI в. – ожирения, диабета, остеопороза, гипертонической болезни и т.п. [7]. Негативные последствия гиподинамии для здоровья не могут быть преодолены кратковременными физическими нагрузками, поэтому во всем мире поощряются регулярные занятия спортом, физической культурой, интенсивно рекламируется и развивается индустрия фитнеса [8]. И здесь женщина оказывается между «Сциллой и Харибдой» физической нагрузки. С одной стороны, считается, что как умеренная, так и интенсивная физическая активность способствует улучшению здоровья, тренирует мышцы тазового дна и снижает вероятность развития пролапса. С другой стороны, физические нагрузки потенциально могут увеличивать риск развития пролапса тазового дна, частоту СНМ и недержания кала, что может быть причиной отказа молодых женщин от занятий физкультурой и спортом [9]. Поэтому последние научные данные, касающиеся положительного или отрицательного влияния физической активности на развитие и течение СНМ, представляют большой практический интерес.

Исследования последних лет показывают, что занятия спортом и фитнесом у женщин ассоциированы с симптомами СНМ, причем в них раскрывается масштаб этой проблемы. Метаанализ (9 РКИ, 1254 женщин, средний возраст 22,8 года), проведенный в 2020 г., показал, что СНМ встречается у 25,9% спортсменок, причем его распространенность зависит от вида спорта [10]. Максимальные значения СНМ наблюдались у женщин, занимающихся спортом, связанным с интенсивными аэробными физическими нагрузками; максимальная частота – 75,6% – была выявлена у волейболисток, затем, по убывающей: 72,7% – у прыгунов на батуте, 50% – при занятии мини-футболом, 45,5% – у лыжников и бегунов, 44% – у марафонцев, 34,8% – у баскетболисток, 20,8% – у легкоатлеток и 20% – у гандболисток. Интенсивность и сила физических нагрузок напрямую влияют на частоту СНМ. Метаанализ исследований в период 1994–2019 гг. (1263 пациента, средний возраст 22,6 года) показал, что распространенность СНМ при занятиях спортом с низкой, умеренной и высокой интенсивностью составила соответственно 36,4, 50 и 64% [11]. Схожие данные были получены J. Yang et al. (2019, 149 женщин) – по сравнению с обычными аэробными упражнениями у спортсменок, участвующих в кроссфит-упражнениях, частота СНМ была выше: 47,7% – при двойном кроссфите, 41,3% – при прыжках со скакалкой и 28,4% – при бое с тенью (имитация бокса) [12]. В то же время статические тяжелые физические нагрузки сопровождаются СНМ не так часто, как предполагалось ранее. По данным

L. Wikander (2019), симптомы недержания мочи во время тренировок отмечали 37% женщин-пауэрлифтеров, а частота этих симптомов вне тренировок у них составила всего 11% [13].

Важно понимать, что указанные выше данные о частоте СНМ при физической нагрузке, скорее всего, занижены, так как у части спортсменок проблема потери мочи выявляется только при выполнении функционального теста с прокладкой (pad-тест). В исследовании K.M. Dos Santos (2019, 104 нерожавших женщины) при выполнении упражнений в течение часа положительный pad-тест был выявлен у 24% спортсменок, которые ранее не жаловались на СНМ [14].

Приведенные выше данные касаются женщин, занимающихся профессиональным спортом, однако эта проблема касается и любительского спорта. По данным исследователей, 24,6% молодых нерожавших женщин с нормальной массой тела, регулярно посещающих тренажерный зал, сталкиваются с проблемой СНМ.

Экспертом в области спортивной медицины K. Bø (2004) сформулировано две противоположных гипотезы о влиянии физических нагрузок на функцию тазового дна [15]:

1 – физические упражнения укрепляют тазовое дно за счет двух основных эффектов: прямого, обусловленного растяжением и сокращением мышц, что увеличивает их объем и силу, и косвенного, за счет наработки опыта координированного сокращения мышц. Теоретически гипертрофия мышц тазового дна может снизить риск недержания мочи, кала и пролапса гениталий;

2 – физические упражнения за счет пикового увеличения внутрибрюшного давления перегружают, растягивают и ослабляют мышцы тазового дна.

Последняя гипотеза связывает основные негативные эффекты физических упражнений с уровнем внутрибрюшного давления, которое, хоть и является важной константой, существенно меняется при различной физической активности. Вне физической нагрузки внутрибрюшное давление вариабельно в течение дня, так как зависит от множества факторов – эластичности передней брюшной стенки, тонуса мышц брюшного пресса, дыхания, локомоции, акта дефекации, кашля, чихания и т.п. [16]. Считается, что наибольший уровень внутрибрюшного давления достигается при двух видах физических упражнений – силовых статических упражнений, связанных с пиковыми нагрузками (силовое троеборье, тяжелая атлетика), и динамических упражнениях, связанных с бегом и прыжками (бег, аэробика) [17]. Уровень внутрибрюшного давления при выполнении силовых статических упражнений позволяет оценить обзор D. Blazek (2019, 16 исследований): у пауэрлифтеров самый высокий уровень внутрибрюшного давления зафиксирован при приседаниях со штангой (более 200 мм рт. ст.) и становой тяге (161–176 мм рт. ст.), а наименьший – при жиме штанги лежа (79±44 мм рт. ст.) [18]. При ходьбе и беге уровень внутрибрюшного давления ниже, однако существенно меняется от темпа выполнения упражнения: например, ходьба с утяжелением сопровождается линейным увеличением уровня давления при спокойном (42,5±10,2 см вод. ст.), среднем (50,5±10,9 см вод. ст.) и высоком (62,0±12,1 см вод. ст.) темпе [19]. Любопытно, но частота пульса может выступать в качестве косвенного показателя внутрибрюшного давления при аэробных нагрузках, так как исследование A.E. Wolpern (2020, 24 пациента) выявило корреляцию между пульсом и уровнем давления (r=0,67; p<0,001) [20]. Дополнительным фактором, оказывающим влияние на уровень внутрибрюшного давления при аэробных тренировках, является нагрузки при ударе нижних конечностей о землю; этим можно объяснить высокую частоту СНМ у женщин, занимающихся спортом, где преобладают прыжки – волейбол, батут, гимнастика и т.п. [21].

При силовых статических упражнениях женщина может управлять внутрибрюшным давлением, тогда как при динамической нагрузке, связанной с ритмичным выполнением стереотипных упражнений, например при беге, регулировать внутрибрюшное давление при каждом повторении упражнения становится невозможно [22]. Поэтому пациенты с СНМ могут научиться регулировать пиковые повышения внутрибрюшного давления при кашле или чихании, тем самым снижая клинические проявления заболевания.

Роль высокого внутрибрюшного давления в генезе СНМ сформулирована в «гипотезе гамака», которая предполагает, что регулярное повышение внутрибрюшного давления при физических нагрузках может вызывать парадоксальные эффекты: растяжение тазовых связок и мышц тазового дна либо, наоборот, их гипертонус с отсутствием должного расслабления. Оба эффекта сопровождаются функциональной и органической недостаточностью мышц тазового дна и являются первым шагом к формированию пролапса гениталий и СНМ [23].

Внутрипузырное давление определяется внутрибрюшным давлением, тогда как внутриуретральное давление зависит от сфинктера, мышц и связок тазового дна (*m. levator ani*, передняя стенка влагалища). При повышенном внутрибрюшном давлении механизм удержания мочи уретрой включает укорочение подуретральной части стенки влагалища и *m. levator ani*, при этом крестцово-маточные связки тянутся в заднем направлении [17]. Травма *m. levator ani* сопровождается дисрегуляцией этого механизма. Магнитно-резонансная томография подтвердила частое формирование стресс-индуцированной гипертрофии *m. levator ani* у профессиональных спортсменок, а технология определения максимального произвольного сокращения (maximum voluntary contraction, MVC) часто выявляла у них функциональные нарушения мышц тазового дна [23].

Существует ли возможность избежать чрезмерного подъема внутрибрюшного давления при выполнении физических нагрузок? В индустрии фитнеса существуют специальные программы для женщин с высоким риском СНМ. Включенные в них упражнения считаются «безопасными», так как теоретически не приводят к пиковым подъемам внутрибрюшного давления. Примером таких упражнений может быть йога или пилатес, где упражнения в основном связаны с

дыханием и растяжением, или «безопасный» режим выполнения физических упражнений, при котором рекомендуется снизить напряжение передней брюшной стенки. Исследование 2015 г., выполненное на небольшой выборке (20 здоровых женщин, средний возраст 43 года), показало, что внутрибрюшное давление, косвенно измеренное при помощи интравагинального датчика, при выполнении упражнений пилатеса не превышало пороговых значений в 12 упражнениях из 22 [24]. Однако последующие исследования позволяют усомниться в наличии «безопасных» упражнений или безопасном режиме их выполнения. T. Tian (2018, 53 пациента) изучала внутрибрюшное давление при помощи интравагинального датчика в серии упражнений, выполняемых в обычном и «безопасном» режиме, результаты которых сравнивались с пиковыми значениями давления при кашле и пробе Вальсальвы [25]. Исследование не выявило различий в показателях внутрибрюшного давления при обычном и «безопасном» режиме выполнения упражнений. Опубликованный в 2019 г. Кокрейновский обзор (2 РКИ, 49 женщин) также не выявил положительного эффекта йоги на симптомы СНМ [26].

Вторым слабым звеном в патофизиологии СНМ у женщин являются непосредственно мышцы тазового дна, поэтому важно понимать, какой эффект оказывают на них физические упражнения. Тонус и сила мышц тазового дна являются ключевыми факторами патогенеза СНМ. Увеличение заболеваемости СНМ с возрастом во многом связывают с саркопенией, при которой происходит преимущественная потеря мышечных волокон II типа и превращение волокон II типа в тип I, что негативно сказывается на силе мышц тазового дна [27]. К сожалению, исследований, касающихся долгосрочных эффектов физических упражнений на силу и тонус мышц тазового дна, не проводилось. С другой стороны, исследования последних лет, оценивающие краткосрочные эффекты общих, не специальных упражнений (типа упражнения Кегеля) на мышцы тазового дна, продемонстрировали отсутствие явного положительного эффекта. Причем это касалось любых упражнений, выполняемых с высокой нагрузкой. Сравнение (2018, 34 женщины) силы мышц тазового дна у спортсменок (среднее время тренировок 11,4 ч в неделю) и у нетренированных женщин (физическая активность 1,3 ч в неделю) не выявило статистически значимого различия (средняя сила мышц тазового дна составляла 45±2 гПа против 43±4 гПа соответственно; p=0,36) [28]. При этом частота СНМ составила 61,1% среди спортсменок и 12,5% среди нетренированных женщин (p<0,05). M.L. Middlekauff (2016, 70 нерожавших женщин) показала, что интенсивные (кроссфит) и умеренные (ходьба) тренировки не оказывали существенного влияния на силу и выносливость мышц тазового дна [29]. Схожие данные получены для фитнеса (2020, 203 нерожавших женщины) – упражнения не приводили к укреплению мышц тазового дна [30, 31]. Менее интенсивные физические упражнения типа йоги и пилатеса, связанные с контролем мышечных сокращений и дыхания, также не приводят к увеличению силы мышц тазового дна [32]. И наконец, даже просто умеренная физическая активность не оказывает положительного влияния на силу и тонус мышц тазового дна. В исследовании L.R. Varella (2016, 100 женщин в постменопаузе) не было выявлено линейной связи между уровнем физической активности и тонусом мышц тазового дна, а в исследовании K. Bø (2016, 218 беременных женщин) небольшое, но регулярное выполнение аэробных нагрузок во II триместре беременности не выявило различий в частоте СНМ между сравниваемыми группами тренирующихся и не тренирующихся женщин [33, 34].

Кроме того, интенсивная физическая активность может вызывать у женщин перенапряжение и феномен усталости мышц тазового дна, который сопровождается нарушением расслабления и дискоординацией сокращения мышечных волокон [35]. Потенциальная опасность этого феномена была показана в обзоре 5 РКИ (2018, 30 320 женщин): в трех исследованиях была выявлена ассоциация между усталостью мышц тазового дна и развитием СНМ [36].

Общий вывод всех перечисленных выше исследований – общие упражнения и тренировки не только не подходят для укрепления мышц тазового дна, но и увеличивают вероятность пролапса гениталий и СНМ. В целом можно констатировать, что любая физическая активность, например при выполнении профессиональных обязанностей или в быту, сопровождается риском СНМ. И хотя ряд исследований показал потенциальную пользу умеренных физических упражнений для профилактики СНМ у обывателей, полученные положительные эффекты были обусловлены не тренировкой мышц тазового дна, а влиянием на другие факторы, например снижение веса [2].

Анализируя приведенные выше данные, невольно напрашивается вопрос: надо ли тогда вообще пропагандировать здоровый образ жизни, занятия спортом и фитнесом среди женщин, если даже умеренная физическая активность ведет к увеличению частоты СНМ? Исследования последних лет дают несколько ответов на этот вопрос.

Во-первых, преимущества активного образа жизни у женщин – профилактика множества заболеваний, улучшение здоровья и качества жизни – существенно перекрывают проблему, обусловленную СНМ [37].

Во-вторых, активно развиваются стратегии, направленные на снижение частоты СНМ у женщин, занимающихся спортом. Их можно разделить на поведенческие, немедикаментозные и медикаментозные.

К поведенческим методам профилактики СНМ относят мочеиспускание перед тренировками, снижение потребления жидкости непосредственно перед физической активностью, ношение одежды темного цвета, использование тампонов и впитывающих прокладок [38]. Данный подход не является лечением СНМ, однако помогает женщине преодолеть психологические проблемы, создать иллюзию контроля над проблемой и снизить риск отказа от занятия спортом или физкультурой.

Немедикаментозные методы включают специальные упражнения для тренировки мышц тазового дна, классическим примером которых является упражнение Кегеля. Следует отметить, что эффек-

тивность данной стратегии является предметом оживленных дискуссий. Опубликованный в 2015 г. Кокрейновский обзор 13 РКИ (1164 пациента) показал, что добавление упражнений для тренировки мышц тазового дна к другим методам лечения (рассматривались фармакотерапия, слинг и физиолечение) не оказывает положительного эффекта на симптомы СНМ (правда, авторами оговаривалось низкое качество представленных исследований) [39]. В то же время обсервационное исследование 2020 г. (14 пациентов) продемонстрировало высокую эффективность специальных упражнений для тренировки мышц тазового дна у профессиональных спортсменов с симптомами СНМ [40]. Последние данные показывают, что специальные упражнения хорошо работают у всех категорий женщин и при разных видах неудержания мочи. Например, в послеродовом периоде (2018, РКИ 84 пациентки) средние различия в пользу интервенционной группы в силе мышц тазового дна составили 5 гПа (95% ДИ 2–8; p=0,003) [41], выносливости – 50 гПа/с (95% ДИ 23–77; p=0,001), после гинекологических органоуносящих операций [42], у рожавших и нерожавших пациенток [43] и т.п. Кокрейновский обзор 2018 г. (31 РКИ, 1817 женщин) показал, что тренировка мышц тазового дна у женщин с любым типом недержания мочи увеличивает частоту излечения в пять раз (35% против 6%; ОШ 5,34; 95% ДИ 2,78–10,26) [44]. Исключение составляют только женщины после операции по поводу коррекции генитального пролапса; у них специальные упражнения оказались малоэффективными, и их результаты нивелировались исходами хирургического лечения [45, 46].

Многообещающие результаты демонстрирует методика специализированных упражнений для мышц тазового дна с биологической обратной связью, позволяющая улучшить контроль за тазовыми функциями и снизить частоту СНМ практически при всех видах тренировок [47, 48].

Основная проблема реализации данной стратегии заключается в том, что многие пациенты, занимающиеся спортом и физкультурой и испытывающие симптомы СНМ, не знают об эффективности специализированных упражнений [49]. Норвежское исследование (2020, 132 спортсменки) показало, что среди спортсменок, занимающихся художественной гимнастикой и страдающих СНМ, 69,1% вообще не слышали о том, что существуют мышцы тазового дна, а 77,6% не владели информацией о возможности коррекции проблемы потери мочи.

Среди немедикаментозных методов профилактики СНМ спортсменкам можно рекомендовать вагинальные пессарии, помогающие уретре выполнять запирательную функцию при тяжелых физических нагрузках, однако данные об их эффективности весьма ограничены [17].

Фармакологические препараты – агонисты альфа-адренорецепторов (эфедрин, норадреналин и фенилпропаноламин), имипрамин и дулоксетин редко применяются в спорте и фитнесе, так как проблема СНМ вне тренировок пациенток обычно не беспокоит [17].

Заключение

Таким образом, преимущества активного образа жизни у женщин – профилактика множества заболеваний, улучшение здоровья и качества жизни – существенно перекрывают проблему, обусловленную СНМ. Активно развиваются стратегии, направленные на снижение частоты СНМ у женщин, занимающихся спортом.

Литература/References

1. *Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д.* Пролапс гениталий: взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 33-40. [Smolnova T.Y., Chuprynin V.D. Genital prolapse: a look at the problem. Obstetrics and gynecology. 2018; 10: 33-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.33-40.
2. *Nygaard I.E., Shaw J.M.* Physical activity and the pelvic floor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214(2):164-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.067.
3. *Mowat A., Maher D., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Maher C.* Surgery for women with posterior compartment prolapse. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; (3): CD012975. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012975.
4. *Ильина И.Ю., Чикишева А.А., Доброхотова Ю.Э.* Особенности течения недержания мочи в разные периоды жизни женщины. Акушерство и гинекология. 2020; 10: 195-202. [Ilyina I.Yu., Chikisheva A.A., Dobrokhotova Yu.E. Features of the course of urinary incontinence in different periods of a woman's life. Obstetrics and gynecology. 2020; 10: 195-202. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.195-202.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Недержание мочи». 2020. [Ministry of Health of Russia. Clinical guidelines "Urinary incontinence". 2020. (in Russian)].
6. WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.
7. *González K., Fuentes J., Márquez J.L.* Physical inactivity, sedentary behavior and chronic diseases. Korean J. Fam. Med. 2017; 38(3): 111-5. https://dx.doi.org/10.4082/kjfm.2017.38.3.111.
8. *Prince S.A., Rasmussen C.L., Biswas A., Holtermann A., Aulakh T., Merucci K., Coenen P.* The effect of leisure time physical activity and sedentary behaviour on the health of workers with different occupational physical activity demands: a systematic review. Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 2021; 18(1): 100. https://dx.doi.org/10.1186/s12966-021-01166-z.
9. *Hagovska M., Švihra J., Buková A., Dračková D., Švihrová V.* Prevalence and risk of sport types to stress urinary incontinence in sportswomen: A cross-sectional study. Neurourol. Urodyn. 2018; 37(6): 1957-64. https://dx.doi.org/10.1002/nau.23538.
10. *Pires T., Pires P., Moreira H., Viana R.* Prevalence of urinary incontinence in high-impact sport athletes: A systematic review and meta-analysis. J. Hum. Kinet. 2020; 73: 279-88. https://dx.doi.org/10.2478/hukin-2020-0008.
11. *Sorrigueta-Hernández A., Padilla-Fernandez B.Y., Marquez-Sanchez M.T., Flores-Fraile M.C., Flores-Fraile J., Moreno-Pascual C.* et al. Benefits of physiotherapy on urinary incontinence in high-performance female athletes. Meta-analysis et al. Benefits of physiotherapy on urinary incontinence in high-performance female athletes. Meta-analysis. J. Clin. Med. 2020; 9(10): 3240.
12. *Yang J., Cheng J.W., Wagner H., Lohman E., Yang S.H., Krishingner G.A.* et al. The effect of high impact crossfit exercises on stress urinary incontinence in physically active women. Neurourol. Urodyn. 2019; 38(2): 749-56. https://dx.doi.org/10.1002/nau.23912.
13. *Wikander L., Cross D., Gahreman D.E.* Prevalence of urinary incontinence in women powerlifters: a pilot study. Int Urogynecol J. 2019; 30(12): 2031-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-019-03870-8.
14. *Dos Santos K.M., Da Roza T., Tonon da Luz S.C., Hort J.P., Kruger J.M., Schevchenco B.* Quantification of urinary loss in ulliparous athletes during 1 hour

of sports training. PM R. 2019; 11(5): 495-502. https://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.08.383.

15. *Bø K.* Urinary incontinence, pelvic floor dysfunction, exercise and sport. Sports Med. 2004; 34(7): 451-64. https://dx.doi.org/10.2165/00007256-200434070-00004.

16. *Falah-Hassani K., Reeves J., Shiri R., Hickling D., McLean L.* The pathophysiology of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int. Urogynecol. J. 2021; 32(3): 501-52. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-020-04622-9. Erratum in: Int. Urogynecol. J. 2021; 32(6): 1607.

17. *Rzymski P., Burzyński B., Knapik M., Kociszewski J., Wilczak M.* How to balance the treatment of stress urinary incontinence among female athletes? Arch. Med. Sci. 2020; 17(2): 314-22. https://dx.doi.org/10.5114/aoms.2020.100139.

18. *Blazek D., Stastny P., Maszczyk A., Krawczyk M., Matykiewicz P., Petr M.* Systematic review of intra-abdominal and intrathoracic pressures initiated by the Valsalva manoeuvre during high-intensity resistance exercises. Biol. Sport. 2019; 36(4): 373-86. https://dx.doi.org/10.5114/biolsport.2019.88759.

19. *Coleman T.J., Hamad N.M., Shaw J.M., Egger M.J., Hsu Y., Hitchcock R.* et al. Effects of walking speeds and carrying techniques on intra-abdominal pressure in women. Int. Urogynecol. J. 2015; 26(7): 967-74. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-014-2593-5.

20. *Wolpern A.E., de Genmaro J.D., Brusseau T.A., Byun W., Egger M.J., Hitchcock R.W., Nygaard I.E., Sheng X., Shaw J.M.* Relationship of heart rate, perceived exertion, and intra-abdominal pressure in women. J Clin Exerc Physiol. 2020; 9(3): 97-103. https://dx.doi.org/10.31189/2165-6193-9.3.97.

21. *Goldstick O., Constantini N.* Urinary incontinence in physically active women and female athletes. Br J Sports Med. 2014; 48(4): 296-8. https://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2012-091880.

22. *Kruger J.* High impact exercise may cause pelvic floor dysfunction: AGAINST: Is high-impact exercise really bad for your pelvic floor? BJOG. 2018; 125(5): 615. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15024.

23. *Joseph C., Srivastava K., Ochuba O., Rao S.W., Alkayyali T., Sandhu J.K.* et al. Stress urinary incontinence among young nulliparous female athletes. Cureus. 2021; 13(9): e17986. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.17986.

24. *Coleman T.J., Nygaard I.E., Holder D.N., Egger M.J., Hitchcock R.* Intra-abdominal pressure during Pilates: unlikely to cause pelvic floor harm. Int. Urogynecol. J. 2015; 26(8): 1123-30. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-015-2638-4.

25. *Tian T., Budgett S., Smalldridge J., Hayward L., Stinear J., Kruger J.* Assessing exercises recommended for women at risk of pelvic floor disorders using multivariate statistical techniques. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(10): 1447-54. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3473-6.

26. *Wieland L.S., Shrestha N., Lassi Z.S., Panda S., Chiaramonte D., Skoetz N.* Yoga for treating urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; (2): CD012668. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012668.pub2.

27. *Basualto-Alarcón C., Varela D., Duran J., Maass R., Estrada M.* Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014; 5: 217. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2014.00217.

28. *Ludvíkdottir I., Hardardottir H., Sigurdardottir T., Ulfarsson G.F.* [Comparison of pelvic floor muscle strength in competition-level athletes and untrained women]. Laeknabladid. 2018; 104(3): 133-8. https://dx.doi.org/10.17992/lbl.2018.03.177.

29. *Middlekauff M.L., Egger M.J., Nygaard I.E., Shaw J.M.* The impact of acute and chronic strenuous exercise on pelvic floor muscle strength and support in nulliparous healthy women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 215(3): 316.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.031. Erratum in: Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(5): 501.

30. *Moss W., Shaw J.M., Yang M., Sheng X., Hitchcock R., Niederauer S.* et al. The association between pelvic floor muscle force and general strength and fitness in postpartum women. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2020; 26(6): 351-7. https://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000718.

31. *Bø K.* Exercise and pelvic floor dysfunction in female elite athletes. In: Mountjoy M.L., ed. Handbook of sports medicine and science. The female athlete. Oslo, Norway: Wiley Blackwell; 2014: 76-85.

32. *Ferla L., Paiva L.L., Darki C., Vieira A.* Comparison of the functionality of pelvic floor muscles in women who practice the Pilates method and sedentary women: a pilot study. Int. Urogynecol. J. 2016; 27(1): 123-8.

33. *Varella L.R.D., Torres V.B., Angelo P.H.M., de Oliveira M.C.E., de Barros A.C.M., de Souza Ramalho Viana E., de Albuquerque Barbosa Cabral Micussi M.T.* Influence of parity, type of delivery, and physical activity level on pelvic floor muscles in postmenopausal women. J. Phys. Ther. Sci. 2016; 28(3): 824-30. https://dx.doi.org/10.1589/jpts.28.824.

34. *Bø K., Ellstrøm E.M., Hilde G.* Regular exercisers have stronger pelvic floor muscles than nonregular exercisers at midpregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(4): 427.e1-427.e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.220.

35. *Dornowski M., Makar P., Sawicki P., Wilczyńska D., Vereshchaka I., Ossowski Z.* Effects of low- vs high-volume swimming training on pelvic floor muscle activity in women. Biol. Sport. 2019; 36(1): 95-9. https://dx.doi.org/10.5114/biolsport.2018.78909.

36. *Thomaz R.P., Colla C., Darski C., Paiva L.L.* Influence of pelvic floor muscle fatigue on stress urinary incontinence: a systematic review. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(2): 197-204. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3538-6.

37. *Batmani S., Jalali R., Mohammadi M., Bokaee S.* Prevalence and factors related to urinary incontinence in older adults women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Geriatr. 2021; 21(1): 212. https://dx.doi.org/10.1186/s12877-021-02135-8.

38. *de Vries A.M., Heesakkers J.P.F.A.* Contemporary diagnostics and treatment options for female stress urinary incontinence. Asian J. Urol. 2018; 5(3): 141-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajur.2017.09.001.

39. *Ayeleke R.O., Hay-Smith E.J., Omar M.I.* Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (11): Cd010551. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010551.pub3.

40. *Pires T.F., Pires P.M., Moreira M.H., Gabriel R.E.C.D., João P.V., Viana S.A., Viana R.A.* Pelvic floor muscle training in female athletes: A randomized controlled pilot study. Int. J. Sports Med. 2020; 41(4): 264-70. https://dx.doi.org/10.1055/a-1073-7977. Erratum in: Int. J. Sports Med. 2020 Mar 18.

41. *Sigurdardottir T., Steingrimsdottir T., Geirsson R.T., Halldorsson T.I., Aspelund T., Bø K.* Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence?: An assessor-blinded randomized controlled trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 222(3): 247.e1-247.e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.011.

42. *Wang S., Gao L., Wen H., Gao Y., Lv Q., Li H.* et al. Evaluation of pelvic floor muscle function (PFMF) in cervical cancer patients with Querleu-Morrow type C hysterectomy: a multicenter study. Arch. Gynecol. Obstet. 2021 Oct 28. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06290-6.

43. *Ithamar L., de Moura Filho A.G., Rodrigues M.A.B., Cortez K.C.D., Machado V.G., de Paiva Lima C.R.O.* et al. Abdominal and pelvic floor electromyographic analysis during abdominal hypopressive gymnastics. J. Bodyw. Mov. Ther. 2018; 22(1): 159-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2017.06.011.

44. *Dumoulin C., Cacciari L.P., Hay-Smith E.J.C.* Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; (10): CD005654. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005654.pub4.

45. *Bazzet R.* Impact of pelvic floor muscle training in pelvic organ prolapse. Int. Urogynecol. J. 2021; 32(6): 1351-60. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-020-04613-w.

46. *Nyhus M.Ø., Mathew S., Salvesen Ø., Salvesen K.Å., Stafne S., Volløyhaug I.* Effect of preoperative pelvic floor muscle training on pelvic floor muscle contraction and symptomatic and anatomical pelvic organ prolapse after surgery: randomized controlled trial. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 56(1): 28-36. https://dx.doi.org/10.1002/uog.22007.

47. *Kopańska M., Torices S., Czech J., Kaziara W., Toborek M., Dobrek Ł.* Urinary incontinence in women: biofeedback as an innovative treatment method. Ther. Adv. Urol. 2020; 12: 1756287220934359. https://dx.doi.org/10.1177/1756287220934359.

48. *Liu Y.J., Wu W.Y., Hsiao S.M., Ting S.WH., Hsu H.P., Huang C.M.* Efficacy of pelvic floor training with surface electromyography feedback for female stress urinary incontinence. Int. J. Nurs. Pract. 2018; 24(6): e12698. https://dx.doi.org/10.1111/ijn.12698.
49. *Gram M.C., Bø K.* Igh level rhythmic gymnasts and urinary incontinence: prevalence, risk factors, and influence on performance. Scand. J. Med. Sci. Sports. 2020; 30(1): 159-65. https://dx.doi.org/10.1111/sms.13548.

Поступила 18.11.2021
Принята в печать 30.11.2021
Received 18.11.2021
Accepted 30.11.2021

Сведения об авторах:
Короткевич Олеся Сергеевна, врач акушер-гинеколог, Новокузнецкая городская клиническая больница №29 им. А.А. Луцика, Новокузнецк, Россия, +7(904)998-03-39, olesya.korotkevich@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0001-7953-1397.
Мозес Вадим Гельевич, д.н.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия, +7(904)573-24-43, vadimmoses@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3269-9018.
Мозес Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия, +79502761185, kbsolo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2906-621.
Эйзенах Игорь Александрович, к.н.н., врач-уролог, Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова, Новокузнецк, Россия, +7(905)905-13-00, https://orcid.org/0000-0002-0895-2626.

Authors' information:
Olesya S. Korotkevich, obstetrician-gynecologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 named after A.A. Lutsik, Novokuznetsk, Russia, +7(904)998-03-39, olesya.korotkevich@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0001-7953-1397.
Vadim G. Mozes, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia, +7(904)573-24-43, vadimmoses@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3269-9018.
Kira B. Mozes, Assistant, Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia, +79502761185, kbsolo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2906-621.
Igor A. Eisenakh, MD, PhD, urologist, Novokuznetsk City clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia, +7(905)905-13-00, https://orcid.org/0000-0002-0895-2626.

ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

29–30 ИЮНЯ
2022

ГИБРИДНЫЙ
ФОРМАТ

XV Юбилейный региональный научно-образовательный форум

Мать и Дитя

Организаторы

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

Российское общество акушеров-гинекологов

Руководители форума

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор
Сухих Г.Т.

Президент РОАГ, академик РАН, д.м.н., профессор
Серов В.Н.

Участие в научной программе
Баранов Игорь Иванович
+7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
i_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта
Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94
knyazeva@medievent.ru

Регистрация участников
Николай Скибин
+7 (495) 721-88-66 (111)
+7 (929) 646-51-66
reg@medievent.ru

Аккредитация СМИ
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@medievent.ru

Подробнее на сайтах mother-child.ru и medievent.ru

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.Е. КАН, З.Х. САЛПАГАРОВА, В.Л. ТЮТЮННИК, В.С. ЩИПИЦЫНА, А.М. КРАСНЫЙ

СОДЕРЖАНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТОВ В КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

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

Цель: *Определить содержание про- и антиоксидантов в капиллярной крови беременных женщин при преждевременных родах и при физиологической беременности на аналогичных преждевременным родам сроках.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 47 беременных, из них 31 – с преждевременными родами и 16 – с физиологичной беременностью. Забор периферической крови проводился во время преждевременных родов у первой группы и на аналогичных сроках в контрольной группе. Уровень активных форм кислорода и антиоксидантной защиты был определен колориметрическим методом с помощью прибора FORM 3000 («Каллегари», Италия) с использованием тестов FORT, FORD соответственно. Для забора крови были использованы капилляры с гепарином в качестве антикоагулянта. Для статистической обработки результатов и построения графиков использовались программы Attestat (Россия), Statistica 10 и OriginPro 8.5 (USA).*

Результаты: *При преждевременных родах наблюдалось повышение уровня активных форм кислорода (АФК) по сравнению с контрольной группой. Их содержание по группам соответственно составило 2,51 (2,06;3,03) ммоль/л и 1,22 (1,22;1,66) ммоль/л (p=0,01). Площадь под ROC-кривой AUC=0,90. Содержание антиоксидантов в капиллярной крови было повышено в группе контроля – 1,5 (1,03;2,31) ммоль/л, у женщин с преждевременными родами – 0,97 (0,35;1,195) ммоль/л. Площадь под ROC-кривой AUC=0,77. Наибольшую значимость показало сочетанное определение обоих параметров (активные формы кислорода + антиоксиданты). Площадь под ROC-кривой AUC=0,93.*

Заключение: *Проведенное исследование доказывает, что преждевременные роды ассоциированы с синдромом системного воспалительного ответа, который, как известно, сопровождается развитием оксидативного стресса, приводящего к усилению процессов апоптоза, и нарушениями как на клеточном, так и субклеточном уровнях. Изучение показателей оксидативного стресса и антиоксидантов позволяет определять уровень провоспалительного ответа и прогнозировать развитие осложнений, а также оценивать эффективность терапии, направленной на пролонгирование беременности.*

Ключевые слова: *преждевременные роды, антиоксидантная защита, окислительный стресс, беременность.*

Вклад авторов: Кан Н.Е., Салпагарова З.Х., Тютюнник В.Л., Щипицына В.С., Красный А.М. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-4566.2018.7.

Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали добровольное 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: Кан Н.Е., Салпагарова З.Х., Тютюнник В.Л., Щипицына В.С., Красный А.М. Содержание про- и антиоксидантов в капиллярной крови при преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 56-61
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.56-61

N.E. KAN, Z.KH. SALPAGAROVA, V.L. TYUTYUNNIK, V.S. SHCHIPITSYNA, A.M. KRASNYI

PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT CONTENT IN CAPILLARY BLOOD IN PRETERM BIRTH

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

Objective: *To determine the content of prooxidants and antioxidants in the capillary blood obtained at the same gestation stage from pregnant women who had preterm birth and normal pregnancy.*

Materials and methods: *The study included 47 pregnant women. The main group consisted of 31 patients who had preterm birth and control group included 16 women with a normal pregnancy. The peripheral blood samples were obtained from the patients of both groups at the same gestation stage. The level of reactive oxygen species and antioxidant protection was determined by means of a FORM 3000 device using FORT and FORT kits (Callegari, Italy). The capillary blood was obtained and heparin was used as an anticoagulant. Statistical analysis and plotting were performed using Attestat (Russia), Statistica 10, and OriginPro 8.5 (USA) software.*

Results: *There was an increase in the level of reactive oxygen species (ROS) in the main group in comparison with the control group. Their content in patients with preterm birth and normal pregnancy was 2.51 (2.06; 3.03) mmol/L and 1.22 (1.22; 1.66) mmol/L (p=0.01), respectively. The area under the ROC-curve was 0.90. The content of antioxidants in capillary blood was increased in the control group, namely 1.5 (1.03;2.31) mmol/L; their content was 0.97 (0.35;1.195) mmol/L in women with preterm birth. The area under the ROC-curve was 0.77. The combined measurement of both parameters (reactive oxygen species and antioxidants) showed the greatest significance. The area under the ROC-curve was 0.93.*

Conclusion: *Preterm birth is associated with a systemic inflammatory response syndrome which is known to be accompanied by the development of oxidative stress leading to increased processes of apoptosis and disorders both at the cellular and subcellular levels. It is possible to determine the level of proinflammatory response and predict the development of complications, as well as to evaluate the effectiveness of therapy aimed at prolonging pregnancy by studying the indicators of oxidative stress and antioxidants.*

Keywords: *preterm birth, antioxidant protection, oxidative stress, pregnancy.*

Authors' contributions: Kan N.E., Salpagarova Z.Kh., Tyutyunnik V.L., Shchipitsyna V.S., Krasnyi A.M. – developing the design of the study, obtaining the data for analysis, review of the literature on the subject of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: The work was supported by the Grants of the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools of the Russian Federation No. NSh-4566.2018.7.

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: Kan N.E., Salpagarova Z.Kh., Tyutyunnik V.L., Shchipitsyna V.S., Krasnyi A.M. Prooxidant and antioxidant content in capillary blood in preterm birth. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 56-61 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.56-61

Преждевременные роды (ПР), являющиеся составляющей больших акушерских синдромов, остаются главной причиной перинатальной заболеваемости и младенческой смертности, а их частота не имеет тенденции к снижению [1–3].

Известно, что ПР представляют собой раннюю идиопатическую активацию нормального процесса родов, основой которой является воспалительная децидуальная активация, которая проявляется развитием окислительного стресса, усилением процессов апоптоза на клеточном и субклеточном уровнях [4, 5], что, в свою очередь, сопровождается дисбалансом в продукции активных форм кислорода (АФК) и факторов антиоксидантной защиты [5, 6]. В работе S.M. Yellon et al. [4] показано, что воспаление, вызванное инфекцией, и другие факторы риска спонтанных ПР и преждевременного разрыва плодных оболочек могут вызвать окислительно-восстановительный дисбаланс, увеличивая высвобождение свободных радикалов и разрушая антиоксидантную защиту [7–9]. Окислительный стресс может инициировать внутриклеточные сигнальные каскады, которые увеличивают продукцию провоспалительных медиаторов.

Следует отметить, что модификации, вызванные дисбалансом АФК и антиоксидантного статуса (АОС), приводят к появлению новых функциональных групп, таких как гидроксильные или карбонильные группы, что приводит к фрагментации белка, образованию перекрестных связей белок-белок, нарушению третичной структуры и потере функциональной активности [10–12]. Кроме того, АФК обладают общебиологическим токсическим действием, приводя к прямому перекисному окислению мембран, белков, структурных ферментов, а также нуклеиновых кислот [13–15].

В связи с вышеизложенным, представляет интерес определение уровня АФК и антиоксидантов для совершенствования ранней диагностики и прогнозирования ПР.

Цель исследования: определить содержание про- и антиоксидантов в капиллярной крови беременных женщин при ПР и при физиологической беременности на аналогичных ПР сроках.

Материалы и методы

В исследование включены 47 беременных, разделенных на 2 группы: группу 1 (основную) составила 31 женщина с ПР; группу 2 (контроля) – 16 пациенток без отягощенного акушерского анамнеза, родоразрешенных на доношенном сроке беременности. В группе контроля материал для исследования был набран на аналогичных ПР сроках.

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, одобрено локальным этическим комитетом; все беременные подписали добровольное информированное согласие.

Критериями включения явились: одноплодная беременность на сроке от 22⁰ до 36⁶ недель с интактными плодными оболочками и наличие клинических признаков ПР. Для определения срока беременности использовались общепринятые методы и результаты ультразвукового скрининга в I триместре.

Критериями исключения были: многоплодная беременность, резус-сенсибилизация, тяжелая экстрагенитальная патология, задержка роста плода, преэклампсия.

В качестве исследуемого материала была использована капиллярная кровь, центрифугированная при 800g в течение 1 мин. Кровь набирали в капилляры. Интервал времени между забором крови у пациенток и проведением исследования был не более 25 мин.

АФК определяли с помощью теста FORT («Каллегари», Италия), колориметрического анализа, основанного на способности переходных металлов, таких как железо, катализировать распад гидропероксидов (ROOH) на производные радикалы в соответствии с реакцией Фентона. Растворяясь в кислотном буфере, гидропероксиды реагировали с ионами переходных металлов, высвобождающимися из белков в кислой среде, и превращались в алкокси- ($RO^{\cdot}$) и перокси- ($ROO^{\cdot}$) радикалы. Виды радикалов, образующихся в результате реакции, взаимодействуют с добавкой (производным фенилендиамина [$2CrNH_2$]), образующей окрашенный, довольно долгоживущий катион-радикал, который можно оценить с помощью спектрофотометра при 505 нм (реакция на основе линейной кинетики, 37°C). Интенсивность цвета напрямую коррелирует с количеством радикальных соединений, концентрацией гидропероксидов и, следовательно, с окислительным статусом образца в соответствии с законом Ламберта–Бера.

$R\text{-}OOH + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\cdot} + OH^{-} + Fe^{3+}$

$R\text{-}OOH + Fe^{3+} \rightarrow ROO^{\cdot} + H^{+} + Fe^{2+}$

$RO^{\cdot} + ROO^{\cdot} + 2CrNH_2 \rightarrow ROO^{-} + RO^{-} + [CrNH_2^{+\cdot}]$

Результаты выражаются в виде эквивалентных концентраций H_2O_2, ммоль/л.

Тест FORD использует предварительно сформированные стабильные и окрашенные радикалы и определяет снижение абсорбции, которое пропорционально концентрации антиоксиданта в крови в образце в соответствии с законом Ламберта–Бера. В присутствии кислого буфера (pH=5,2) и окислителя (FeC_{13}) хромоген, содержащий 4-амино-N, N-диэтиланилинсульфат, образует стабильный и окрашенный катион-радикал, обнаруживаемый фотометрически при 505 нм. Антиоксидантные соединения в образце уменьшают катион-радикал хромогена, вызывая обесцвечивание раствора, которое пропорционально их концентрации. Значения оптической плотности, полученные для образцов, сравнивают со стандартной кривой, полученной с использованием Trolox (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), производного витамина Е для проницаемых клеток, обычно используемого в качестве антиоксиданта.

$\text{Хромоген}_{(\text{без цвета})} + Fe^{2+} + H^{+} \rightarrow \text{хромоген}^{+\cdot}{}_{(\text{фиолетовый})}$

$\text{Хромоген}^{+}{}_{(\text{фиолетовый})} + AOH \rightarrow \text{хромоген}_{(\text{без цвета})} + AO$

Полученные значения оптической плотности сравнивали со стандартными кривыми, полученными для Trolox (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), производного витамина Е с повышенной растворимостью в воде. Значения FORD представлены в эквивалентах Trolox, ммоль/л.

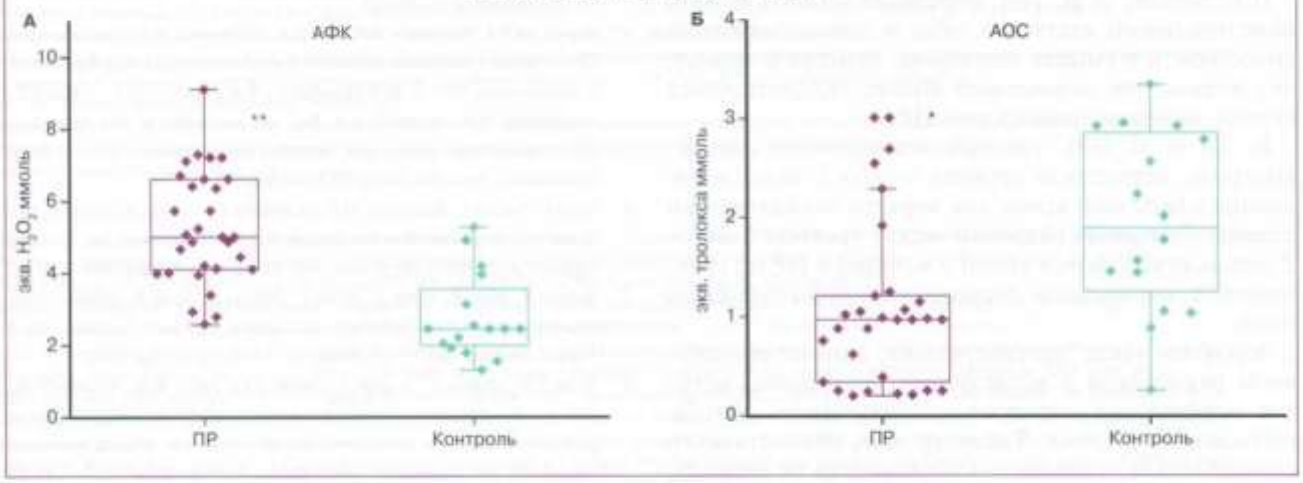
Статистический анализ

Результаты представлены в тексте в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me (Q1;Q3), на рисунках – в виде диаграмм размаха (5%, Q1, Me, Q3, 95%). Статистическая значимость различий рассчитывалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для определения эффективности проводимого исследования использовался ROC-анализ. Данные ROC-анализа представлены в виде площади под кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая обработка результатов и построение графиков про-

Таблица. Клиническая характеристика и осложнения беременности у обследованных пациенток

Параметры	Преждевременные роды	Своевременные роды	*P*-value
	n=31	*n*=16	
Возраст, лет	30,5 (28,25;34,25)	28 (29,5;33,5)	0,82
Индекс массы тела, кг/м²	26,0 (24,2;28,4)	25,4 (22,3;26,6)	0,39
Первородящие	10 (32%)	13 (81%)	0,002
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3 (9%)	0	0,54
Самопроизвольные роды	12 (75%)	28 (90%)	0,21
Кольпит	19 (61%)	2 (12,5%)	0,07
Преждевременные роды в анамнезе	9	0	
Гестационный сахарный диабет	13	4	
Гестационный срок на момент взятия биоматериала	32 (27;34)	34 (35;37,75)	0,24
Срок родоразрешения	32 (27;34)	39 (38;41)	1

Рис. 1. Содержание активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантный статус (АОС) в капиллярной крови при преждевременных родах (ПР) и в контрольной группе
А – АФК; Б – АОС. *p=0,003; ** p<0,001.



водились с помощью программ OriginPro 8.5 (USA), Attestat (Россия) и Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Основные клинико-анамнестические данные и особенности течения беременности у женщин представлены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, возраст женщин не имел статистически значимых различий между группами и составил 30,5 (28,25;34,25) лет в группе ПР и 28 (29,5;33,5) лет в группе контроля. Также не было статистически значимых различий в индексе массы тела между группами. Были выявлены факторы риска развития ПР: паритет, ПР в анамнезе и кольпит. В то же время гестационный сахарный диабет и вид родоразрешения не были отнесены к факторам риска.

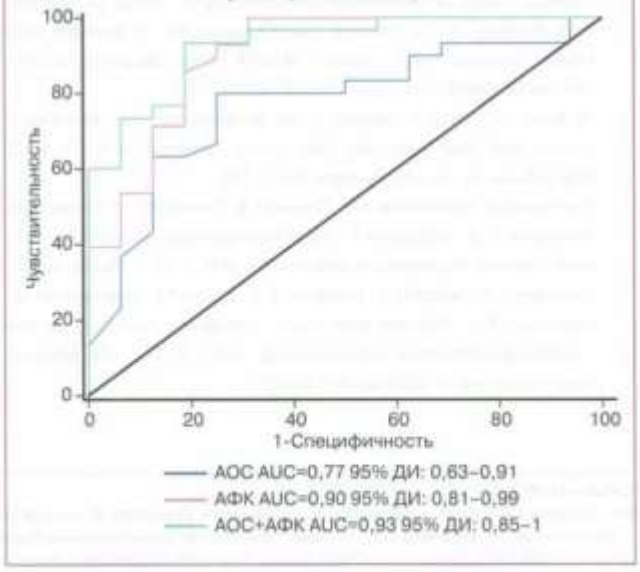
Содержание АФК и антиоксидантов в группах женщин с ПР и при физиологической беременности на аналогичных сроках представлены на рисунке 1.

В группе пациенток с ПР наблюдалось повышение АФК по сравнению со своевременными родами. Содержание АФК составило 2,51 (2,06;3,03) ммоль/л и 1,22 (1,22;1,66) ммоль/л (по группам соответственно) (p=0,01) (рис. 1А). ROC-анализ показал отличную значимость: AUC=0,90 (95% ДИ 0,81–0,99), чувствительность составила 100% (95% ДИ 0,9–1), специфичность – 69% (95% ДИ 0,5–0,69), прогностическая ценность положительного результата – 86% (95% ДИ 0,77–0,86), прогностическая ценность отрицательного результата – 100% (95% ДИ 0,73–1) при оптимальном пороге 2,6 ммоль/л. При этом уровень антиоксидантов был значимо выше в группе контроля, что представлено на рисунке 1Б. Их содержание в капиллярной крови составило в контрольной группе 1,5 (1,03;2,31) ммоль/л, у женщин с ПР – 0,97 (0,35;1,195) ммоль/л. Площадь под ROC-кривой AUC=0,77 (95% ДИ 0,63–0,91) с чувствительностью 80% (95% ДИ 0,68–0,88) и специфичностью 75% (95% ДИ 0,57–0,9), прогностическая ценность положительного результата – 86% (95% ДИ 0,73–0,94), прогностическая ценность отрицательного результата – 61% (95% ДИ 0,47–0,8) при оптимальном пороге 1,25 ммоль/л.

Наибольшую значимость показало сочетанное определение обоих параметров (АФК+АОС), AUC=0,93 (95% ДИ 0,85–1), чувствительность – 93% (95% ДИ 0,82–0,99), специфичность – 81% (95% ДИ 0,61–0,91), прогностическая ценность положительного результата – 90% (95% ДИ 0,8–0,95), прогностическая ценность отрицательного результата – 87% (95% ДИ 0,65–0,97) при оптимальном пороге 0,55 (рис. 2).

В исследовании M. Grzesiak et al. [13] определяли уровень окислительного стресса в периферической крови беременных женщин колориметрическим методом, основанным на опосредованных железом реакциях очевидно стабильных продуктов процесса перекисного окисления липидов (гидропероксидов); в качестве антиоксиданта определяли уровень катион-радикала. Согласно представленным результа-

Рис. 2. Значимость содержания АФК и уровня активности АОС при ПР (ROC-анализ)



там, при ПР уровень окислительного стресса был значимо выше, чем у женщин с родами, реализованными после 37 недель.

H.E. Soydinc et al. [15], определяя уровень общего окислительного статуса и общей антиоксидантной способности в смывах влагалища, пришли к выводу, что именно так называемый индекс окислительного стресса является предиктором ПР.

R. Xu et al. [14], проводя исследование случай-контроль, определяли уровень 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в венозной крови как маркера оксидативного стресса. Значимых различий между уровнем 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в крови у женщин с ПР по сравнению с нормальной беременностью выявлено не было

Вероятно, такие противоречивые данные обусловлены различиями в исследуемых материалах, методах определения маркеров оксидативного стресса, гестационного срока. Также уровень оксидативного стресса может отличаться в зависимости от расовых, географических принадлежностей и качества жизни.

Проведенное нами исследование установило повышенный уровень АФК (H_2O_2) при ПР при снижении антиоксидантной активности, что согласуется с данными других исследователей и подтверждает роль оксидативного стресса в их развитии.

Заключение

Проведенное исследование доказывает, что ПР ассоциированы с синдромом системного воспалительного ответа, который, как известно, сопровождается развитием оксидативного стресса, приводящего к усилению процессов апоптоза, и нарушениями как на клеточном, так и субклеточном уровнях. Изучение показателей оксидативного стресса и антиоксидантов позволяет определять уровень провоспалительного ответа и прогнозировать развитие осложнений, а также оценивать эффективность терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Литература/References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Obstetric Care Consensus No. 3: Periviable birth. Obstet. Gynecol. 2015; 126(5): e82-e94. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001105.
2. *Di Renzo G.C., Tosto V., Giardina I.* The biological basis and prevention of preterm birth. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 52: 13-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022.
3. *Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г.* Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 82-7. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A., Timokhina E.V., Kukina P.I., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 2: 82-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87.
4. *Yellon S.M., Oshiro B.T., Chhaya T.Y., Lechuga T.J., Diaz R.M., Burns A.E., Force L., Apostolakis E.M.* Remodeling of the cervix and parturition in mice lacking the progesterone receptor B isoform. Biol. Reprod. 2011; 85(3): 498-502. 10.1095/biolreprod.111.091983.
5. *Курчакова Т.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Меджидова М.К., Сироткина Е.А.* Про- и антиоскидантная система при преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 20-4. [Kurchakova T.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Medzhidova M.K., Sirotkina E.A. Pro- and antioxidant system for preterm labor. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; 5: 20-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.20-24.
6. *Fogel I., Pinchuk I., Kupferminc M.J., Lichtenberg D., Fainaru O.* Oxidative stress in the fetal circulation does not depend on mode of delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193(1): 241-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.10.637.
7. *Sultana Z., Maiti K., Aitken J., Morris J., Dedman L., Smith R.* Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 77(5). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12653.
8. *Dutta E.H., Behnia F., Boldogh I., Saade G.R., Taylor B.D., Kacerovský M., Menon R.* Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. Mol. Hum. Reprod. 2016; 22(2): 143-57. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gav074.
9. *Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х.* Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27(4): 27-37. [Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F., Haddad H. Preterm labor – an unsolved problem of the XXI century. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2020; 27(4): 27-37. (in Russian)].
10. *Mert I., Oruc A.S., Yuksel S., Cakar E.S., Buyukkagnici U., Karaer A., Danisman N.* Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(4): 658-64. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.
11. *Chiba T., Omori A., Takahashi K., Tanaka K., Kudo K., Manabe M.* et al. Correlations between the detection of stress-associated hormone/oxidative stress markers in umbilical cord blood and the physical condition of the mother and neonate. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010; 36(5): 958-64. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01292.x.
12. *Simon-Szabo Z., Fogarasi E., Nemes-Nagy E., Denes L., Croitoru M., Szabo B.* Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). Exp. Ther. Med. 2021; 22(1): 771. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.10203.
13. *Grzesiak M., Gaj Z., Kocyłowski R., Suliburska J., Oszukowski P., Horzelski W.* et al. Oxidative stress in women treated with atosiban for impending preterm birth. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018; 2018: 3919106. https://dx.doi.org/10.1155/2018/3919106.
14. *Xu R., Meng X., Pang Y., An H., Wang B., Zhang L.* et al. Associations of maternal exposure to 41 metals/metalloids during early pregnancy with the risk of spontaneous preterm birth: Does oxidative stress or DNA methylation play a crucial role? Environ. Int. 2021; 158: 106966. https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2021.106966.
15. *Soydinc H.E., Sak M.E., Evliyaoglu O., Evsen M.S., Turgut A., Özler A.* et al. Prolidase, matrix metalloproteinases 1 and 13 activity, oxidative-antioxidative status as a marker of preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis in maternal vaginal washing fluids. Int. J. Med. Sci. 2013; 10(10): 1344-51. https://dx.doi.org/10.7150/ijms.4802.

Поступила 22.11.2021
Принята в печать 10.12.2021
Received 22.11.2021
Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:
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 Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)-220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Салпагарова Залина Хусеевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(925)853-96-22, z.salpagarova1990@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.н.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 Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Щипицына Валерия Сергеевна, м.н.с. лаборатории цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, v_shchipitsyna@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Natalia E. Kan, Professor, MD, PhD, Deputy Director for Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Zalina Kh. Salpagarova, postgraduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(925)853-96-22, z.salpagarova1990@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.
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 Health of the Russian Federation, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Valeriya S. Shchipitsyna, Junior Researcher of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-22-72, v_shchipitsyna@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Aleksey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Т.Б. МАКУХИНА[1,2], Г.А. ПЕНЖОЯН[1], А.М. АМИРХАНЯН[1,2]

ВОЗМОЖНОСТИ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

[1]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия
[2] ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Перинатальный центр, Краснодар, Россия

Цель: *Изучить прогностическую значимость сывороточных маркеров ангиогенеза в III триместре беременности для оценки вероятности врастания плаценты (ВП) и прогноза экстренного родоразрешения у пациенток с предлежанием плаценты.*

Материалы и методы: *Исследование «случай-контроль» сывороточного уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF); плацентарного фактора роста (PlGF); растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), определенных методом иммуноферментного анализа, у беременных, госпитализированных в Перинатальный центр ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара в III триместре (26–38 недель) с предлежанием и ВП (1-я группа, n=46), с предлежанием без ВП (2-я группа, n=42). ВП верифицировано интраоперационно при родоразрешении и данными гистологического исследования операционного материала. Изучалась корреляция уровня биомаркеров и глубины инвазии плаценты. Прогностическая значимость биомаркеров оценивалась с помощью мультивариативной логистической регрессии и ROC-анализа.*

Результаты: *В группе с ВП, в отличие от пациенток без ВП, с увеличением срока гестации обнаружено повышение уровня PlGF и снижение отношения sFlt-1/PlGF со статистически значимой разницей между группами в сроке доношенной беременности ⩾ 37+0 недель (Me (IQR): 778 (751–1057) против 190 (171–369) пг/мл, p=0,005 и 1,1 (0,8–1,4) против 8,0 (2,8–20,3), p=0,003 соответственно). Отношение sFlt-1/PlGF<2,5 прогнозирует ВП с чувствительностью (Se) 65,2% (49,8–78,6%), специфичностью (Sp) 59,5%, (43,3–74,4%), прогностичностью положительного теста (PPV) 63,8% (53,6–72,9%), отрицательного теста (NPV) 61,0% (45,9–71,4%), площадью под ROC-кривой (AUC) 0,624 (0,514–0,725), p=0,018. Включение в прогностическую модель данных о возрасте матери и кесаревом сечении в анамнезе повышает точность прогноза: Se=87,0% (73,7–95,1%), Sp=78,6% (63,2–89,7%), PPV=81,6% (71,1–89,9%), NPV=84,6% (72,0–92,1%), AUC=0,886 (0,800–0,944), p<0,001. Уровень PlGF (пг/мл) статистически значимо коррелирует с глубиной ВП (Spearman's rho=0,292; p<0,01). Отношение sFlt-1/PlGF<2,5 в сочетании с возрастом матери и фактом кесарева сечения в анамнезе прогнозирует вероятность экстренного родоразрешения при предлежании плаценты с Se=40,0% (21,1–61,3%), Sp=92,1% (82,4–97,4%), PPV=66,7% (38,4–88,2%), NPV=79,5% (68,4–80,0%), AUC=0,789 (0,689–0,869), p<0,001.*

Заключение: *Повышение уровней сывороточных маркеров ангиогенеза в III триместре может быть использовано для прогноза ВП и экстренного родоразрешения у беременных с предлежанием плаценты.*

Ключевые слова: *врастание плаценты, предлежание плаценты, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, экстренное родоразрешение.*

Вклад авторов: Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А. – концепция и дизайн исследования; Макухина Т.Б., Амирханян А.М. – сбор и обработка материала; Макухина Т.Б. – статистическая обработка данных, написание текста; Пенжоян Г.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки за счет грантов либо коммерческих организаций.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих обезличенных данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Амирханян А.М. Возможности сывороточных маркеров ангиогенеза в прогнозировании врастания плаценты у беременных с предлежанием плаценты. Акушерство и гинекология, 2022; 1: 62-71
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.62-71

T.B. MAKUKHINA[1,2], G.A. PENZHOYAN[1], A.M. AMIRKHANYAN[1,2]

POTENTIAL OF ANGIOGENESIS-RELATED SERUM MARKERS FOR PREDICTING PLACENTA ACCRETA SPECTRUM IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTA PREVIA

[1]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia
[2]Perinatal Center of Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia

Objective: *To investigate the predictive value of angiogenesis-related serum markers in the third trimester of pregnancy to assess the likelihood of placenta accreta spectrum (PAS) and the prognosis of emergency delivery in patients with placenta previa.*

Materials and methods: *This case-control study included women in the third trimester of pregnancy (26–38 weeks) with (group I, n=46) and without PAS (group 2, n=42) managed at the Perinatal Center of Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2. All participants were tested for serum vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), determined by enzyme-linked immunosorbent assay. PAS was verified intraoperatively during delivery and by histological examination of the surgical specimens. The correlation between biomarker levels of and the depth of placental implantation was analyzed. The predictive value of biomarkers was assessed using multivariate logistic regression and ROC analysis.*

Results: *With an increase in gestational age, patients with PAS group had significantly higher levels PlGF and lower sFlt-1/PlGF ratio than patients without PAS with a difference between groups at ⩾37^{+0} weeks gestation [Me (IQR) : 778 (751–1057) versus 190 (171–369) pg/ml, p=0.005 and 1.1 (0.8–1.4) versus 8.0 (2.8–20.3), p=0.003, respectively]. The ratio of sFlt-1/PlGF <2.5 predicts PAS with sensitivity (Se) of 65.2% (49.8–78.6%), specificity (Sp) of 59.5%, (43.3–74, 4%), positive predictive value (PPV) of 63.8% (53.6–72.9%), negative predictive value (NPV) of 61.0% (45.9–71.4%), area under ROC-curve (AUC) of 0.624 (0.514-0.725), p=0.018. The inclusion of maternal age and a history of caesarean section in the predictive model increases the predictive accuracy: Se = 87.0% (73.7–95.1%), Sp = 78.6% (63.2–89.7%), PPV = 81.6% (71.1–89.9%), NPV = 84.6% (72.0–92.1%), AUC=0.886 (0.800–0.944), p<0.001. The PlGF level (pg/ml) statistically significantly correlates with the PAS depth (Spearman's rho=0.292; p<0.01). The sFlt-1/PlGF ratio <2.5, combined with maternal age and a history of cesarean section predicts the likelihood of emergency delivery with placenta previa with Se=40.0% (21.1–61.3%), Sp=92, 1% (82.4–97.4%), PPV=66.7% (38.4–88.2%), NPV=79.5% (68.4–80.0%), AUC=0.789 (0.689-0.869), p<0.001.*

Conclusion: *Increased levels of angiogenesis-related serum markers in the third trimester can be used to predict PAS and emergency delivery in pregnant women with placenta previa.*

Keywords: *placenta accreta spectrum, placenta previa, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, vascular endothelial growth factor; emergency delivery.*

Authors' contributions: Makukhina T.B., Penzhoyan G.A. – the conception and design of the study; Makukhina T.B., Amirkhanyan A.M. – data collection and analysis; Makukhina T.B. – statistical analysis, manuscript drafting; Penzhoyan G.A. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Amirkhanyan A.M. Potential of angiogenesis-related serum markers for predicting placenta accreta spectrum i n pregnant women with placenta previa. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 62-71 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.62-71

Врастание плаценты (ВП) – серьезное осложнение беременности с потенциальным риском неблагоприятного исхода для матери и плода. Частота ВП в последние 10-летия неуклонно растет и в специализированных центрах достигает 9:1000 [1]. Стратегия по предотвращению неблагоприятных исходов ВП предусматривает заблаговременную дородовую госпитализацию беременных в центры 3-го уровня, раннее плановое оперативное родоразрешение с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов и высокотехнологичного оборудования с учетом высокого риска массивной кровопотери, травмы смежных органов, гистерэктомии и неонатальных осложнений [2–9].

Антенатальная диагностика ВП основывается на учете факторов риска и данных визуализирующих методов исследования [3, 5, 10]. В то же время исследования последних лет обнаружили, что точность антенатальной лучевой диагностики (ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-

резонансной томографии (МРТ)) оказалась ниже, чем предполагалось ранее, а ложноположительные заключения ведут к выполнению дополнительных инвазивных вмешательств и досрочному родоразрешению пациенток без ВП [5, 11]. Таким образом, актуально изучение диагностических возможностей дополнительных биологических маркеров аномальной инвазии плаценты [12–20].

Среди большого количества потенциальных сывороточных предикторов ВП особый интерес представляют маркеры ангиогенеза [12–14, 15, 19]. С одной стороны, локальный дисбаланс этих белков как фактора неконтролируемой инвазии трофобласта подтвержден рядом морфологических исследований [12, 15, 21]. С другой стороны, доказанная значимость диспропорции сывороточного уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 – sFlt-1) и плацентарного фактора роста (placental growth factor, PlGF) в генезе преэклампсии и возможности раннего прогноза развития этого грозного осложнения беременности [22–24] повышают перспективы использования данной группы аналитов в рутинной клинической практике как мультимодального биомаркера. Это актуализирует изучение закономерностей изменения их концентрации в крови беременных при различной акушерской патологии.

Целью исследования явилось изучение прогностической значимости уровня маркеров ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), PlGF, sFlt-1 в сыворотке крови в III триместре у беременных с предлежанием плаценты (ПП) для оценки вероятности ВП, глубины инвазии плаценты, прогноза экстренного родоразрешения.

Материалы и методы

Исследование «случай-контроль» на базе Перинатального центра ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара в период с 01.12.2019 по 01.03.2021. Исследование одобрено Комитетом по этике ГБУЗ «ККБ №2» (протокол № 90 от 13.11.2019). Дизайн исследования выполнен в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и предусматривал анализ крови на сывороточные маркеры ангиогенеза (PlGF, sFlt-1, VEGF) в дополнение к стандартному обследованию в соответствии с Приложением 1 к Приказу МЗ РФ № 572Н 01.11.2012 г. беременных с ПП, госпитализированных в отделение патологии беременных Перинатального центра в III триместре. Забор материала проводился после получения письменного информированного согласия пациенток до введения стероидов и гемотрансфузии (в случае необходимости их применения).

Критерии включения: антенатальный диагноз O44.0–O44.1 с/без O43.2 (МКБ-10), согласно данным УЗИ и/без МРТ, срок беременности 26–38 недель, информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность, преэклампсия, антенатальная гибель плода, наличие врожденных пороков развития плода, явившихся показанием к досрочному прерыванию беременности.

Согласие на участие в исследовании получено у 93 пациенток, соответствовавших критериям включения. В последующем 5 пациенток исключены из исследования: с двумя была утрачена связь, исход беременности не отслежен; у двух при продолжающемся наблюдении до родов диагноз ПП был исключен, у одной развилась преэклампсия в послеродовом периоде. Всего в исследование были включены 88 пациенток.

Клинические группы

Пациентки были разделены на группы согласно клиническому диагнозу, верифицированному интраоперационно и по данным гистологического исследования операционного материала (при наличии). Глубина ВП определялась в соответствии с рекомендациями FIGO [25]. Специалисты, выполнявшие иммуноферментный анализ, не имели данных о клиническом диагнозе пациенток.

Методика

После забора образца крови из периферической вены в вакуумную пробирку с активатором свертывания и экспозиции при комнатной температуре в течение 30 минут проводилось центрифугирование образца в течение 15 минут при частоте оборотов 2,5 тыс/мин с центробежным ускорением RCF 1100 G (центрифуга Liston C2202 (www.liston.ru). Далее образцы сыворотки немедленно замораживались и хранились при температуре -80°C до выполнения анализа. Измерения и обработка результатов иммуноферментного анализа выполнялись с использованием автоматического фотометра для микропланшетов INVITROLOGIC (ООО «Медико-биологический Союз», Россия). Количественный анализ сывороточных маркеров ангиогенеза выполнялся с использованием иммуноферментного набора для количественного определения рецептора 1 человеческого VEGF (Bender MedSystems Австрия, BMS268/3 h VEGF-R1), кат. № BMS268/3; иммуноферментного набора для количественного определения человеческого PlGF в супернатантах клеточных культур, сыворотке, плазме и моче (R&D Systems, США, Inc., Quantikine Human PlGF Immunoassay), кат. № DPG00 и иммуноферментного набора для количественного определения человеческого VEGF-A (Bender MedSystems Австрия, BMS277/2 h VEGF-A), кат. № BMS277/2.

Предел измерений на фотометре INVITROLOGIC составлял для PlGF: 7–1000 пг/мл; для VEGF-A: 7,9–1000 пг/мл; для sFlt-1: 0,03–10,0 нг/мл. Коэффициент вариации воспроизводимости для sFlt-1 внутри одной серии составлял 5,5%, между сериями – 5,1%; для PlGF – 5,4 и 11,2%; для VEGF-A – 6,2 и 4,3% соответственно.

Группы пациенток с ПП и без ВП сравнивались по клиническим и демографическим характеристикам: расовой принадлежности, возрасту, количеству беременностей, паритету, числу кесаревых сечений (КС), индексу массы тела (ИМТ), соматической коморбидности (хроническая артериальная гипертензия, ожи-

рение), акушерской коморбидности (гестационный сахарный диабет), никотиновой зависимости, сроку беременности на момент забора биоматериала для анализа. Также сравнивали исходы беременностей между группами: срок беременности на момент родоразрешения, экстренный порядок родоразрешения, объем интраоперационной кровопотери, наличие массивной кровопотери, потребность в гемотрансфузии, частота гистерэктомий, маловесность плода при рождении, асфиксия плода при рождении.

Анализировали абсолютные значения sFlt-1, PlGF, VEGF и отношение sFlt-1/PlGF в каждой группе в зависимости от срока гестации. Срок гестации определяли с учетом даты последней менструации и данных комбинированного скрининга I триместра. Результаты отношения sFlt-1/PlGF сравнивали с референсными значениями, рекомендованными к использованию в качестве «нормативов», полученных для отечественной популяции беременных женщин [22]. Оценивали возможную связь уровня маркеров ангиогенеза в III триместре с глубиной ВП, с вероятностью досрочного экстренного родоразрешения.

Критерием экстренного родоразрешения считали выполнение операции КС при наличии угрозы жизни женщины или плода. Кровопотерю в родах оценивали как визуально, так и гравиметрическим методом, использовали данные абсолютной кровопотери и в мл/кг веса роженицы, массивной считали кровопотерю не менее 1,5 л (25–30% объема циркулирующей крови) одномоментно либо не менее 2,5 л (50% объема циркулирующей крови) за 3 ч [26]. Для оценки соответствия массы плода при рождении гестационной норме использовали центильные таблицы Фонда Медицины плода [27].

Статистический анализ

Статистическое описание одномерных нормально распределенных данных производилось с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения (mean±standard deviation), данных, не подчиняющихся нормальному закону, – с использованием медианы (Me), межквартильного (Q1; Q3) и перцентильного (P5%–P95%) диапазонов. Соответствие распределения нормальному закону проверялось тестом Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov test). Статистическое сравнение средних осуществлялось с помощью непараметрических критериев ввиду несоответствия распределения данных критерию нормальности. Сравнение средних рангов между двумя независимыми выборками производилось с помощью *U*-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney's *U*-test), Качественные показатели представлены в абсолютных (*n*) и в относительных (%) величинах.

Расчет размера выборки для первичного результата вероятности ВП по сравнению с ПП был основан на данных, представленных в работе Schwickert A. et al. [19]. Подсчитано, что для выявления различий значений биомаркеров между двумя группами (*t*-критерий Стьюдента) при α=0,05, мощности критерия = 95% необходимо минимум 38 пациенток в обеих группах.

Для статистического сравнения частоты встречаемости факторов риска ВП у пациенток с ПП использовался точный критерий Фишера (Fisher's exact test). Для всех статистических тестов представлены двусторонние значения *p*-уровня, Критической величиной уровня значимости (*p*) принято 0,05 ($p<0,05$). Для определения пороговых значений изучаемых признаков использовался метод ROC- анализа.

Прогностическая значимость биомаркеров оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа (использовалась программа SPSS Version 26 (IBM, Чикаго, США)). Для расчета оценок прогностических тестов использовалась программа MedCalc Version 20.011 (MedCalc Software Ltd., Бельгия): измерялись отношение шансов (ОШ), при включении в модель других предикторов – отношение скорректированных шансов (сОШ), чувствительность (sensitivity, Se), специфичность (specificity, Sp), предсказательная ценность теста (predictive value of positive and negative results, PPV, NPV), площадь под ROC-кривой (area under ROC-curve, AUC) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) для данных операциональных характеристик. Пороговые значения биомаркеров были рассчитаны с помощью индекса Йондена. В качестве зависимых выступали признаки, отражающие факт наличия/отсутствия ВП и экстренного родоразрешения. Предикторными признаками были определены изучаемые биомаркеры и факторы риска, имеющие статистическую значимость для оценки вероятности ВП и экстренного родоразрешения. На первом этапе был произведен расчет отношения шансов с 95% ДИ для каждого признака отдельно, ВП и экстренного родоразрешения (одномерный анализ). На втором этапе рассчитывались скорректированные ОШ с помощью многомерной бинарной логистической регрессии, включая признаки, показавшие статистическую значимость при одномерном анализе ($p<0,05$). Включение предикторов в логит-модель производилось пошагово методом прямого включения (Forward stepwise).

Для определения силы связи между клиническими признаками рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (Spearman correlation) с указанием доверительных интервалов для *rho* Спирмена и оценкой статистической значимости связи (*p*). Для определения взаимосвязи между признаками под контролем влияния срока гестации при заборе крови использовалась получастичная корреляция (Semi-partial correlation).

Результаты

ВП верифицировано у 46 пациенток (1-я группа), исключено у 42 пациенток (2-я группа). Все пациентки относились к белой расе. При сравнении клинических и демографических характеристик обнаружена статистическая однородность групп ($p>0,1$) по коморбидности, сроку беременности при заборе материала и родоразрешения (табл. 1), что обеспечило чистоту дальнейшего анализа вариативных признаков, включая уровень биомаркеров. Сравнительный анализ показал, что пациентки с ВП были достоверно старше, имели больше беременностей, родов и КС в анам-

Таблица 1. Демографические, клинические характеристики, лабораторные данные и исходы беременностей групп сравнения

Сравниваемые данные	ВП (*n*=46)	ПП (*n*=42)	*P**
Возраст, лет	34 (30–37)***	32 (30–34)***	0,04
Число беременностей в анамнезе	3 (2–4)***	2 (1–3)***	0,001
Число родов в анамнезе	2 (1–3)***	1 (1–2)***	0,03
Наличие КС	45 (97,8%)	22 (53,4%)	<0,001**
Число КС в анамнезе	2 (1–2)***	1 (0–1)***	<0,001
ИМТ, кг/м²	23,40 (21,50–5,80)***	23,3 (20,10–26,60)***	0,42
Гестационный сахарный диабет	14 (30,4%)	11 (26,2%)	0,81**
Ожирение	9 (19,6%)	6 (14,3%)	0,58**
Хроническая артериальная гипертензия	4 (8,7%)	1 (2,4%)	0,36**
Никотиновая зависимость	3 (6,5%)	1 (2,4%)	0,62
Срок беременности при заборе материала, недель	35,76 (34,14–36,14)	36,07 (33,43–36,86)	0,31
Срок беременности на момент родоразрешения, недель	37,00 (36,57–37,14)***	37,22 (36,14–37,43)***	0,10
Экстренное родоразрешение	14 (30,4%)	11 (26,2%)	0,81**
Кровопотеря, мл	1150 (825–2000)***	600 (500–800)***	<0,001
Кровопотеря, мл/кг	15,7 (11,4–30)***	8,95 (7,00–10,90)***	<0,001
Массивная кровопотеря	14 (31,8%)	0	<0,001**
Гемотрансфузия	23 (50%)	7 (16,7%)	0,001**
Гистерэктомия	5 (10,9%)	0	0,06**
Асфиксия плода при рождении	24 (54,3%)	17 (40,5%)	0,21**
Маловесность плода при рождении	4 (8,7%)	7 (16,7%)	0,34**

* тест Манна–Уитни; ** использован точный критерий Фишера; ***медиана и межквартильный диапазон [Me (Q1;Q3)];
ВП – врастание плаценты; ПП – предлежание плаценты; КС – кесарево сечение.

незе, а объем кровопотери при их родоразрешении был достоверно выше (табл. 1).

Из 88 пациенток, вошедших в исследование, в экстренном и неотложном порядке родоразрешены 25 (28,4%); из них без ВП – 11, с ВП – 14. Показаниями к экстренному/неотложному родоразрешению явились: антенатальное кровотечение (*n*=21), дистресс плода (*n*=1), прочие (*n*=3).

Анализ потенциальных сывороточных биомаркеров ВП в III триместре не выявил статистически значимых различий между группами, за исключением уровня PlGF и отношения sFlt-1/PlGF (табл. 2). Учитывая, что при неосложненной беременности с увеличением срока гестации в III триместре концентрация проангиогенных факторов в сыворотке крови снижается [20], мы провели анализ возможных отличий между группами по уровню биомаркеров, принимая во внимание срок беременности, а также глубину инвазии плаценты в группе ВП (табл. 2).

При сравнении изменения концентрации биомаркеров в зависимости от срока беременности обнаружено, что у пациенток с ПП, но без ВП динамика показателей соответствует таковой при физиологической беременности: уровень PlGF к концу беременности снижается, а отношение sFlt-1/PlGF растет. При ВП имеет место обратная тенденция: рост PlGF с достоверной разницей между группами, начиная с 34 недель, и снижение sFlt-1/PlGF с достоверной разницей в доношенном сроке беременности (табл. 2).

Анализ вероятной связи глубины ВП с уровнем биомаркеров ангиогенеза обнаружил, что с увеличением глубины инвазии плаценты возрастает уровень PlGF и снижается уровень sFlt-1; а также отношения sFlt-1/PlGF (табл. 2). Статистически значимая прямая связь глубины ВП с концентрацией PlGF (пг/мл) подтверждена методом парной корреляции Спирмена (Spearman's *rho*=0,29; *p*=0,01), а для sFlt-1/PlGF – на уровне статистической тенденции (Spearman's *rho*=-0,20; *p*<0,1). Методом получастичной корреляции с учетом влияния срока гестации при заборе крови установлено, что связь глубины ВП с сывороточной концентрацией PlGF (пг/мл) сохраняется статистически значимой (*p*=0,01), а связь sFlt-1/PlGF полностью исчезает (табл. 2).

При сравнении сывороточного уровня биомаркеров ангиогенеза между подгруппами с плановым и экстренным родоразрешением обнаружена статистически значимая разница в концентрации sFlt-1/PlGF в случаях родоразрешения ранее 37^{+0} недель беременности: уровень sFlt-1/PlGF при экстренном родоразрешении оказался ниже, чем при плано-

Таблица 2. Уровень сывороточных биомаркеров ангиогенеза у пациенток с ПП с/без ВП в III триместре беременности (Me (Q1;Q3))**

Группы сравнения	Всего наблюдений n=88			Наблюдений по срокам беременности									Наблюдений по глубине ВП N=46							
				26–33 недели n=23			34–36 недель n=50			37–40 недель n=15										
Маркер	ПП, n=42	ВП, n=46	p*	ПП, n=14	ВП, n=9	p*	ПП, n=18	ВП, n=32	p*	ПП, n=10	ВП, n=5	p*	*Accreta* (A), n=16	*Increta* (I), n=24	*Percreta* (P), n=6	p* A *vs* I A *vs* P I *vs* P	Spearman correlation		Semi-partial correlation	
																	rho	p	r	p
PlGF, пг/мл	284 (173–519)	521 (281–880)	**0,004**	513 (323–819)	528 (339–749)	0,80	245 (132–376)	440 (270–868)	**0,01**	190 (171–369)	778 (751–1057)	**0,005**	686 (393–829)	360 (270–610)	1125 (1029–1531)	0,80 **0,05** **0,02**	0,29 (0,06–0,49)	**0,01**	0,280	**0,01**
VEGF-A, пг/мл	13,4 (12,2–19,0)	13,4 (8,9–21,2)	0,42	15,6 (8,9–30,2)	13,4 (12,2–17,8)	0,93	9,4 (7,8–16,7)	13,4 (8,3–20,7)	0,26	13,4 (8,9–19,0)	21,2 (17,8–24,6)	0,18	13,4 (10–19,5)	12,8 (17,2–24,7)	20,7 (13,4–24,6)	0,51 0,28 0,28	0,10 (–0,12–0,31)	0,37	–0,078	0,47
sFlt-1, нг/мл	1,1 (0,6–2,2)	1,0 (0,6–1,8)	0,38	0,6 (0,5–1,0)	0,8 (0,6–1,0)	0,47	1,5 (1,0–3,0)	1,1 (0,6–2,2)	0,32	1,7 (0,9–3,5)	1,0 (0,6–1,1)	0,07	0,9 (0,6–1,1)	1,5 (0,8–2,5) (0,5–4,4)	0,6 (0,5–0,8)	**0,03** 0,14 **0,01**	–0,08 (–0,28–0,13)	0,45	0,006	0,96
sFlt-1/PlGF	3,0 (1,6–10,2)	1,65 (0,8–5,5)	**0,04**	1,6 (0,9–2,2)	1,8 (0,8–2,4)	0,90	4,5 (2,6–21,4)	1,9 (0,8–7,2)	0,13	8,0 (2,8–20,3)	1,1 (0,8–1,4)	**0,003**	1,1 (0,8–1,7)	3,2 (1,6–9,9)	0,6 (0,4–0,6)	**0,01** 0,11 **0,004**	–0,20 (–0,40–0,01)	0,07	–0,071	0,51

* Тест Манна–Уитни.
**Медиана (Me) и межквартильный диапазон (Q1;Q3).

вом (0,9 против 4,2; p=0,017). При этом в случаях экстренного КС в группе ВП в доношенном сроке (⩾37^{+0} недель) содержание PlGF в сыворотке крови оказалось выше, чем в плановых случаях (Me, пг/мл (Q1–Q3)) – 1028,7 (880,2–1190,5) против 482,9 (242,0–773,6); p=0,045).

Для определения прогностической ценности клинических предикторов и биомаркеров в диагностике ВП и прогнозе экстренности родоразрешения методом ROC-анализа были определены их пороговые значения посредством вычисления индекса Йондена (табл. 3). Для предиктора «возраст матери» определено пороговое значение «более 33 лет» (табл. 3). Установлено, что в качестве самостоятельных предикторов ВП клинические параметры (наличие КС в анамнезе, возраст матери) превышали информативность биомаркеров, но для прогноза экстренного родоразрешения sFlt-1/PlGF<2,5 и PlGF>254,0 пг/мл демонстрировали более высокие сочетания чувствительности и специфичности.

Учитывая зависимость абсолютных значений уровня PlGF от используемых аналитических тест-систем [13, 14, 22], мы расценили отношение sFlt-1/PlGF как наиболее перспективный для применения в клинической практике серологический биомаркер III триместра и дополнительно оценили его значимость для прогноза вероятности как ВП, так и экстренного родоразрешения в модели бинарной логистической регрессии с клиническими предикторами, которые отбирались методом прямого включения (табл. 3). Включение в регрессионную модель дополнительных факторов (наличие КС; возраст матери >33 лет) позволило повысить прогностическую значимость маркера sFlt-1/PlGF для оценки вероятности ВП (AUC=0,886; p=0<0,001; PPV=81,6%; NPV=84,6%) (табл. 3).

При оценке вероятности экстренного родоразрешения выявлено, что полученная модель, учитывающая, наряду с уровнем биомаркеров, возраст матери и наличие КС в анамнезе, в большей степени подходит для прогноза прогрессирования беременности до доношенного срока за счет высокой специфичности и прогностической ценности отрицательного теста, исключающего вероятность экстренного родоразрешения (AUC=0,789; p=0<0,001; Sp=92,1%; NPV=79,5%) (табл. 3).

Обсуждение

Анализ клинических характеристик пациенток подтвердил известные данные о том, что риск ВП повышается с увеличением числа КС в анамнезе, у женщин старшей возрастной группы, с большим количеством беременностей в анамнезе [3, 5, 8, 9, 19]. Особенностью работы явился выбор в качестве группы сравнения пациенток с ПП. Известно, что ПП является независимым фактором риска ВП [3, 5, 28], но различия в патогенезе развития этих состояний изучены недостаточно [13]. Таким образом, дифференциальная диагностика ВП в группе высокого риска особенно актуальна.

Известно, что с ранних сроков беременности инвазивный потенциал хориона контролируется децидуа-

Таблица 3. Пороговые значения серологических биомаркеров и клинических признаков для прогноза вероятности ВП и экстренного родоразрешения

Пороговое значение	Результаты логистической регрессии				Результаты оценки прогностических тестов					
	β-коэффициент ± ст. ош.	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ) для биомаркера	*p*	AUC (95% ДИ)	*p*	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (95% ДИ)
Для прогноза вероятности врастания плаценты										
PlGF >254,0 пг/мл	1,37±0,50	7,55	3,9 (1,5–10,4)	0,01	0,639 (0,530–0,739)	0,004	82,6 (63,9–95,5)	45,2 (29,8–61,3)	62,3 (54,9–69,2)	70,4 (53,8–72,9)
VEGF-A >10,0 пг/мл	0,63±0,44	2,04	1,9 (0,8–4,5)	0,15	0,575 (0,465–0,680)	0,15	67,4 (52,0–80,5)	47,6 (32,0–63,6)	58,5 (49,8–66,7)	57,1 (44,2–69,2)
sFlt-1 <2,4 нг/мл	0,80±0,53	2,25	2,2 (0,8–6,3)	0,13	0,567 (0,456–0,672)	0,13	84,8 (71,1–93,7)	28,6 (15,7–44,6)	56,5 (50,9–62,0)	63,2 (42,7–79,8)
sFlt-1/PlGF <2,5	1,01±0,44	5,31	2,8 (1,2–6,5)	0,02	0,624 (0,514–0,725)	0,02	65,2 (49,8–78,6)	59,5 (43,3–74,4)	63,8 (53,6–72,9)	61,0 (49,5–71,4)
Наличие КС в анамнезе	3,71±1,06	12,32	40,9 (5,2–325)	<0,001	0,727 (0,623–0,817)	<0,001	97,8 (88,5–99,9)	47,6 (32,0–63,6)	67,2 (60,4–73,2)	95,2 (73,7–99,3)
Возраст матери >33 лет	1,43±0,46	9,88	4,2 (1,7–10,2)	0,002	0,671 (0,557–0,785)	0,003	65,2 (49,8–78,6)	69,1 (52,9–82,4)	69,8 (58,4–79,2)	64,4 (53,7–73,9)
sFlt-1/PlGF <2,5 (с учетом КС в анамнезе)	1,85±0,59 4,37±1,12	9,82 15,15	6,4* (2,0–20,3)	0,002 <0,001	0,836** (0,742–0,907)	<0,001	63,0 (47,5–76,8)	88,1 (74,4–96,0)	85,3 (71,2–93,1)	68,5 (59,5–76,3)
sFlt-1/PlGF <2,5 (с учетом возраста матери >33 лет, КС в анамнезе)	1,99±0,65 2,017±0,65 4,90±1,21	9,26 9,69 16,21	7,3* (2,0–26,3)	0,002 0,002 <0,001	0,886** (0,800–0,944)	<0,001	87,0 (73,7–95,1)	78,6 (63,2–89,7)	81,6 (71,1–89,9)	84,6 (72,0–92,1)
Для прогноза экстренного родоразрешения										
PlGF >254,0 пг/мл	1,51±0,67	5,09	4,5 (1,2–16,7)	0,024	0,630 (0,521–0,731)	0,004	88,0 (68,8–97,5)	38,1 (26,1–51,2)	36,1 (30,7–41,8)	88,9 (72,6–96,0)
VEGF-A >10,0 пг/мл	0,22±0,49	0,21	1,3 (0,5–3,3)	0,649	0,526 (0,417–0,634)	0,650	64,0 (42,5–82,0)	41,3 (29,0–54,4)	30,2 (23,2–38,3)	74,3 (61,3–84,0)
sFlt-1 <2,4 нг/мл	2,26±1,06	4,57	9,6 (1,2–76,4)	0,033	0,623 (0,513–0,724)	<0,001	96,0 (79,6–99,0)	28,6 (27,9–41,3)	34,8 (30,9–38,9)	94,7 (71,7–99,2)
sFlt-1/PlGF <2,5	2,01±0,60	11,14	7,5 (2,3–24,3)	0,001	0,714 (0,607–0,805)	<0,001	84,0 (63,9–95,5)	58,7 (45,6–71,0)	44,7 (36,5–53,2)	90,2 (78,6–95,9)
Наличие КС в анамнезе	0,66±0,61	1,16	1,9 (0,58–6,5)	0,281	0,555 (0,445–0,661)	0,241	84,0 (63,9–95,5)	27,0 (16,6–39,7)	31,3 (63,9–95,5)	81,0 (61,3–91,9)
Возраст матери >33 лет	–0,50±0,48	1,09	0,61 (0,24–1,6)	0,297	0,562 (0,452–0,668)	0,367	0 (0–13,7)	100 (94,3–100)	–	71,6 (71,6–71,6)
sFlt-1/PlGF <2,5 (с учетом КС в анамнезе)	2,13±0,62 0,98±0,66	11,99 2,24	8,4* (2,5–28,9)	<0,001 0,14	0,753** (0,649–0,839)	<0,001	72,0 (50,6–87,9)	74,6 (62,1–84,7)	52,9 (35,1–70,2)	87,0 (75,1–94,6)
sFlt-1/PlGF <2,5 (с учетом возраста матери >33 лет, КС в анамнезе)	2,30±0,64 –9,91±0,55 1,11±0,68	12,87 2,70 2,69	9,9* (2,8–34,8)	<0,001 0,10 0,10	0,789** (0,689–0,869)	<0,001	40,0 (21,1–61,3)	92,1 (82,4–97,4)	66,7 (38,4–88,2)	79,5 (68,4–80,0)

* сОШ (95% ДИ); ** рассчитывается для регрессионной модели с указанными предикторами;
ОШ – отношение шансов, сОШ – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под ROC-кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – предсказательная ценность положительного теста, NPV – предсказательная ценность отрицательного теста, *p* – уровень значимости.

альной оболочкой полости матки, в том числе посредством выработки и регуляции уровня ангиогенных факторов (VEGF, PlGF, sFlt-1) [13, 19, 29]. В исследовании Иванец Т.Ю. и др. [22] на когорте здоровых беременных было доказано, что при неосложненном течении беременности отношение sFlt-1/PlGF имеет максимальные значения в периодах 11–14 и 37–40 недель беременности. Вероятно, физиологическая целесообразность такого феномена связана с необходимостью предотвращения неконтролируемой инвазии хориона в периоде активной плацентации и при подготовке плаценты к отделению с перестройкой сосудов для предотвращения массивного кровотечения в родах. Минимальные значения sFlt-1/PlGF при неосложненной беременности наблюдаются в 24–33 недели гестации. Работы, изучавшие особенности ангиогенного профиля сыворотки крови у пациенток с предлежанием и ВП, единичны, а результаты их разноречивы [12–14].

VEGF-A – стимулятор ангиогенеза, влияющий на пролиферацию и миграцию клеток эндотелия; его снижение ведет к регрессии кровеносных сосудов [30]. Учитывая точки приложения данного протеина, следует ожидать повышение его содержания в крови у пациенток с ВП. Однако в ранее выполненных работах [12, 14, 19] было обнаружено снижение сывороточного уровня VEGF в III триместре у пациенток с ВП в сравнении с контролем (0,8 (0,02–3,4) против 6,5 (2,7–10,5) пг/мл; p=0,02; 39,18±11,98 против 85,87±18,05 пг/мл; p<0,001; 285 (95% ДИ 248–322) против 391 (95% ДИ 356–426) пг/мл, p<0,01 соответственно). Согласно данным Schwickert A. et al. [19], сывороточный уровень VEGF-1 коррелировал также с глубиной инвазии плаценты (r=-0,32; p<0,01). В то же время нами, как и Biberoglu E. et al. [13], не найдено статистически значимых различий по данному показателю у пациенток с ВП и в его отсутствие. С одной стороны, неоднозначность результатов можно объяснить различным дизайном исследования: в отличие от работ Schwickert A. et al. [19], Uyanikoglu H. et al. [14], сравнивавших концентрацию биомаркера между группами с ВП и нормальной плацентацией, мы в качестве группы сравнения выбрали пациенток с ПП. С другой стороны, значения показателя в разных исследованиях, несмотря на использование одних единиц изменения, отличались на порядки, что объясняется различиями в выполнении методики на различных диагностических панелях.

PlGF участвует в плацентарном ангиогенезе и в ремоделировании спиральных артерий [30]. При неосложненной беременности его уровень меняется волнообразно с пиком в 30–33 недели беременности и последующим снижением [22, 30]. Наши данные не совпали с результатами Biberoglu E. et al. [13], которые не обнаружили разницы между уровнем PlGF в III триместре, независимо от положения плаценты, наличия ВП, а также срока гестации, и Uyanikoglu H. et al. [14], обнаружившими статистически значимое снижение уровня PlGF у пациенток с *pl. percreta* в сравнении с пациентками с нормальной плацентацией, родоразрешенных в те же сроки беременности. Среди наших пациенток с ВП обнаружен парадоксальный прирост PlGF к сроку доношенной беременности. Повышенная сывороточная концентрация PlGF в сравнении с пациентками с ПП со статистически значимой разницей в сроке доношенной беременности (p=0,005) косвенным образом указывает на сохраняющийся проангиогенный фенотип врастающей плаценты в течение III триместра беременности.

sFlt-1 – вариант сплайсинга рецептора VEGF, реализуется как антагонист VEGF-A и PlGF, блокируя их связи с соответствующими рецепторами [21]. По нашим данным, различия в уровне sFlt-1 у пациенток с ПП при наличии и отсутствии ВП были менее выражены, и относительно более низкий уровень в группе с ВП обнаружил лишь тенденцию к статистической значимости в доношенном сроке (p=0,07). При сравнении полученных результатов с референсными интервалами, разработанными в качестве «нормативных параметров» для отечественной популяции [22], мы столкнулись со сложностью совместной интерпретации данных, полученных на разных аналитических диагностических комплексах. В настоящее время отсутствие стандартизации данных по уровню маркеров ангиогенеза в III триместре в крови матери, выраженных в кратном медианы (multiple of median, MoM), ограничивает их использование в широкой клинической практике. Именно поэтому наибольший интерес с точки зрения практического применения, по нашему мнению, представляет интерпретация показателя отношения sFlt-1/PlGF, который дает интегративную оценку уровня про- и антиангиогенного потенциала плаценты без привязки к абсолютным значениям показателей.

При сравнительном анализе отношение sFlt-1/PlGF оказалось ниже «нормативов» для физиологической беременности [20] в сроки 34–36 недель, и особенно по достижении 37 недель беременности в обеих группах, что не позволяет согласиться с мнением Schwickert A. et al. [19] о том, что ПП не влияет на уровень проангиогенных факторов в сыворотке крови беременных. При этом перцентильные диапазоны группы ВП в нашем исследовании и данных, рассчитанных ранее для физиологической беременности в доношенном сроке [22], не перекрываются (0,4–1,7 против 4,4–49,2 соответственно), что указывает на статистическую значимость различий.

Однако нельзя не учитывать факт, что наши пациентки отличались по клинически различным типам течения беременности: пациентки, пролонгировавшие беременность до доношенного срока и родоразрешенные в плановом порядке, и те, кому КС было выполнено в экстренном порядке до срока доношенности. При этом из 6 гистерэктомий при родоразрешении пациенток с ВП 5 были выполнены именно при экстренном КС ранее полных 37 недель беременности, что указывает на важность точного прогноза вероятности антенатального кровотечения. Можно предположить, что повышение проангиогенного потенциала плаценты, следствием которого является обширная неоваскуляризация [15], связано с дополнительным риском антенатального кровотечения на фоне сокращений миометрия, не связанных с родовой деятельностью. При оценке возможной связи уровня проангиогенной активности плаценты с вероятностью экстренного родоразрешения мы обна-

ружили, что при экстренном родоразрешении среди пациенток, включенных в исследование, имело место сниженное значение отношения sFlt-1/PlGF в III триместре беременности. Точность прогноза повышается при включении в модель анамнестических факторов, что может быть использовано для индивидуализированного прогноза и выбора срока родоразрешения пациенток группы высокого риска по ВП. Хотя ранее выполненные исследования [28] показали, что возраст не является независимым фактором риска ВП, тем не менее, включение этого предиктора в нашу модель повысило ее прогностические возможности.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что повышение уровней сывороточных маркеров ангиогенеза в III триместре беременности может быть использовано для прогноза ВП и экстренного родоразрешения у беременных с ПП.

Сильные стороны исследования: наличие контрольной группы с ПП, что позволяет оценить возможности прогноза ВП с использованием биомаркеров у пациенток группы высокого риска; исследование динамики показателей в различных сроках беременности в пределах III триместра беременности; определение вероятности экстренного родоразрешения для возможности дифференцированного подхода к выбору срока родоразрешения.

Ограничения исследования: в данной работе нет сопоставления сывороточного уровня исследуемых маркеров с показателями локального содержания исследуемых белков в зоне плацентации у пациенток с ВП и без ВП; ограниченный объем выборки повышает вероятность статистической погрешности.

Литература/References

1. *El Gelany S., Mosbeh M.H., Ibrahim E.M., Mohammed M., Khalifa E.M., Abdelhakiem A.K.* et al. Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorders: incidence, risk factors and outcomes of different management strategies in a tertiary referral hospital in Minia, Egypt: a prospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 313. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2466-5.
2. *Забелина Т.М., Васильченко О.Н., Каримова Г.Н., Ежова Л.С., Учеваткина П.В., Шмаков Р.Г.* Родоразрешение беременных с врастанием плаценты без рубца на матке. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 150-6. [Zabelina T.M., Vasil'chenko O.N., Karimova G.N., Ezhova L.S., Uchevatkina P.V., Shmakov R.G. Delivery of pregnant with the placenta accreta without a scar on the uterus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 4: 150-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.150-156.
3. *Баранов С.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Безпощенко Т.Б., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Бимдюк А.В., Неустроева Т.Н., Степанов С.С.* Прогнозирование приращения плаценты при ее предлежании. Акушерство и гинекология. 2021; 1: 61-9. [Barinov S.V., Medyannikova I.V., Tirskaya Yu.I., Beznoshchenko G.B., Kadcyna T.V., Lazareva O.V. et al. Prediction of placenta accreta in case of placenta previa. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 1: 61-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.61-69.
4. *Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А., Кутакова Ю.Ю., Кондратьева М.А.* Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий при осуществлении органосохраняющих операций у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(4): 31-7. [Kurtser M.A., Breslav I. Yu., Grigor'yan A.M., Latyshkevich O.A., Kutakova Yu.Yu., Kondrat'eva M.A. Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries during organ-preserving operations in patients with placental accreta. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie/Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2018; 6(4): 31-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14003.
5. *Jauniaux E., Hussein A.M., Fox K.A., Collins S.L.* New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019; 61: 75-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006.
6. *Пенжоян Г.А.* Служба родовспоможения в крупном городе. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2003; 3: 37. [Penzhoyan G.A. Obstetrics service in a large city. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny/ Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2003; 3: 37. (in Russian)].
7. *Пенжоян Г.А.* Эффективность современных перинатальных технологий. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2002; 6: 42. [Penzhoyan G.A. The effectiveness of modern perinatal technologies. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny/ Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2002; 6: 42. (in Russian)].
8. *Ornaghi S., Maraschini A., Donati S.*; Regional Obstetric Surveillance System Working Group. Characteristics and outcomes of pregnant women with placenta accreta spectrum in Italy: A prospective population-based cohort study. PLoS One. 2021; 16(6): e0252654. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252654.
9. *Лисицына О.И., Низяева Н.В., Михеева А.А.* Врастание плаценты. Эволюция знаний и умений. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 34-40. [Lisitsyna O.I., Nizyaeva N.V., Miheeva A.A. Placenta accreta. Evolution of knowledge and skills. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 6: 34-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.34-40.
10. *Гус А.И., Бойкова Ю.В., Ярыгина Т.А., Яроцкая Е.Л.* Современные подходы к пренатальной диагностике и скринингу врастания плаценты (обзор рекомендаций). Акушерство и гинекология. 2020; 10: 5-12. [Gus A.I., Boykova Yu.V., Yarygina T.A., Yarotskaya E.L. Modern approaches to prenatal diagnosis and screening of placenta accreta (review of recommendations). Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 10: 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.5-12.
11. *Philips J., Gurganus M., DeShields S., Cunningham T., Sinkovskaya E., Kanaan C.* et al. Prevalence of sonographic markers of placenta accreta spectrum in low-risk pregnancies. Am. J. Perinatol. 2019; 36(8): 773-80. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1676488.
12. *Wehrum M.J., Buhimschi I.A., Salafia C., Thung S., Bahtiyar M.O., Werner E.F.* et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204(5): 411.e1-411.e11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.027.
13. *Biberoglu E., Kirbas A., Daglar K., Biberoglu K., Timur H., Demirtas C.* et al. Serum angiogenic profile in abnormal placentation. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016; 29(19): 3193-7.https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1118044.
14. *Uyanikoğlu H., İncebıyık A., Turp A.B., Çakmak G., Sak S., Hilali N.G.* Serum angiogenic and anti-angiogenic markers in pregnant omen with placenta percreta. Balkan Med. J. 2018; 35(1): 55-60. https://dx.doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.1890.
15. *Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J.* Placenta Accreta Spectrum: A review of pathology, molecular biology, and biomarkers. Dis Markers. 2018; 2018: 1507674. https://dx.doi.org/10.1155/2018/1507674.
16. *Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chagovets V.V., Ezhova L.S.* et al. Clusterin and its potential regulatory microRNAs as a part of secretome for the diagnosis of abnormally invasive placenta: Accreta, increta, and percreta cases. Life (Basel). 2021; 11(4): 270. https://dx.doi.org/10.3390/life11040270.

17. *Al-Khan A., Youssef Y.H., Feldman K.M., Illsley N.P., Remache Y., Alvarez-Perez J.* et al. Biomarkers of abnormally invasive placenta. Placenta. 2020; 91: 37-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.007.

18. *Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Лебеденко Е.С., Хорольский В.А., Солнцева А.В., Казанчи Ф.Б.* Возможности раннего прогнозирования перинатальных исходов в I триместре у пациенток с предлежанием плаценты, осложнившимся ее аномальной инвазией. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(1): 47-52. [Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Lebedenko E.S., Khorolsky V.A., Solntseva A.V., Kazanchi F.B. Possibilities of early prediction of perinatal outcomes in the first trimester in patients with placenta previa complicated by its abnormal invasion. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie/ Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2020; 8 (1): 47-52 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-11006.

19. *Schwickert A., Chantraine F., Ehrlich L., Henrich W., Muallem M.Z., Nonnenmacher A.* et al. Maternal serum VEGF predicts abnormally invasive placenta better than NT-proBNP: A Multicenter Case-Control Study. Reprod. Sci. 2021; 28(2): 361-70. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00319-y.

20. *Виницкий А.А., Шмаков Р.Г.* Современные представления об этиопатогенезе врастания плаценты и перспективы его прогнозирования молекулярными методами диагностики. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 5-10. [Vinitskiy A.A., Shmakov R.G. Modern ideas about the etiopathogenesis of placental accreta and the prospects for its prediction by molecular diagnostic methods. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; 2: 5-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.5-10.

21. *McMahon K., Karumanchi S.A., Stillman I.E., Cummings P., Patton D., Easterling T.* Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(1): 68.e1-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.032.

22. *Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Насонова Д.М., Фанченко Н.Д.* Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии. Проблемы репродукции. 2015; 21(4): 129-33. [Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu., Nasonova D.M., Fanchenko N.D. Diagnostic significance of determining placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia. Problemy reprodukcii / Problems of reproduction, 2015; 4: 129-133 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro2015214129-133.

23. *Umapathy A., Chamley L.W., James J.L.* Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. Angiogenesis. 2020; 23(2): 105-17. https://dx.doi.org/10.1007/s10456-019-09694-w.

24. *Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О., Морохотова Л.С., Будыкина Т.С., Котов Ю.Б., Семенова Т.А.* Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 195-200. [Gur'eva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O., Morokhotova L.S., Budykina T.S., Kotov Yu.B., Semenova T.A. Clinical significance of sFlt-1 / PlGF in the diagnosis and prognosis of preeclampsia. .Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 195-200. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.195-200.

25. *Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A., Collins S.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 146(1): 20-4. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12761.

26. *Шифман Е.М., Куликов А.В., Проценко Д.Н., Овезов А.М., Заболотских И.Б., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Пенжоян Г.А., Братищев И.В., Дробинская А.Н., Ситкин С.И., Роненсон А.М., Распопин Ю.С., Матковский А.А., Рязанова О.В., Блауман С.И., Швечкова М.В., Абазова И.С., Китиашвили И.З., Бухтин А.А.* и др. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(3): 81-100. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Protsenko D.N., Ovezov A.M., Zabolotskikh I.B., Artymuk N.V. et al. Anesthesia and intensive care for massive blood loss in obstetrics. clinical guidelines (treatment protocols). Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii/ Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2018; 17(3): 81-100. (in Russian)].

27. *Nicolaides K.H., Wright D., Syngelaki A., Wright A., Akolekar R.* Fetal medicine foundation fetal and neonatal population weight charts. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52: 44-51. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19073.

28. *Bowman Z.S., Eller A.G., Bardsley T.R., Greene T., Varner M.W., Silver R.M.* Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. Am. J. Perinatol. 2014; 31(9): 799-804. https://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361833.

29. *Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В., Костючек И.Н., Боля К.В., Аржанова О.Н., Цветной И.М., Сельков С.А.* Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты. Медицинская иммунология. 2008; 10(4-5): 347-52. [Sokolov D.I., Kolobov A.V., Lesnichiya M.V., Kostyuchek I.N., Bolya K.V., Arzhanova O.N. et al. The role of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors in the development of the placenta. Medicinskaya immunologiya/Medical immunology. 2008; 10 (4-5): 347-52. (in Russian)].

30. *Palm M., Basu S., Larsson A., Wernroth L., Åkerud H., Axelsson O.* A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), sFlt-1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011; 90(11): 1244-51. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01186.x.

Поступила 03.09.2021
Принята в печать 18.11.2021
Received 03.09.2021
Accepted 18.11.2021

Сведения об авторах:
Макухина Татьяна Борисовна, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; Краевая клиническая больница №2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2, soltatiana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0536-4500
Пенжоян Григорий Артемович, Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4, pga05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8600-0532
Амирханян Арпине Манвеловна, Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; Краевая клиническая больница №2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2, arm2035@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4051-6875
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Борисовна Макухина, soltatiana@mail.ru

Authors' information:
Tatiana B. Makukhina, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Region, soltatiana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0536-4500
Gregory A. Penzhoyan, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, pga05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8600-0532
Arpine M. Amirkhanyan, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Region, arm2035@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4051-6875
Corresponding author: Tatiana B. Makukhina, soltatiana@mail.ru

В.А. ОДИНОКОВА, Р.Г. ШМАКОВ

ИСХОДЫ РОДОВ У ПЕРВОРОДЯЩИХ С ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИЕЙ ПРИ АКТИВНОЙ И ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКЕ

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

Цель: *Сравнить особенности течения родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной тактике.*

Материалы и методы: *328 первородящих, не имеющих нарушений в углеводном обмене и родивших детей массой 4000–4999 г в сроке 39^0–41^6 недель беременности: 38 пациенток – активная тактика (преиндукция родов) в 39^{0-6} недель беременности; 290 пациенток – выжидательная тактика (спонтанные роды или преиндукция родов при возникновении медицинских показаний) в сроке 40^{0-6} и 41^{0-6} недель беременности.*

Результаты: *При активной тактике в 39^{0-6} недель беременности отмечалось значимое увеличение частоты кесарева сечения по сравнению с выжидательной тактикой в 40^{0-6} недель беременности (55,3% против 26,8%, p=0,001). Кроме того, в группе преиндукции родов в 39^{0-6} недель беременности значимо чаще отмечались преждевременное излитие околоплодных вод и нарастание длительности безводного промежутка (более 12 ч), что увеличивало риск возникновения инфекционных осложнений и потребовало проведения антибиотикопрофилактики (p<0,05). Выжидательная тактика после 41 недели беременности способствовала увеличению частоты хронической гипоксии плода (p<0,05).*

Заключение: *Выжидательная тактика у первородящих без нарушений углеводного обмена с фетальной макросомией до 40^{0-6} недель беременности позволяет снизить частоту кесарева сечения, не способствуя увеличению частоты неблагоприятных материнских (травмы промежности, гипотоническое кровотечение, эндометрит) и перинатальных (перелом ключицы, кефалогематома, неонатальная желтуха) исходов.*

Ключевые слова: *фетальная макросомия, преиндукция/индукция родов, выжидательная тактика, активная тактика.*

Вклад авторов: Одинокова В.А., Шмаков Р.Г. – концепция и дизайн исследования; Одинокова В.А. – сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста; Шмаков Р.Г. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Одинокова В.А., Шмаков Р.Г. Исходы родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной тактике. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 72-79
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.72-79

V.A. ODINOKOVA, R.G. SHMAKOV

BIRTH OUTCOMES IN PRIMIPAROUS WOMEN DIAGNOSED WITH FETAL MACROSOMIA AND MANAGED WITH ACTIVE SURVEILLANCE AND WATCH-AND-WAIT APPROACH

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

Aim: *To compare specific features of delivery in primiparous women diagnosed with fetal macrosomia and managed with the watch-and-wait approach.*

Materials and methods: *The study included 328 primiparous women, who had no carbohydrate metabolism disorders in pregnancy and delivered infants with birth weight 4000–4999 g at 39^0–41^6 weeks of gestation: the active surveillance (pre-induction of labor) was applied to 38 patients at 39^{0-6} weeks of pregnancy; and the watch-and-wait approach (spontaneous delivery and medical indications for induced labor)was applied to 290 patients at 40^{0-6} and 41^{0-6} weeks of pregnancy.*

Results: *The rate of cesarean section was significantly high, when active surveillance was used at 39^{0-6} weeks of pregnancy versus the watch-and-wait approach at 40^{0-6} weeks of pregnancy (55.3% versus 26.8%, p=0.001).*

Moreover, in the group of women with pre-induction of labor at 39^{0-6} weeks of pregnancy, premature rupture of membranes and low amniotic fluid for a long time (for more than 12 hours) increased the risk of infectious complications, and prophilactic antimicrobial therapy was used to prevent them ($p<0,05$). The watch-and-wait approach after 41 weeks of pregnancy contributed to increased incidence of chronic fetal hypoxia ($p<0.05$).

Conclusion: *The watch-and wait approach used in primiparous women, who had no carbohydrate metabolism disorders and diagnosed with fetal macrosomia before 40^{0-6} weeks of pregnancy allows to decrease the rate of cesarean section and does not increase the incidence of adverse maternal outcomes (perineal trauma, hypotonic bleeding, endometritis) and perinatal outcomes (clavicle fracture, cephalohematoma, neonatal jaundice).*

Keywords: *fetal macrosomia, pre-induction/induction of labor, the watch-and-see approach, active surveillance.*

Authors' contributions: Odinokova V.A., Shmakov R.G. – the concept and design of the study; Odinokova V.A. – material collection, statistical data processing, writing the article; Shmakov R.G. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was carried out without any additional financial support.
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: Odinokova V.A., Shmakov R.G. Birth outcomes in primiparous women diagnosed with fetal macrosomia and managed with active surveillance and watch-and-wait approach. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 72-79 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.72-79

В настоящее время не существует общепринятого термина фетальной макросомии, в связи с чем крупным считается ребенок, рожденный с массой более 4000 г [1], вне зависимости от срока беременности. В практике неонатологов и педиатров используется термин «крупновесный к сроку гестации», когда вес новорожденного составляет более 90 перцентиля для данного срока беременности [2]. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена ростом частоты рождаемости крупных детей, которая составляет 5–20% и является одной из причин увеличения частоты кесарева сечения, вакуум-экстракции плода, родового травматизма матери и новорожденного [3–6].

Существующий ряд рекомендаций по тактике ведения пациенток с фетальной макросомией варьирует от выжидательной, плановой индукции родов до планового кесарева сечения в доношенном сроке беременности. В настоящее время остается открытым вопрос срока и выбора предпочтительной тактики ведения данных пациенток.

Плановое кесарево сечение позволило бы избежать осложнений при влагалищных родах у женщин с крупными размерами плода. Однако данная тактика применяется в мировой практике в случаях, когда оценка массы плода составляет более 4500 г у женщин с диабетом или более 5000 г у женщин без диабета [7]. Сложность данной проблемы обусловлена высокой погрешностью диагностики фетальной макросомии на антенатальном этапе, что не позволяет рассматривать данное состояние как абсолютное показание к плановому кесареву сечению у данной категории пациенток. По этим причинам у врачей возникает дилемма – использовать либо активную (преиндукцию/индукцию родов), либо выжидательную тактику (ожидать спонтанного родоразрешения и/или проводить преиндукцию/индукцию родов при возникновении медицинских показаний).

Сторонники активной тактики утверждают, что подготовка мягких родовых путей до предполагаемой даты родов в доношенном сроке беременности может служить альтернативой снижению массы тела при рождении и, как следствие, риска кесарева сечения, выполненного по причине клинически узкого таза, а также травм промежности, дистоции плечиков и родового травматизма новорожденного [8, 9]. Тем не менее существуют достаточно противоречивые данные относительно частоты кесарева сечения и осложнений в родах при выборе активной тактики. В одних работах авторы показали, что применение преиндукции/индукции родов у пациенток с фетальной макросомией увеличивало риск кесарева сечения и не снижало частоты возникновения дистоции плечиков [10–12], в других работах – что способствовало снижению [8] или не оказывало влияния на частоту оперативного абдоминального родоразрешения [13].

При принятии решения о проведении преиндукции/индукции родов важное значение имеет оптимальный срок беременности ее выполнения. Было показано, что использование преиндукции/индукции родов до 39 недель беременности может стать причиной респираторного дистресс-синдрома плода [14]. В связи с этим не рекомендуется проводить преиндукцию/индукцию родов до 39^{0-6} недель беременности в случаях, когда плод расценивается как «крупновесный к сроку гестации» при отсутствии других медицинских показаний [15].

Сторонники выжидательной тактики не выступают категорично против активной, но считают, что беременные без сахарного диабета и с крупными размерами плода должны ожидать спонтанного родоразрешения как минимум до 40 недель беременности [1]. Более того, согласно рекомендациям мировых сообществ акушеров-гинекологов (Королевского колледжа акушеров-гинекологов, Национального института здоровья и клинического совершенствования, Общества акушеров-гинекологов Канады, Всемирной организации здравоохранения), пациенткам без нарушений углеводного обмена и с предполагаемой фетальной макросомией не следует начинать преиндукцию/индукцию родов до 41 недели беременности [16–19].

Цель исследования – сравнить особенности течения родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной тактике.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены 328 первородящих женщин, родивших детей массой более 4000 г в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период 2016–2019 гг.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–45 лет, головное предлежание плода, первые предстоящие роды, срок беременности 39^0–41^6 недель, масса новорожденного более 4000 г, спонтанное начало родовой деятельности или проведение преиндукции/индукции родов пациенткам с подписанным информированным согласием.

Критериями исключения служили: рубец на матке после кесарева сечения и миомэктомии, наличие противопоказаний для родов через естественные родовые пути и к применению медикаментозных методов преиндукции родов, преждевременное излитие околоплодных вод до начала преиндукции родов, сахарный диабет любого типа, соматические заболевания в стадии декомпенсации, резус-сенсибилизация, пороки развития плода.

Были проанализированы клинико-анамнестические данные, особенности течения беременности и родов женщин, включенных в исследование, состояние детей при рождении и во время нахождения в стационаре. Клинические данные о беременности матери и данные о ребенке были получены из архивных записей историй родов и историй новорожденных.

Обследованные беременные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (активная тактика) были включены 38 пациенток в сроке 39^{0-6} недель беременности, у которых в связи с предполагаемой фетальной макросомией и неготовностью мягких родовых путей к родам (оценка состояния шейки матки по шкале Бишоп <8 баллов) проводилась подготовка шейки матки к родам. Во 2-ю группу (выжидательная тактика) были включены 290 пациенток в сроке 40^0–41^6 недель беременности, у которых развилась спонтанная родовая деятельность или была проведена преиндукция родов при диагностике фетальной макросомии или тенденции к перенашиванию беременности (41^{0-6} недель беременности) при неготовности мягких родовых путей к родам. Пациентки из группы выжидательной тактики были разделены на 2 подгруппы, исходя из срока беременности на момент развития регулярной родовой деятельности или начала преиндукции родов. В 1-ю подгруппу вошли 239 пациенток в сроке 40^{0-6} недель беременности, во 2-ю подгруппу – 51 пациентка в сроке 41^{0-6} недель беременности.

Диагностика фетальной макросомии проводилась всем пациенткам перед плановой преиндукцией родов с помощью ультразвукового сканера и расчета предполагаемой массы плода по формуле Hadlock.

Для оценки состояния шейки матки у всех пациенток была использована модифицированная шкала Бишоп [20]. Во всех наблюдениях, где проводилась преиндукция родов, оценка состояния шейки матки свидетельствовала о неготовности мягких родовых путей и соответствовала незрелой и недостаточно зрелой шейке матки. При незрелой шейке матки (5 баллов и менее по шкале Бишоп), как правило, первоочередным препаратом для подготовки мягких родовых путей являлся мифепристон. В некоторых случаях изначально применялись немедикаментозные методы подготовки шейки матки к родам с использованием дилатационных расширителей цервикального канала (цервикальный дилатационный катетер или гигроскопические расширители цервикального канала) либо их комбинации с мифепристоном. При достижении недостаточно зрелой шейки матки (6–7 баллов по шкале Бишоп) преиндукцию родов осуществляли с помощью простагландин-содержащего геля. В отсутствие развития регулярной родовой деятельности при достижении зрелости мягких родовых путей после преиндукции (8 баллов и более по шкале Бишоп) проводили родовозбуждение (амниотомию и/или внутривенное введение окситоцина).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистических программ SPSS Statistics 21.0 for Windows (США). Данные количественных показателей проверялись методом Колмогорова–Смирнова на соответствие нормальному распределению, представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения M (SD) при нормальном распределении показателей, медианы и интерквартильного интервала Me (Q1;Q3) при распределении, отличном от нормального. Для описания количественных показателей при их сравнении в разных группах применялось попарное сравнение при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и метода Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для качественных показателей указывались абсолютные значения и определялись показатели частоты абс. (%). Сравнение категориальных данных с целью оценки достоверности межгрупповых различий проводилось с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и критерия Фишера при помощи таблиц сопряженности. Пороговым уровнем значимости считали 0,05. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони и считали пороговым уровнем значимости 0,017.

Результаты

В результате работы было проанализировано 590 историй родов в период с 2016 по 2019 гг. После отбора пациенток, в соответствии с критериями включения и исключения в исследовании остались 328 женщин и их новорожденные дети.

При сравнении исследуемых групп не было обнаружено статистически значимых различий в сред-

них значениях возраста, включая пациенток старше 35 лет, индекса массы тела, а также частоты встречаемости анатомически узкого таза (табл. 1). Ниже представлены особенности течения беременности в исследуемых группах. Из данной таблицы следует, что частота соматических заболеваний и осложнений беременности, которые могли бы повлиять на выбор срока родов, была сопоставима между группами. Среди осложнений беременности преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный промежуток (более 12 ч) статистически значимо чаще встречались при активной тактике в 39^{0-6} недель беременности по сравнению с выжидательной тактикой в 40^{0-6} недель (21/38 (55,3%) против 34/239 (14,2%)) и в 41^{0-6} недель беременности (21/38 (55,3%) против 4/51 (7,8%)). После 41 недели беременности у женщин значимо чаще диагностировалось маловодие, а также увеличивалась частота хронической гипоксии плода, отражением которой являлось мекониальное окрашивание околоплодных вод.

При активной и выжидательной тактике преиндукция родов проводилась у женщин при наличии неготовности мягких родовых путей к родам (табл. 2). Незрелая шейка матки диагностировалась в сроке 39^{0-6} недель беременности у 30/38 (78,9%) пациенток 1-й группы, в 40^{0-6} недель беременности – у 41/50 (82,0%) пациенток 2-й группы 1-й подгруппы, в 41^{0-6} недель беременности – у 22/27 (81,5%) пациенток 2-й группы 2-й подгруппы; недостаточно зрелая шейка матки – у 8/38 (21,1%) пациенток в сроке 39^{0-6} недель беременности, у 9/50 (18,0%) пациенток в сроке 40^{0-6} недель беременности, у 5/27 (18,5%) пациенток в сроке 41^{0-6} недель беременности. Между группами не было выявлено статистически значимых различий.

В группах, где проводилась преиндукция/индукция родов, регулярная родовая деятельность развилась в 39^{0-6} недель у 33/38 (86,8%) пациенток, в 40^{0-6} недель – у 43/50 (86,0%) пациенток и в 41^{0-6} недель беременности – у 24/27 (88,9%) пациенток. Нами было отмечено, что временной интервал от начала преиндукции родов до рождения ребенка у женщин с незрелой шейкой матки составлял 2–3 суток (Me – 2 суток, Q1–Q3: 0,9–3,0), а при недостаточной зрелости шейки матки – 1–2 суток (Me – 1 сутки, Q1–Q3: 0,5–2,0).

В таблице 3 представлены особенности течения родов у женщин в исследуемых группах. Средний срок беременности на момент преиндукции родов у пациенток составил 39,3 (0,4) недели в 1-й группе, 40,3 (0,1) недели – во 2-й группе 1-й подгруппе, 41,0 (0,3) недели – во 2-й группе 2-й подгруппе.

Сравнительный анализ методов родоразрешения у первородящих пациенток показал значимое увеличение частоты кесарева сечения при активной тактике в 39^{0-6} недель по сравнению с выжидательной тактикой в 40^{0-6} недель беременности (21/38 (55,3%) против 64/239 (26,8%)). При этом частота осложнений в родах (клинически узкий таз, острая гипоксия плода, слабость родовой деятельности), послужившая показанием к кесареву сечению, статистически значимо не отличалась между группами. Тем не менее следует отметить, что наиболее частым осложнением в родах на всех сроках беременности являлся клинически узкий таз.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика женщин и особенности течения беременности в исследуемых группах

Недели беременности / Характеристика/Тактика	39^{0}–39^{6} активная (n=38) 1	40^{0}–40^{6} выжидательная (n=239) 2	41^{0}–41^{6} выжидательная (n=51) 3	P
Возраст/лет, M (SD)	30,0 (3,5)	29,0 (3,8)	29,0 (3,7)	P_{1-2}=0,170 P_{1-3}=0,218
Возраст >35 лет, абс. (%)	3 (7,9%)	20 (8,4%)	4 (7,8%)	P_{1-2}= 0,827* P_{1-3}= 0,697*
Индекс массы тела, кг/м², Me (Q1;Q3)	23,5 (21,3;25,6)	25,9 (23,8;28,2)	24,1 (21,7;26,7)	P_{1-2}=0,121 P_{1-3}= 0,144
Анатомически узкий таз 1 ст., абс. (%)	3 (7,9%)	9 (3,8%)	12 (23,5%)	P_{1-2}=0,464* P_{1-3}=0,096*
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	1 (2,6%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	P_{1-2}=0,642* P_{1-3}= 0,427*
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	2 (6,1%)	5 (2,1%)	0 (0,0%)	P_{1-2}=0,548* P_{1-3}= 0,180**
Маловодие, абс. (%)	2 (5,3%)	23 (9,6%)	12 (23,5%)	P_{1-2}=0,011* P_{1-3}=0,041*
Многоводие, абс. (%)	4 (10,5%)	32 (13,4%)	7 (13,7%)	P_{1-2} = 0,820* P_{1-3}= 0,898*
Преждевременный разрыв плодных оболочек, абс. (%)	21 (55,3%)	34 (14,2%)	4 (7,8%)	P_{1-2} <0,001*; P_{1-3}<0,001*
Безводный промежуток более 12 ч, абс. (%)	9 (23,7%)	15 (6,3%)	1 (2,0%)	P_{1-2} <0,001*; P_{1-3}<0,001*
Мекониальное окрашивание околоплодных вод, абс. (%)	3 (9,1%)	17 (7,1%)	14 (27,5%)	P_{1-2} = 0,869* P_{1-3}=0,040*

*χ^2 с поправкой Йейтса; ** точный тест Фишера.
Примечание. Нижние индексы при записи p-значений указывают на номера сравниваемых групп.

Частота оперативного влагалищного родоразрешения путем вакуум-экстракции плода была сопоставима между группами на всех исследуемых сроках беременности. Основными показаниями к вакуум-экстракции плода являлись слабость потуг и острая гипоксия плода.

Обращает на себя внимание значимое увеличение разрывов промежности и выполнения эпизио-/перинеотомии при активной тактике в 39^{0-6} недель беременности по сравнению с выжидательной тактикой в 41^{0-6} недель беременности (16/38 (42,1%) против 7/51 (3,7%).

Частота встречаемости гипотонического кровотечения и послеродового эндометрита статистически значимо не различалась между группами.

В таблице 4 представлены особенности состояния новорожденных в исследуемых группах. Все дети родились живыми, показатели оценки состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, масса и длина тела новорожденных значимо не различались между группами. Медианы массы тела новорожденных в группах составляли 4180 г в 39^{0-6} недель, 4110 г – в 40^{0-6} недель и 4145 г – в 41^{0-6} недель беременности без значимых отличий между группами. Отмечались

Таблица 2. Оценка степени зрелости шейки матки к родам по шкале Бишоп

Состояние зрелости родовых путей по шкале Бишоп	39^0–39^6 (*n*=38)	40^0–40^6 (*n*=50)	41^0–41^6 (*n*=27)	*P*
	1	2	3	
Незрелая шейка матки (Бишоп 0–5 баллов), абс. (%)	30 (78,9%)	41 (82,0%)	22 (81,5%)	P_{1-2}=0,931* P_{1-3}=0,950* P_{2-3}=0,800*
Недостаточно зрелая шейка матки (Бишоп 6–7 баллов), абс. (%)	8 (21,1%)	9 (18,0%)	5 (18,5%)	P_{1-2}=0,931* P_{1-3}=0,950* P_{2-3}=0,800*

*χ^2 с поправкой Йейтса.
Примечание: нижние индексы при записи *p*-значений указывают на номера сравниваемых групп.

Таблица 3. Особенности течения родов у женщин в исследуемых группах в зависимости от срока беременности

Недели беременности / Характеристика/Тактика	39^0–39^6 активная (*n*=38)	40^0–40^6 выжидательная (*n*=239)	41^0–41^6 выжидательная (*n*=51)	*P*
	1	2	3	
Преиндукция родов	38	50	27	–
Спонтанные роды	–	189	24	–
Средний срок беременности на момент родоразрешения, нед, M (SD)	39,6 (0,4)	40,4 (0,3)	41,2 (0,2)	–
Средний срок беременности на момент преиндукции родов, нед, M (SD)	39,3 (0,4)	40,3 (0,1)	41,0 (0,3)	–
Общая продолжительность родов, мин, M (SD)	534 (167,3)	513 (137,9)	501 (187,3)	P_{1-2}=0,036 P_{1-3}=0,322
Кесарево сечение, абс. (%)	21 (55,3%)	64 (26,8%)	18 (35,3%)	P_{1-2}=0,001* P_{1-3}=0,180*
Вакуум-экстракция плода, абс. (%)	2 (5,3%)	8 (3,3%)	0 (0,0%)	P_{1-2}=0,904* P_{1-3}=0,180**
Клинически узкий таз, абс. (%)	8 (21,1%)	37 (15,5%)	9 (17,6%)	P_{1-2}=0,530* P_{1-3}=0,895*
Острая гипоксия плода, абс. (%)	5 (13,2%)	17 (7,1%)	4 (7,8%)	P_{1-2}=0,338* P_{1-3}=0,640*
Слабость родовой деятельности, абс. (%)	5 (13,2%)	10 (4,2%)	2 (3,9%)	P_{1-2}=0,559* P_{1-3}=0,229*
Отсутствие эффекта от преиндукции родов, абс. (%)	5 (13,2%)	7 (14,0%)	3 (11,1%)	P_{1-2}= 0,842* P_{1-3}=0,892*
Эпидуральная аналгезия, абс. (%)	21 (55,3%)	132 (55,2%)	30 (58,8%)	P_{1-2}=0,864* P_{1-3}=0,905*
Гипотоническое кровотечение, абс. (%)	2 (5,3%)	6 (2,5%)	2 (3,9%)	P_{1-2}=0,675* P_{1-3}=0,830*
Эпизиотомия/перинеотомия, разрывы промежности, абс. (%)	16 (42,1%)	94 (39,3%)	7 (13,7%)	P_{1-2}=0,884* P_{1-3}=0,001*
Эндометрит, абс. (%)	1 (2,6%)	2 (0,8%)	1 (2,0%)	P_{1-2}= 0,881* P_{1-3}= 0,609*

*χ^2 с поправкой Йейтса;** точный тест Фишера.
Примечание: нижние индексы при записи *p*-значений указывают на номера сравниваемых групп.

Таблица 4. Особенности состояния новорожденных в исследуемых группах в зависимости от срока беременности

Недели беременности / Характеристика/Тактика	39^0–39^6 активная (n=38) 1	40^0–40^6 выжидательная (n=239) 2	41^0–41^6 выжидательная (n=51) 3	P
Масса тела при рождении, г, Me (Q1;Q3)	4180 (4035;4275)	4110 (4050;4235)	4145 (4090;4274)	P_{1-2}=1,520; P_{1-3}=0,379
Длина тела при рождении, см, M (SD)	55,0 (1,5)	55,0 (1,5)	55,0 (1,4)	P_{1-2}= 0,427; P_{1-3}= 0,275
Масса тела новорожденного >4500 г, абс. (%)	4 (10,5%)	9 (3,8%)	4 (7,8%)	P_{1-2}=0,156; P_{1-3}=0,950
Мужской пол новорожденного, абс. (%)	28 (73,7%)	164 (68,6%)	29 (56,9%)	P_{1-2}=0,660; P_{1-3}=0,158
Апгар на 1-й мин./баллов, Me (Q1;Q3)	8 (8;8)	8 (8;8)	8 (8;8)	P_{1-2}=0,319; P_{1-3}=0,137
Апгар на 5-й мин./баллов, Me (Q1;Q3)	9 (9;9)	9 (9;9)	9 (8;9)	P_{1-2}=0,397; P_{1-3}=0,163
Апгар менее 7 баллов на 5-й мин., абс. (%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	P_{1-3}=1,0
Асфиксия при рождении, абс. (%)	1 (2,6%)	4 (2,1%)	0 (0,0%)	P_{1-2}=0,807; P_{1-3}=0,427
Мекониальная аспирация, абс. (%)	1 (2,6%)	4 (2,1%)	1 (4,2%)	P_{1-2}=0,807; P_{1-3}=0,609
Кефалогематома, абс. (%)	0 (0,0%)	15 (6,3%)	1 (4,2%)	P_{1-2}=0,237; P_{1-3}=1,0
Перелом ключицы, абс. (%)	0 (0,0%)	13 (5,4%)	2 (8,3%)	P_{1-2}=0,226; P_{1-3}=0,505
Неонатальная желтуха, потребовавшая проведения фототерапии, абс. (%)	0 (0,0%)	15 (6,3%)	2 (8,3%)	P_{1-2}=0,237; P_{1-3}=0,505

Примечание: нижние индексы при записи p-значений указывают на номера сравниваемых групп.

единичные случаи рождения детей массой более 4500 г во всех исследуемых сроках.

Частота переломов ключиц, кефалогематом, неонатальной желтухи, потребовавшей фототерапии, у новорожденных статистически значимо не различалась между группами на всех исследуемых сроках беременности.

Стоит отметить, что такие осложнения родов, как дистоция плечиков и паралич плечевого сплетения у новорожденных, не встречались в нашем исследовании.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы сравнили материнские и неонатальные исходы при активной и выжидательной тактике у первородящих с фетальной макросомией, не имеющих нарушений углеводного обмена, в сроке 39^0–41^6 недель беременности. Были получены следующие результаты: 1) активная тактика в 39^{0-6} недель беременности значимо увеличивает частоту кесарева сечения, преждевременного излития околоплодных вод и длительность безводного промежутка (более 12 ч), что требует назначения антибиотикопрофилактики; 2) выжидательная тактика после 40^{0-6} недель беременности значимо снижает, а в сроки 41^{0-6} недель беременности уменьшает частоту кесарева сечения, не способствуя увеличению частоты неблагоприятных материнских и перинатальных осложнений; 3) выжидательная тактика до 41^{0-6} недель беременности увеличивает частоту хронической гипоксии плода, не влияя на здоровье новорожденных (низкую оценку по шкале Апгар, частоту мекониальной аспирации и асфиксии в родах).

Преиндукция родов (активная тактика) является вынужденной мерой для акушера-гинеколога, когда пролонгирование беременности и ожидание спонтанных родов представляют высокий риск как для матери, так и для плода. В соответствии с современными клиническими рекомендациями зарубежных авторов предполагаемая фетальная макросомия не является показанием к проведению преиндукции родов у женщин без диабета до 40–41-й недели беременности [1, 16–19]. Между тем предпринимаются попытки изучения исходов родов при более ранней преиндукции/индукции родов в доношенном сроке беременности у женщин с фетальной макросомией. Стоит отметить, что результаты исследований имеют противоречивые данные относительно исходов родов и рекомендуемого срока начала преиндукции [8, 9, 13, 21–24]. По-видимому, одной из причин данных противоречий являются разные дизайн исследований и выборка пациенток. Так, в группу выжидательной тактики многие исследователи включают только тех пациенток, у которых спонтанно развилась регулярная родовая деятельность. Однако в понятие «выжидательная тактика» заложено ожидание спонтанного развития регулярной родовой деятельности до обозначенного срока беременности с последующим проведением преиндукции родов, если отсутствует желаемый результат или возникают другие медицинские показания. В связи с этим в группу выжидательной тактики нами были включены пациентки как со спонтанным развитием регулярной родовой деятельности,

так и те, кому проводилась преиндукция родов при диагностике фетальной макросомии или в случае перенашивания беременности.

Выборка пациенток также может влиять на результаты исследований. В большинстве случаев авторы анализируют исходы и осложнения родов у женщин, родивших «крупновесных к сроку гестации» новорожденных. При этом масса тела детей при рождении не достигает 4000 г. Возникает вопрос о целесообразности проведения более ранней преиндукции родов, если плод не является крупным. Доказано, что риск материнских и перинатальных осложнений зависит от абсолютной массы плода при родоразрешении, в соответствии с которой разработана классификация фетальной макросомии [25]. Поэтому проведенный нами сравнительный анализ исходов родов при активной и выжидательной тактике был основан на изучении крупных (>4000 г), а не «крупновесных к сроку гестации» новорожденных (>90 перцентиля).

Таким образом, целью нашего исследования было сравнение особенностей течения родов у первородящих с фетальной макросомией (4000–4999 г) при активной тактике в 39^{0-6} недель беременности и выжидательной тактике в 40^{0-6} и 41^{0-6} недели беременности. По полученным нами данным, частота кесарева сечения была значимо выше после преиндукции родов в сроке 39^{0-6} недель беременности по сравнению с выжидательной тактикой в 40^{0-6} недель беременности (p=0,002). Основными показаниями к экстренному кесареву сечению являлись: клинически узкий таз, острая гипоксия плода, слабость родовой деятельности и отсутствие эффекта от подготовки мягких родовых путей к родам, которые по частоте были сопоставимы между группами. Следует подчеркнуть, что при активной тактике в 39^{0-6} недель беременности значимо чаще встречалось преждевременное излитие околоплодных вод и отмечался длительный безводный промежуток (более 12 ч), в связи с чем потребовалось проведение антибиотикопрофилактики (p<0,001).

В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между преиндукцией родов и оперативными влагалищными родами путем вакуум-экстракции плода. Подобные результаты были получены Magro-Malosso E.R. et al. (2017) в крупном рандомизированном исследовании [22].

По мнению ряда авторов, одним из преимуществ преиндукции родов при фетальной макросомии является снижение неонатальной заболеваемости. Результаты рандомизированного исследования Boulvain M. et al. (2015) показали уменьшение родового травматизма (дистоции плечиков, перелома ключицы, травм плечевого сплетения и перинатальной смертности) у детей, рожденных от матерей после преиндукции/индукции родов (OR=0,34; 95% CI 0,16–0,71) [26]. В то же время другие исследователи не показали различий в частоте дистоции плечиков при использовании активной и выжидательной тактик [8, 9, 12, 21–23]. Подобные результаты были представлены в исследовании Cheng Y.W. et. al. (2012), в котором не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости родового травматизма у детей, рожденных с массой тела более 4000 г [8]. Возможно, отсутствие таких грозных осложнений, как дистоция плечиков и паралич плечевого сплетения у новорожденных, можно объяснить исключением из исследования пациенток с нарушением углеводного обмена, поскольку крупные дети от матерей с диабетом и при его отсутствии имеют разные риски возникновения родового травматизма [27].

Таким образом, наши данные согласуются с данными ряда других исследователей, согласно которым, выжидательная тактика ведения родов со своевременной диагностикой интранатальных осложнений является оптимальной при фетальной макросомии [28], а преиндукция родов у женщин с тенденцией к перенашиванию беременности не способствует увеличению частоты кесарева сечения и неблагоприятным перинатальным исходам [29].

Заключение

Выжидательная тактика у первородящих без нарушений углеводного обмена с фетальной макросомией до 40 недель беременности позволяет снизить частоту кесарева сечения, не способствуя увеличению частоты неблагоприятных материнских (травмы промежности, гипотоническое кровотечение, эндометрит) и перинатальных (перелом ключицы, кефалогематома, неонатальная желтуха) исходов. Оптимальным сроком беременности, при котором рекомендуется приступить к преиндукции родов у первородящих с фетальной макросомией, следует считать срок 40^{0-6} недель беременности с учетом зрелости мягких родовых путей.

Литература/References

1. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. Obstet. Gynecol. 2020; 135(1): e18-e35. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003606.
2. *Ye J., Torloni M.R., Ota E., Jayaratne K., Pileggi-Castro C., Ortiz-Panozo E.* et al. Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey in Africa, Asia and Latin America. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15: 324. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0765-z.
3. *Черепнина А.Л., Панина О.Б., Олешкевич Л.Н.* Ведение беременности и родов при крупном плоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатология. 2005; 1: 15-9. [Cherepnina A.L., Panina O.B., Oleshkovich L.N. Management of pregnancy and labor with large fetus. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2005; 1: 15-9. (in Russian)].
4. *Luhete P.K., Mukuku O., Kiopin P.M., Tambwe A.M., Kayamba P.K.* Fetal macrosomia in Lubumbashi: risk factors and maternal and perinatal prognosis. Pan. Afr. Med. J. 2016; 23: 166. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2016.23.166.7362.
5. *Garcia-De la Torre J.I., Rodriguez-Valdez A., Delgado-Rosas A.* Risk factors for fetal macrosomia in patients without gestational diabetes mellitus. Ginecol. Obstet. Mex. 2016; 84(3): 164-71.
6. *Wassimi S., Wilkins R., Mchugh N.G., Xiao L., Simonet F., Luo Z.C.* Association of macrosomia with perinatal and postneonatal mortality among First Nations people in Quebec. CMAJ. 2011; 183(3): 322-6. https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.100837.
7. *Sokol R.J., Blackwell S.C.*; American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: Shoulder dystocia. Number 40, November 2002. (Replaces practice

pattern number, October 1997). Int. J. Gynaecol. Obstet. 2003; 80(1): 87-92. https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(02)90001-9.

8. *Cheng Y.W., Sparks T.N., Laros R.K. Jr, Nicholson J.M., Caughey A.B.* Impending macrosomia: will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? BJOG. 2012(4); 119: 402-9. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03248.x.
9. *Sanchez-Ramos L., Bernstein S., Kaunitz A.M.* Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. Obstet. Gynecol. 2002; 100(5, Pt. 1): 997-1002.
10. *Combs C.A., Singh N.B., Khoury J.C.* Elective induction versus spontaneous labor after sonographic diagnosis of fetal macrosomia. Obstet. Gynecol. 1993; 81(4): 492-6.
11. *Friesen C.D., Miller A.M., Rayburn W.F.* Influence of spontaneous or induced labor on delivering the macrosomic fetus. Am. J. Perinatol. 1995; 12(1): 63-6. https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-994404.
12. *Leaphart W.L., Meyer M.C., Capeless E.L.* Labor induction with a prenatal diagnosis of fetal macrosomia. J. Matern. Fetal. Med. 1997; 6(2): 99-102. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199703/04)6:2<99::AID-MFM7>3.0.CO;2-K.
13. *Vendittelli F., Riviere O., Neveu B., Lemery D.*; Audipog Sentinel Network. Does induction of labor for constitutionally large-for-gestational-age fetuses identified in utero reduce maternal morbidity? BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 156. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-14-156.
14. *Boulvain M., Marcoux S., Bureau M., Fortier M., Fraser W.* Risks of induction of labour in uncomplicated term pregnancies. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2001; 15(2): 131-8. https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3016.2001.00337.x.
15. *Caughey A.B.* Should pregnancies be induced for impending macrosomia? Lancet. 2015; 385(9987): 2557-9. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62302-3.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Shoulder Dystocia. Green-top Guideline No. 42. London: RCOG; 2005 (update 2017).
17. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidence: induction of labour. Evidence Update July 2013. Evidence. 2013; 44: 1-124.
18. Clinical Practice Obstetrics Committee, Society of Obsetricians and Gynaecologists of Canada. Induction of labour. SOGC Clinical Practice Guideline No. 296, September 2013.
19. WHO recommendations: induction of labour at or beyond term. Geneva: World Health Organization; 2018.
20. *Wormer K.C., Bauer A., Willford A.E.* Bishop Score. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. 2021.
21. *Gonen O., Rosen D.J., Dolfin Z., Tepper R., Markov S., Feigin M.D.* Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. Obstet. Gynecol. 1997;89(6):913-7.https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00149-x.
22. *Magro-Malosso E.R., Saccone G., Chen M., Navathe R., Di Tommaso M., Berghella V.* Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. BJOG. 2017; 124(3): 414-21. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14435.
23. *Tey A., Eriksen N.L., Blanco J.D.* A prospective randomized trial of induction versus expectant management in nondiabetec pregnancies with fetal macrosomia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 172(1): 203. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)90803-x.
24. *Vitner D., Bleicher I., Kadour-Peero E., Borenstein-Levin L., Kugelman A., Sagi S., Gonen R.* Induction of labor versus expectant management among women with macrosomic neonates. A retrospective study. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020; 33(11): 1831-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1531121.
25. *Boulet S.L., Alexander G.R., Salihu H.M., Pass M.* Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes and prposed grades of risk. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188(5): 1372-8. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.302.
26. *Boulvain M., Senat M.V., Perrotin F., Winer N., Beucher G., Subtil D.* et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385(9987): 2600-5. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61904-8.
27. *Sinclair B.A., Rowan J.A., Hainsworth O.T.* Macrosomic infants are not all equal. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. 2007; 47(2): 101-5. https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00694.x.
28. *Баева И.Ю., Константинова О.Д.* Крупный плод: тактика ведения родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(3): 44-7. [Baeva I.Yu., Konstantinova O.D. Big fetus: Labor management tactics. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(3): 44-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515344-47.
29. *Тысячный О.В., Баев О.Р., Кречетова Л.В.* Течение и исходы родов в зависимости от тактики ведения при пролонгированной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 28-33. [Tysyachny O.V., Baev O.R., Krechetova L.V. The course and outcomes of labor in relation to management tactics during prolonged pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2016; 7: 28-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.28-33.

Поступила 25.11.2021
Принята в печать 16.12.2021
Received 25.11.2021
Accepted 16.12.2021

Сведения об авторах:
Одинокова Виктория Андреевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(905)724-0264, v_odinokova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, директор Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Victoria A. Odinokova, postgraduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(905)724-02-64, v_odinokova@oparina4.ru, 117997, Russian Federation, Moscow, Oparin str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor of the RAS, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997 Russian Federation, Moscow, Oparin str., 4.

И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ[1], К.А. РУДЕНКО[1], Н.А. ОСИПОВА[1,2],
Е.В. КАРЕЛКИНА[1], О.Б. ИРТЮГА[1], А.Е. БАУТИН[1]

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Цель: *Оценить клиническую характеристику группы пациенток с установленным диагнозом перипартальной кардиомиопатии (ПКМП), показания, сроки и способы их родоразрешения.*

Материалы и методы: *Ретроспективный анализ 16 историй болезни пациенток с установленным диагнозом ПКМП за период 2012–2021 гг., дополнительно разделенных на 2 группы: с дебютом ПКМП до (n=10) и после (n=6) родоразрешения.*

Результаты: *В 62,5% случаев ПКМП манифестировала до родов на сроке 26–37 недель, в 6 случаях (37,5%) – в послеродовом периоде на 1–9-е сутки. В 100% случаев клиническими проявлениями ПКМП являлись симптомы левожелудочковой сердечной недостаточности (СН), при этом острое начало с проявлениями СН 3–4 функционального класса по NYHA отмечалось в 37,5% случаев (n=6). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на момент манифестации ПКМП варьировала от 19 до 45%, медиана составила 38,5% (24,75;40). Среди пациенток с манифестацией ПКМП до родов (n=10) 100% родоразрешены путем операции кесарева сечения; из них 70% – по кардиологическим показаниям; при этом значимое снижение ФВ ЛЖ с явлениями декомпенсации СН послужило основанием для досрочного родоразрешения в 3 случаях (30%). В 10% кесарево сечение имело экстренный характер, в 60% – неотложный, в 30% – плановый вследствие стабильной гемодинамики на фоне сниженной ФВ ЛЖ. В 2 случаях (12,5%) потребовалась установка систем механической поддержки кровообращения, в 1 (6,25%) – проведена трансплантация сердца. В 87,5% случаев ФВ ЛЖ восстановилась до значений более 45%, летальность составила 6,25%.*

Заключение: *На основании анализа клинических случаев ПКМП в НМИЦ им. В.А. Алмазова проведена оценка показаний к родоразрешению; в 70% случаев выявлены кардиологические показания вследствие декомпенсации явлений СН, несмотря на проводимую терапию. Вопрос о тактике ведения и родоразрешения пациенток с ПКМП решается индивидуально, поэтому обобщение опыта, основанного на клинических случаях 16 пациенток, имеет огромное значение для дальнейшей разработки акушерских клинических протоколов.*

Ключевые слова: *перипартальная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, фракция выброса, материнская смертность, ЭКМО, трансплантация сердца.*

Вклад авторов: Зазерская И.Е., Карелкина Е.В. – концепция и дизайн исследования; Руденко К.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Руденко К.А., Зазерская И.Е., Карелкина Е.В. – написание текста; Баутин А.Е., Иртюга О.Б., Осипова Н.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Государственное задание № 730000Ф. 99.1.БВ10АА00006 (на 2021 г. и на плановый период 2022 и 2023 гг.).
Благодарность: Выражаем благодарность Виктору Александровичу Барту за помощь в составлении и оформлении статистического анализа.
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: Зазерская И.Е., Руденко К.А., Осипова Н.А., Карелкина Е.В., Иртюга О.Б., Баутин А.Е. Особенности тактики ведения и родоразрешения пациенток с перипартальной кардиомиопатией. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 80-89
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.80-89

I.E. ZAZERSKAYA[1], K.A. RUDENKO[1], N.A. OSIPOVA[1,2],
E.V. KARELKINA[1], O.B. IRTYUGA[1], A.E. BAUTIN[1]

MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY

[1]Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Objective: *To investigate the clinical characteristics of patients with peripartum cardiomyopathy (PPCM) and the indications, timing, and mode of delivery.*

Materials and methods: *This study retrospectively analyzed medical records of 16 patients diagnosed with PPCM from 2012 to 2021, who were divided into those who developed PPCM before (n=10) and after (n=6) delivery.*
Results: *PPCM manifested before delivery at 26-37 weeks in 62.5% of patients and 6 cases (37.5%) on days 1–9 postpartum. All patients with PPCM had left ventricular heart failure (HF) symptoms with an acute onset manifesting as NYHA functional class III/IV in 37.5% (n=6). Left ventricular ejection fraction (LVEF) at the onset of PPCM ranged from 19 to 45%, with a median of 38.5% (24.75%; 40%). Among the patients with PPCM onset before delivery (n=10), 100% were delivered by cesarean section. Of these, 70% had cardiovascular indications, and three patients (30%) underwent early delivery due to a significant decrease in LVEF with decompensated HF. Ten and 60% of the patients required emergency and urgent Cesarean section, respectively, and 30% had elective surgical delivery due to stable hemodynamics against the background of decreased LVEF. Two patients (12.5%) required mechanical circulatory support systems, and one (6.25%) required heart transplantation. In 87.5% of patients, LVEF was restored to > 45%; mortality was 6.25%.*
Conclusion: *Based on the analysis of PPCM clinical cases managed at the Almazov NMRC, indications for delivery were evaluated. Cardiovascular indications were identified in 70% of patients who had decompensated HF despite the ongoing therapy. Management of pregnancy and childbirth of women with PPCM is determined on a case-by-case basis; therefore, a generalization of the experience, based on the clinical cases of 16 patients, is of great importance for the further development of obstetric clinical protocols.*

Keywords: *peripartum cardiomyopathy, heart failure, ejection fraction, maternal mortality, ECMO, heart transplantation.*

Authors' contributions: Zazerskaya I.E., Karelkina E.V. – concept and design of the study; Rudenko K.A. – data collection and analysis, statistical analysis; Rudenko K.A., Zazerskaya I.E., Karelkina E.V. – manuscript drafting; Bautin A.E., Irtyuga O.B., Osipova N.A. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: State Assignment No. 730000F. 99.1.BV10AA00006 (for 2021 and the planning period 2022 and 2023).
Acknowledgment: The authors express their gratitude to Victor A. Bart for his contribution to developing the study design and statistical analysis.
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: Zazerskaya I.E., Rudenko K.A., Osipova N.A., Karelkina E.V., Irtyuga O.B., Bautin A.E. Management of pregnancy and childbirth in women with peripartum cardiomyopathy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 80-89 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.80-89

Кардиальная патология является ведущей причиной материнской смертности во время беременности и в послеродовом периоде, составляя 2,24 на 100 тыс. родивших женщин; при этом более половины летальных исходов наступает вследствие ишемической болезни сердца, перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) и расслаивающей аневризмы аорты [1]. ПКМП – это идиопатическая форма кардиомиопатии, проявляющаяся острой или медленно прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН), обусловленной дисфункцией левого желудочка со снижением фракции выброса менее 45%, возникающая на поздних сроках беременности и в течение первых нескольких месяцев послеродового периода, при исключении любых органических заболеваний сердца [2]. Зачастую диагноз ПКМП является запоздалым, поскольку ее симптомы поначалу имитируют физиологические изменения на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде, что приводит к значительной материнской смертности [3]. В последнее время частота выявления ПКМП растет, что связано, в том числе, с большей осведомленностью о данной патологии [2]. Распространенность ПКМП варьирует в зависимости от географического региона и установленных в нем критериев диагностики, в США составляя 1 случай на 1000–4000 беременностей [4], в ЮАР – 1:100, в Японии – 1:2000 [5].

Этиология и патогенез ПКМП до сих пор до конца неизвестны. К наиболее часто встречающимся факторам риска ее возникновения относят преэклампсию, возраст более 35 лет и подростковый возраст, ожирение, многоплодную беременность, гестационный сахарный диабет [6, 7].

Несмотря на тот факт, что функция левого желудочка восстанавливается у большей части родильниц, нередки и неблагоприятные исходы: формирование стойкой дисфункции левого желудочка, появление опасных для жизни предсердных и желудочковых аритмий, тромбоэмболические осложнения и внезапная сердечная смерть [8]. Материнская смертность вследствие ПКМП, по данным Kerpen et al. (2019), составляет 9%, с более высокими показателями в развивающихся странах (14%), по сравнению с развитыми странами (4%) [9].

В связи с высоким уровнем материнской летальности и развития сердечно-сосудистых осложнений Европейским кардиологическим обществом был создан регистр пациенток с ПКМП на основании данных из 49 стран, включающий 739 пациенток за 2012–2018 гг. [10]. В данный момент НМИЦ им. В.А. Алмазова также занимается разработкой Российского регистра ПКМП, что достаточно сложно вследствие отсутствия единой базы медицинских данных в нашей стране.

Вопрос тактики ведения пациенток с ПКМП как до родов, так и в послеродовом периоде остается

открытым ввиду отсутствия принятых клинических рекомендаций для акушеров-гинекологов [11], поэтому особенно актуальным является обобщение опыта по ведению пациенток с такой редкой и сложной в диагностическом плане патологией.

Цель исследования: оценить клиническую характеристику группы пациенток с установленным диагнозом ПКМП, показания, сроки и способы их родоразрешения.

Материалы и методы

Проанализировано 36 случаев беременных пациенток и родильниц, поступивших с подозрением на ПКМП; в данный анализ включено 16 историй пациенток с подтвержденным в НМИЦ им. В.А. Алмазова диагнозом ПКМП с дебютом до (n=10) и после родоразрешения (n=6), что потребовало дополнительного анализа отдельно по группам в зависимости от срока манифестации.

Проведен ретроспективный анализ методов объективного, инструментального и лабораторного обследования беременных, родильниц и состояния плодов, выполненных с целью подтверждения диагноза, дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести ПКМП. В структуру лабораторных методов обследования входили хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах с целью определения уровня тропонина I и электрохемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах для определения уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона B-типа (NT-proBNP). В структуру инструментальных методов исследования входили трансторакальная эхокардиография с помощью ультразвукового сканера Philips iU22 xMatrix, магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием, а также кардиотокография и допплерометрия сосудов системы мать-плацента-плод.

Исследование было одобрено Этическим комитетом организации (НМИЦ им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ).

Статистический анализ

Описательные статистики получены с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 28.0.0.0) и представлены как медиана и интерквартильный интервал в формате Me (Q1;Q3) вследствие того, что большинство их распределений отличны от нормального (тест Колмогорова–Смирнова). Риски, относительные риски (ОР) и доверительные интервалы (ДИ) к ним были рассчитаны для основной группы пациенток относительно группы всех рожениц центра за рассматриваемый период, а также группы всех рожениц с соматическими заболеваниями [12, 13]. За критический уровень значимости для точного критерия Фишера была принята величина p=0,05.

Результаты

Возраст пациенток варьировал от 19 до 46 лет, медиана возраста составила 34 года (23,5;39). Две пациентки (2/16; 12,5%) перенесли ПКМП в предыдущую беременность. Подавляющая часть пациенток были повторно беременными (12/16; 75%), 4/16 (25%) – первобеременными; при этом 7/16 (43,75%) пациенток были первородящими, 9/16 (56,25%) – повторнородящими. При анализе значимых фоновых состояний обнаружено, что ожирение имелось у 7/16 пациенток (43,75%), анемия тяжелой степени – у 2/16 пациенток (12,5%), в одном из случаев – аутоиммунного генеза, преэклампсия – у 6/16 пациенток (37,5%), в том числе тяжелая – в 1/16 случаев (6,25%).

Абсолютный риск развития ПКМП в общем количестве родов, принятых в перинатальном центре НМИЦ им. В.А. Алмазова за период с 2012 по 2021 гг., составил 0,068%, в группе рожениц с соматической патологией – 0,074%, в группе рожениц с болезнями системы кровообращения – 0,156%. Риск развития преэклампсии (в том числе – тяжелой) составил (таблица) в структуре общего количества родов – 12,7% (1,60%), в группе рожениц с соматической патологией – 13,8% (1,74%), в группе женщин с болезнями системы кровообращения – 29,1% (3,68%). Риск развития преэклампсии в группе ПКМП составил 37,5%. ОР развития преэклампсии в группе ПКМП по отношению ко всем родам оказался статистически значимым: ОР=2,954, 95% ДИ [1,568;5,566], так же, как и относительно группы пациенток с соматически-

Таблица. Анализ ОР и шансов в группе пациенток с ПМКП по отношению к трем разным группам рожениц Центра за период с 2012 по 2021 гг.

Группа	Количество пациенток с ПЭ/ Общее количество пациенток (%)		Разность рисков (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
	пациентки с ПМКП	группа			
А	6/16 (37,5)	2988/23538 (12,7)	**0,25 (0,13;0,36)**	**2,95 (1,57;5,57)**	**4,1 (1,5;11,4)**
Б	6/16 (37,5)	2988/21653 (13,8)	**0,24 (0,12;0,35)**	**2,72 (1,44;5,12)**	**3,7 (1,4;10,3)**
В	6/16 (37,5)	2988/10257 (29,1)	0,08 (-0,03;0,20)	1,29 (0,68;2,43)	1,5 (0,5;4,0)
Группа	**Количество пациенток с тяжелой ПЭ/ Общее количество пациенток (%)**		**Разность рисков (95% ДИ)**	**ОР (95% ДИ)**	**Отношение шансов (95% ДИ)**
А	1/16 (6,25)	377/23538 (1,60)	0,046 (-0,012;0,105)	3,90 (0,58;26,10)	4,1 (0,5;31,1)
Б	1/16 (6,25)	377/21653 (1,74)	0,045 (-0,013;0,103)	3,59 (0,54;24,00)	3,8 (0,5;28,6)
В	1/16 (6,25)	377/10257 (3,68)	0,026 (-0,032;0,084)	1,70 (0,25;11,37)	1,7 (0,2;13,3)

Примечание: группа всех рожениц Центра с 2012 по 2021 гг. (А); группа всех рожениц с сопутствующими соматическими заболеваниями за тот же период (Б); группа всех рожениц с сопутствующими болезнями системы кровообращения (В); жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты сравнений. ПЭ – преэклампсия, ПКМП – перипартальная кардиомиопатия.

ми заболеваниями: ОР=2,717; 95% ДИ 1,442–5,120. По отношению к группе женщин с болезнями системы кровообращения ОР=1,287; 95% ДИ 0,683–2,425 и оказался статистически не значимым. ОР развития тяжелой формы преэклампсии в группе больных ПКМП незначимо отличался от 1 относительно этих двух групп рожениц.

У 10/16 (62,5%) пациенток ПКМП манифестировала до родов, у 6/16 (37,5%) – в послеродовом периоде (рис. 1).

При анализе манифестной клинической симптоматики обнаружено, что наиболее частыми проявлениями ПКМП послужили симптомы левожелудочковой СН: одышка смешанного характера – в 10/16 (62,5%) случаев, ощущение сердцебиения – у 9/16 (56,25%), сухой кашель – у 3/16 (18,75%). В 6/16 случаях (37,5%) имело место острое начало ПКМП с появлением одышки в покое.

В соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2019) [14], в 3/16 случаях (18,75%) ПКМП соответствовала легкой степени тяжести, в 5/16 (31,25%) – средней, еще в 8/16 (50%) – тяжелой степени.

7/16 пациенток (43,75%) были госпитализированы в плановом порядке в отделение патологии беременности, 4/16 (25%) поступили в отделение анестезиологии-реанимации взрослых перинатального центра, 2/16 пациентки (12,5%) поступили с регулярной родовой деятельностью в родильное отделение; 3/16 пациентки (18,75%) поступили в отделение реанимации главного клинического корпуса переводом из других родильных домов.

При динамической оценке объективных показателей состояния пациенток сатурация выше 95% наблюдалась у 13/16 пациенток (81,25%), 3/16 пациентки (18,75%) потребовали респираторной поддержки.

При динамической оценке состояния плода у большинства пациенток размеры плода соответствовали сроку гестации (14/16; 87,5%). Синдром задержки развития плода 1 ст. диагностирован у 2/16 (12,5%) пациенток, нарушение плодово-плацентарного кровотока 1А ст. – в 1/16 (6,25%) случае, нарушение маточно-плацентарного кровотока 3 ст. – у 1/16 (6,25%) пациентки с повторно установленным диагнозом ПКМП и тяжелой преэклампсией.

На момент манифестации первых симптомов заболевания фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) варьировала от 19 до 45%, медиана составила 38,5% (24,75; 40). Самое низкое значение ФВ ЛЖ составило 11% у пациентки, чей случай потребовал выполнения трансплантации.

Медиана длительности пролонгирования беременности (рис. 2) с момента появления симптомов ПКМП у пациенток с манифестацией ПКМП до родов (n=10) составила 18 дней (2;49,5). Продолжительность пролонгирования беременности с момента поступления в стационар до родов у пациенток с манифестацией ПКМП, родоразрешенных по кардиологическим показаниям, варьировала от 0 до 7 дней, медиана – 2 суток (2;6).

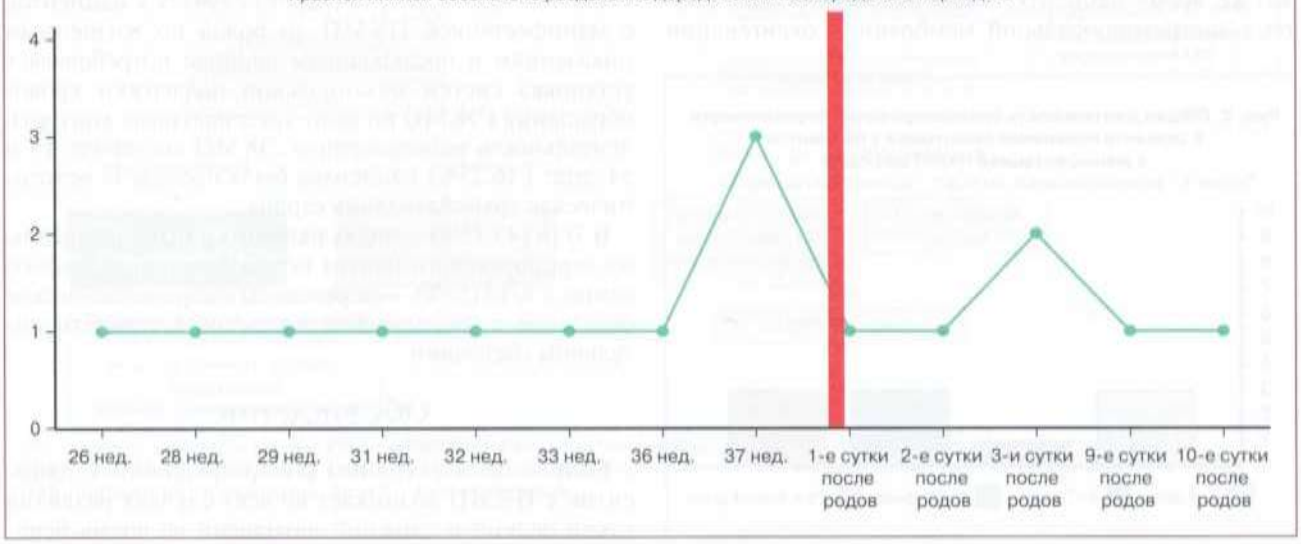
По данным трансторакальной эхокардиографии у 7/16 (43,75%) пациенток была отмечена легочная гипертензия с повышением систолического давления в легочной артерии до 47–62 мм рт. ст. При проведении магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием у 16/16 (100%) пациенток наблюдалась дилатация левых камер сердца со снижением сократительной способности левого желудочка и ФВ ЛЖ менее 45%.

При оценке биохимических показателей, характеризующих функцию миокарда, обнаружено, что уровень NT-proBNP на момент постановки диагноза варьировал от 23,4 до ⩾35 000 пг/мл, медиана составила 591 пг/мл (109,8175;1912,25); значения тропонина I колебались от 0 до 0,39 нг/мл, медиана составила 0,02 нг/мл (0,0035;0,06).

Пациентки с манифестацией ПКМП до родов (n=10) в 100% случаев были родоразрешены путем операции кесарева сечения; в 7/10 (70%) случаев –

Рис. 1. Сроки манифестации ПКМП

По оси X – количество недель беременности или сутки послеродового периода, по оси Y – количество пациенток. Красной линией обозначено разделение дородового и послеродового периодов.



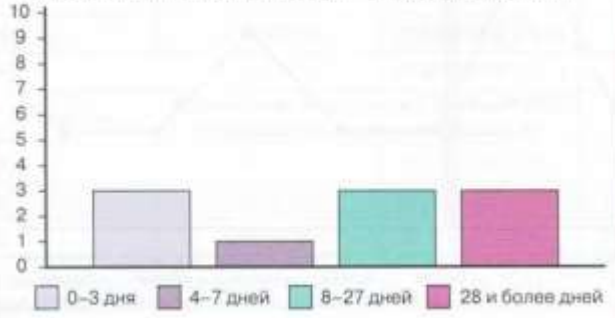
на доношенном сроке беременности, в 3/10 (30%) – досрочно. 3 пациентки были родоразрешены по акушерским показаниям, среди которых: экстренное родоразрешение вследствие переднетеменного асинклитизма головки плода II степени (1/10; 10%), а также плановое родоразрешение (2/10; 20%) вследствие наличия дихориальной диамниотической двойни в сочетании с рубцом на матке у пациентки Г. и полного предлежания плаценты у пациентки Ш. По кардиологическим показаниям была родоразрешена большая часть пациенток (7/10; 70%); при этом значимое снижение ФВ ЛЖ с явлениями декомпенсации СН послужило основанием для неотложного родоразрешения в 6/10 (60%) случаях, в т.ч. досрочного – в 3/10 (30%) случаях; в плановом порядке была родоразрешена 1 пациентка (10%) вследствие отсутствия экстренных показаний и стабильной гемодинамики на фоне сниженной ФВ ЛЖ (39%).

Среди пациенток с манифестацией ПКМП в послеродовом периоде (n=6) 2/6 (33,3%) пациентки были родоразрешены через естественные родовые пути, 3/6 (50%) – путем операции кесарева сечения в экстренном порядке, 1/6 (16,7%) – путем операции кесарева сечения в плановом порядке; во всех случаях оперативное родоразрешение проведено по акушерским показаниям. Одна из пациенток была родоразрешена досрочно вследствие краевой отслойки плаценты при наличии множественной миомы матки и регулярной родовой деятельности; 5/6 (83,3%) пациенток были родоразрешены на доношенном сроке. Обращают на себя внимание развитие у 1 (16,7%) из пациенток этой группы преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и антенатальная гибель плода вне лечебного учреждения.

В общей группе пациенток с ПКМП в 2/16 (12,5%) случаях была проведена экстирпация матки. У 1 (6,25%) пациентки развилось интраоперационное кровотечение в объеме 3700 мл. У второй пациентки во время операции произошла остановка кровообращения, потребовавшая выполнения сердечно-легочной реанимации; на этом фоне развилось интраоперационное кровотечение в объеме 800 мл и была произведена перевязка восходящей ветви маточной артерии с достижением устойчивого гемостаза. В это же время пациентке была имплантирована система экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с неизбежным назначением гепарина, что привело к возобновлению кровотечения и выполнению экстирпации матки с маточными трубами; общая кровопотеря составила 1500 мл.

Рис. 2. Общая длительность пролонгирования беременности с момента появления симптомов у пациенток с манифестацией ПКМП до родов

По оси X – количество дней, по оси Y – количество пациенток.



Оперативное абдоминальное родоразрешение проводилось в условиях регионарной анестезии (в 7/16 случаев – эпидуральная анестезия (43,75%), в 1/16 – спинальная (6,25%)) с сохраненным сознанием и спонтанным дыханием. При 5 (31,25%) операциях применяли общую комбинированную анестезию по эндотрахеальной методике. Во всех случаях использовали инвазивный мониторинг гемодинамики, включавший прямое измерение артериального давления и центрального венозного давления. У 2/16 (12,5%) пациенток в легочную артерию был установлен катетер Свана–Ганца, что позволяло измерять давление в легочной артерии и сердечный выброс.

В группе пациенток с ПКМП с манифестацией до родов (n=10) в 5/10 (50%) случаях оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов, в 4/10 (40%) – 7/8 баллов, в 1/10 (10%) – 6/7 баллов. В группе пациенток с ПКМП, развившейся в послеродовом периоде (n=6), в 2/6 (33,3%) случаях оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов, в 1/6 (16,7%) – 8/8 баллов, в 2/6 (33,3%) – 7/8 баллов, в 1/16 (16,7%) – 0/0 баллов вследствие антенатальной гибели плода вне лечебного учреждения у пациентки с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

В послеоперационном периоде продолжали инвазивный мониторинг гемодинамики, у 5/16 (31,25%) пациенток использовали инотропные и вазоактивные препараты (дофамин, добутамин, эпинефрин, норэпинефрин). В 5/16 (31,25%) случаях в соответствии с рекомендациями ЕОК (2018) была проведена инфузия левосимендана (Симдакс, Орион, Финляндия). Медиана продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 6 (1;9) суток.

Большинство (14/16; 87,5%) случаев закончились благоприятным исходом с восстановлением ФВ ЛЖ до значений более 45% через год; у 1 из пациенток (6,25%) ФВ ЛЖ оценивалась через 3 месяца после дебюта ПКМП и на данный момент составляет 18%; скончалась 1 пациентка. Таким образом, летальность составила 6,25%. В 2/16 (12,5%) случаях у пациенток с манифестацией ПКМП до родов по жизненным показаниям в послеродовом периоде потребовалась установка систем механической поддержки кровообращения (ЭКМО по вено-артериальному контуру), длительность использования ЭКМО составила 19 и 54 дня; 1 (6,25%) пациентке была проведена ортотопическая трансплантация сердца.

В 7/16 (43,75%) случаях пациентки были выписаны из перинатального центра под амбулаторное наблюдение, в 8/10 (50%) – переведены в кардиологическое отделение с последующей выпиской в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Вопрос об элективном родоразрешении у пациенток с ПКМП возникает во всех случаях развития такой редкой и сложной патологии во время бере-

менности в связи с тяжестью и высокой летальностью ПКМП. Дифференциальная диагностика и своевременная установка диагноза ПКМП являются важными и решающими этапами на подступах к лечению и определению тактики ведения [14], что, в свою очередь, и определяет срок родоразрешения. Наиболее часто ПКМП манифестирует в послеродовом периоде [14]; однако, по данным популяционного исследования, проведенного в Южной Корее [6], ПКМП до родов была диагностирована у 48%; по данным Европейского регистра [10] ПКМП на дородовом этапе развилась у 34% пациенток. По результатам нашего исследования ПКМП манифестировала до родов у 62,5%, что, согласно рекомендациям по ведению пациенток с ПКМП [14], требует особенной настороженности акушера-гинеколога.

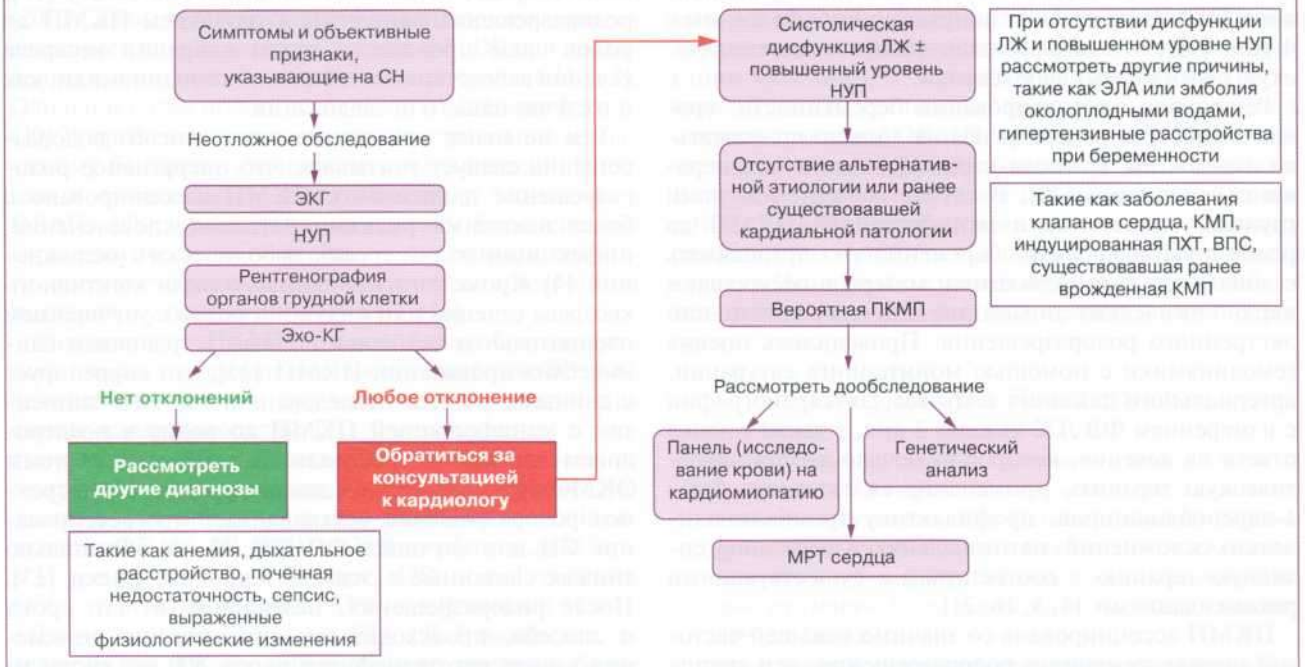
Ввиду того, что основными проявлениями ПКМП являются симптомы СН, врач акушер-гинеколог может не обратить должного внимания на жалобы пациентки (одышку при физической нагрузке, ощущение сердцебиения), поскольку эти симптомы поначалу имитируют физиологические изменения во время беременности (усталость, одышку при ходьбе и физической нагрузке, прибавку массы тела) [2], особенно на поздних ее сроках вследствие гиперволемии и увеличения высоты стояния дна матки – как раз в те сроки, когда может манифестировать ПКМП. Пароксизмы ортопноэ и ночной одышки указывают на развитие дисфункции левого желудочка, что требует обязательного дообследования.

По данным литературы [2, 10], чаще всего ПКМП манифестирует и диагностируется при наличии проявлений тяжелой СН III–IV функционального класса по NYHA, что коррелирует с полученными нами данными, и это, вероятно, свидетельствует о том, что пациенткам с изначально более легкими ее проявлениями диагноз устанавливается только при прогрессировании СН. Поэтому исследовательской группой Sliwa K. [2] был предложен наглядный диагностический алгоритм для постановки диагноза ПКМП, определяющего дальнейшую тактику ведения таких пациенток (рис. 3).

Следует отметить, что несмотря на указание о развитии ПКМП именно в конце беременности и в послеродовом периоде [15], у одной из пациенток нашей группы 19 лет манифестация ПКМП имела место во II триместре беременности; в данном случае ПКМП была диагностирована во время двух предшествующих беременностей, и этот же случай закончился летальным исходом. Важно отметить, что наличие ПКМП в анамнезе у женщины (в особенности нескольких эпизодов) затрудняет последующее планирование беременности: согласно модифицированной классификации ВОЗ по материнским сердечно-сосудистым рискам [16], в случае перенесенной ПКМП и восстановленной ФВ ЛЖ остается значительный риск материнской смертности и высокий риск осложнений (ВОЗ III) в случае сохраняющегося снижения ФВ ЛЖ, что и имело место у указанной пациентки, беременность противопоказана вследствие чрезвычайно высокого риска материнской смертности или тяжелых осложнений, вероятность сердечно-сосудистых событий достигает 40–100%.

По данным Sliwa K. et al. (2021), среднее значение ФВ ЛЖ на момент постановки диагноза составляет 31% [2, 10]; в случае нашего исследования медиана

Рис. 3. Алгоритм диагностики для пациенток с подозрением на ПКМП



ВПС – врожденный порок сердца, КМП – кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек, МРТ – магнитно-резонансная томография, НУП – натрийуретический пептид, ПКМП – перипартальная кардиомиопатия, ПХТ – полихимиотерапия, СН – сердечная недостаточность, ЭЛА – эмболия легочной артерии, Эхо-КГ – эхокардиография.

ФВ ЛЖ составила 38,5%, что, вероятно, достигнуто широкими диагностическими возможностями нашего центра и более ранней диагностикой ПКМП. МРТ сердца с гадолинием, рекомендованная для дифференциальной диагностики ПКМП [3], в первую очередь с заболеваниями воспалительного и ишемического генеза, была проведена всем нашим пациенткам (100%) и выявила признаки дисфункции миокарда левых камер сердца, характерные для ПКМП. Данное исследование выполнялось в послеродовом периоде с учетом того, что гадолиний практически не проникает в грудное молоко.

Несмотря на тот факт, что ни один из лабораторных биомаркеров не может изолированно использоваться для подтверждения диагноза ПКМП, не являясь патогномоничным, в качестве дополнения к диагностике рекомендовано определение NT-proBNP и тропонина I [14, 17], что и было проведено нашим пациенткам: в 75% случаев уровень NT-proBNP превышал референсные значения, однако уровень тропонина I был повышен лишь в 1 (6,25%) случае до 0,39 нг/мл, что подтверждает его малую значимость для изолированной диагностики ПКМП и важность для дифференциальной диагностики с воспалительными и ишемическими заболеваниями миокарда. Перспективным направлением в настоящее время представляется определение уровня 16 кДа пролактина, микро-РНК146а и FMS-подобной тирозинкиназы в крови пациенток, однако требуется проведение большего количества исследований [2].

Следует отметить несомненный вклад преэклампсии как фактора риска развития ПКМП [18]. В случае нашей исследуемой группы ОР развития преэклампсии у пациенток с ПКМП оказался статистически значимым (ОР=2,954), что коррелирует с опытом зарубежных коллег: по данным метаанализа Bello N. et al. (2013), частота преэклампсии у пациенток с ПКМП превышает популяционную более чем в 4 раза [19], что подтверждает тесную патогенетическую связь данных заболеваний.

Решение о пролонгировании беременности, сроках и способах родоразрешения должно приниматься совместно врачами-кардиологами и акушерами-гинекологами [20]. В случае исследуемой нами группы у пациенток с манифестацией ПКМП до родов пролонгирование беременности определялось стабильностью гемодинамики матери и отсутствием кардиологических показаний для досрочного или экстренного родоразрешения. Проводились оценка гемодинамики с помощью мониторинга сатурации, артериального давления и пульса, эхокардиографии с измерением ФВ ЛЖ каждые 3 дня, а также оценка ответа на лечение, которое включало в себя диуретическую терапию, применение селективных бета-1-адреноблокаторов, профилактику тромбоэмболических осложнений, магнезиальную и антигипертензивную терапию в соответствии с существующими рекомендациями [4, 5, 16, 21].

ПКМП ассоциирована со значимо большей частотой преждевременного родоразрешения, чем группа контроля, по данным Dhesi S. et al. (2017) [22], – 25,4% против 8,6%. В нашем случае максимальное пролонгирование беременности у пациенток с ПКМП на фоне проводимого лечения в условиях стационара составило 7 суток; однако, учитывая дестабилизацию гемодинамики и явления декомпенсации, по кардиологическим показаниям досрочно были родоразрешены 30% пациенток, 40% – после 37 недель беременности.

Таким образом, если на фоне проводимой терапии отмечалось увеличение функционального класса СН, прогрессивное снижение ФВ ЛЖ, ухудшение лабораторных показателей (в том числе повышение NT-proBNP, нарушение электролитного баланса), а также нестабильность гемодинамики и необходимость в инотропной поддержке, пациентка родоразрешалась вне зависимости от срока гестации, что коррелирует с опытом зарубежных специалистов [23].

Российским кардиологическим обществом (2018) родоразрешение путем операции кесарева сечения не было обозначено методом выбора при отсутствии акушерских показаний [21]; у пациенток со стабильной гемодинамикой роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути с использованием эпидуральной анестезии и постоянным мониторированием гемодинамики. Кроме того, по данным наблюдательного исследования Ruys T.P. et al. (2015), для пациенток с кардиальной патологией плановое кесарево сечение не является более безопасным способом родоразрешения, чем запланированные роды через естественные родовые пути [24]. В нашем исследовании подавляющая часть пациенток имела нестабильную гемодинамику с декомпенсацией явлений СН и ухудшением состояния беременной; у некоторых пациенток имелись акушерские показания к оперативному родоразрешению. Поэтому 100% пациенток с манифестацией ПКМП до родов были родоразрешены путем операции кесарева сечения. В свою очередь, по данным Sliwa K. et al. (2020) [10], родоразрешение пациенток с развитием ПКМП до родов чаще проводится путем операции кесарева сечения вследствие нестабильной гемодинамики, как и в случае нашего исследования.

Тем не менее при определении способа родоразрешения следует учитывать, что оперативное родоразрешение пациенток с ПКМП ассоциировано с более высокими рисками развития кровотечения, инфекционных и тромбоэмболических осложнений [4]. Кроме того, нет данных о связи элективного кесарева сечения или индукции родов с улучшением перинатальных исходов и полным устранением клинических проявлений ПКМП [25], что коррелирует с данными нашего исследования, т.к. 20% пациенток с манифестацией ПКМП до родов в послеродовом периоде потребовали имплантации системы ЭКМО. Нет достоверных данных и о том, что досрочное родоразрешение останавливает прогрессирование СН или улучшает ФВ ЛЖ [8], не обязательно снижая связанные с этим материнские риски [23]. После родоразрешения, независимо от его срока и способа, происходят гемодинамические изменения в виде аутотрансфузии около 500 мл крови из маточно-плацентарного ложа в системный кровоток матери, что увеличивает преднагрузку и сердечный выброс [23]. Кроме того, увеличивается венозный

возврат вследствие устранения компрессии системы нижней полой вены беременной маткой, а также усиленной мобилизации и резорбции жидкости, что также следует учитывать в отношении развития отека легких в послеродовом периоде, контроля водного баланса и возможного назначения диуретической терапии [4, 8].

При динамической оценке состояния плода на себя обращал внимание парадоксальный факт: несмотря на нарастание явлений СН у матери, нестабильность гемодинамики и низкую ФВ ЛЖ, только в 2 случаях обнаружены нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока и синдром задержки развития плода. По данным Maheu-Cadotte M.A. et al. (2019) [26], тяжесть состояния матери не влияет напрямую на исходы для плода и новорожденного. Тем не менее ПКМП ассоциирована с увеличением неблагоприятных исходов у новорожденных, включая повышенный риск рождения ребенка, маловесного к сроку гестации, и более низкие баллы по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минутах [3, 23, 25]. Однако в нашей исследуемой группе с манифестацией ПКМП до родов лишь в 1 случае оценка по шкале Апгар составила 6/7 баллов у пациентки с повторно диагностированной ПКМП и тяжелой преэклампсией, родоразрешенной на сроке $26^{6/7}$ недель.

В послеродовом периоде большинством авторов рекомендуется проводить тщательный гемодинамический мониторинг и мониторинг диуреза в течение 12–24 ч, предпочтительно в отделении интенсивной терапии [14, 23], что также проводилось у 100% наших пациенток с манифестацией ПКМП до родов. В 31,25% случаев в послеродовом периоде проводилась инфузия левосимендана. По данным рандомизированного клинического исследования с участием 24 женщин с ППКМ, проведенного Biteker M. et al. (2011), не было обнаружено положительного влияния левосимендана на восстановление ФВ ЛЖ при добавлении к стандартному протоколу лечения СН [27]. Однако в более новом исследовании Labbene I. et al. (2017) применение левосимендана приводило к значимому быстрому улучшению систолической функции и стабилизации гемодинамики у пациенток с ПКМП [28]; кроме того, по данным Европейского кардиологического общества, левосимендан является предпочтительным препаратом для инотропной поддержки у пациенток с ПКМП [16].

Женщины с ПКМП имеют более благоприятный прогноз в отношении восстановления ФВ ЛЖ, нежели пациентки с другими формами дилатационной кардиомиопатии [3]. Частота полного восстановления ФВ ЛЖ варьирует, в зависимости от географического региона, из которого поступают данные, и от принятых в нем значений «восстановленной» ФВ (40, 45, 50%): от 28% – в Гаити до 43% – в Израиле; 48% – в Турции, 47% – в Германии, 55% – в Южной Африке, 63% – в Японии и 67% – в Дании; от 23 до 72% – в США [3]. В нашем исследовании ФВ ЛЖ восстановилась до значений более 45% у 87,5% пациенток. Вероятно, такой высокий показатель объясняется комплексным подходом и участием мультидисциплинарной команды в лечении пациенток с ПКМП, а также динамическим наблюдением в послеродовом периоде. Время, в течение которого происходит восстановление функции левого желудочка, также варьирует в разных странах [15], свидетельствуя о важности последующего амбулаторного ведения пациенток, которое имело место в 93,75% случаев нашего исследования.

По данным регистра США (2004–2011), пациенткам с ПКМП механическая поддержка кровообращения требуется в 1,5% случаев, трансплантация сердца – в 0,5% [3]. По данным Rasmusson K. et al. (2012), у пациенток с ПКМП отмечается более высокая частота отторжения трансплантата по сравнению с группой контроля [29]; в то же время, по результатам исследования, проведенного Bouabdallaoui N. et al. (2018), достоверных различий в отношении частоты развития осложнений, связанных с трансплантацией сердца, обнаружено не было [30]. В нашем исследовании лишь 1 пациентке была проведена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике, осложнившаяся развитием оппортунистической инфекции; 2 пациенткам потребовалась имплантация системы ЭКМО. Обе эти пациентки имели высокие значения уровня NT-proBNP, тяжелую степень ПКМП с ФВ ЛЖ менее 25% до родоразрешения и декомпенсацией СН с кардиогенным отеком легких; у 1 из этих пациенток имела место массивная кровопотеря (1500 мл) во время операции кесарева сечения, у другой – тяжелая преэклампсия с плохим ответом на проводимую антигипертензивную терапию.

Заключение

ПКМП является редкой патологией с высокой частотой осложнений и материнской смертностью. На основании анализа клинических случаев ПКМП в НМИЦ им. В.А. Алмазова проведена оценка показаний к родоразрешению, в 70% случаев выявлены кардиологические показания вследствие декомпенсации явлений СН, несмотря на проводимую терапию. Тяжесть состояния женщины определялась именно течением ПКМП; кроме того, в 37,5% случаев несомненный вклад вносила преэклампсия. Вопрос о тактике ведения и родоразрешении пациенток с ПКМП решается индивидуально, поэтому обобщение опыта, основанного на клинических случаях 16 пациенток, имеет огромное значение для дальнейшей разработки акушерских клинических протоколов.

Литература/References

1. *Knight M., Bunch K., Tuffnell D., Shakespeare J., Kotnis R., Kenyon S., Kurinczuk J.J.*, eds. Saving lives, improving mothers' care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2016-18. MBRRACE-UK. 2020. Available at: https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrrace-uk/reports/maternal-report-2020/MBRRACE-UK_Maternal_Report_Dec_2020_v10_ONLINE_VERSION_1404.pdf
2. *Silva K.* Peripartum cardiomyopathy: from pathophysiology to management. Academic Press; 2021. 178p.
3. *Douglass E.J., Blauwet L.A.* Peripartum cardiomyopathy. Cardiol. Clin. 2021; 39(1): 119-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.008.

4. *Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M., Goland S., Elkayam U.* Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 75(2): 207-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014.

5. *Honigberg M.C., Givertz M.M.* Peripartum cardiomyopathy. BMJ. 2019; 364: k5287. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k5287.

6. *Lee S., Cho G.J., Park G.U., Kim L.Y., Lee T.-S., Kim D.Y.* et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea. Circ. Heart Failure. 2018; 11(4): e004134. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004134.

7. *Зазерская И.Е., Руденко К.А., Талонина Я.С., Карелкина Е.В., Осипова Н.А., Якубов А.В.* Факторы риска развития перипартальной кардиомиопатии. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 20-5. [Zazerskaya I.E., Rudenko K.A., Talanina Ya.S., Karelkina E.V., Osipova N.A., Yakubov A.V. Risk Factors of Peripartum Cardiomyopathy. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 20-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-20-25.

8. *Cruz M.O., Briller J., Hibbard J.U.* New insights in peripartum cardiomyopathy. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2018; 45(2): 281-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2018.02.002.

9. *Kerpen K., Koutrolou-Sotirropoulou P., Zhu C., Yang J., Lyon J.A., Lima F.V., Stergiopoulos K.* Disparities in death rates in women with peripartum cardiomyopathy between advanced and developing countries: A systematic review and meta-analysis. Arch. Cardiovasc. Dis. 2019; 112(3): 187-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.201.8.10.002.

10. *Sliwa K., Petrie M.C., van der Meer P., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D., Jackson A.M.* et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. Eur. Heart J. 2020; 41(39): 3787-97. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa455.

11. *Рудаева Е.В., Хмелева И.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С., Елгина С.И., Марциняк А.А., Колтанский Г.И., Шопкин А.А.* Перипартальная кардиомиопатия: эпидемиология, патогенез, акушерская тактика. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10(1): 73-82. [Rudaeva E.V., Khmeleva I.A., Moses K.B., Moses V.G., Zakharov I.S., Elgina S.I. et al. Peripartum cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, and management. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021; 10(1): 73-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-1-73-82.

12. *Лэнг Т.А., Сесик М.* Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая Медицина; 2016. 480с. [Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. M.: Practical Medicine; 2016. 480 p. (in Russian)].

13. *Малов С.В.* Регрессионный анализ: теоретические основы и практические рекомендации. Издательство Санкт-Петербургского университета; 2013. 276с. [Malov S.V. Regression analysis: theoretical foundations and practical recommendations. Publishing House of St. Petersburg University; 2013. 276 p. (in Russian)].

14. *Bauersachs J., König T., van der Meer P., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D., Mbakwem A.* et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail. 2019; 21(7): 827-43. https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1493.

15. *Sliwa K., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D., Mebazaa A., Jackson A., Johnson M.R.* et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail. 2018; 20(6): 951-62. https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1178.

16. *Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M.* et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur. Heart J. 2018; 39(34): 3165-241. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340.

17. *Ersboll A.S., Goetze J.P., Johansen M., Hauge M.G., Sliwa K., Vejlstrup N.* et al. Biomarkers and their relation to cardiac function late after peripartum cardiomyopathy. J. Card. Fail. 2021; 27(2): 168-75. https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.002.

18. *Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Рябова С.Г.* Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения. Акушерство и гинекология. 2017; 11: 114-22. [Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Timokhina E.V., Afanasyeva N.V., Ryabova S.G. Peripartum cardiomyopathy and clinical masks of severe preeclampsia: Issues of differential diagnosis and management tactics. Obstetrics and Gynecology. 2017; 11: 114-22 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.114-122.

19. *Bello N., Rendon I.S.H., Arany Z.* The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62(18): 1715-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.717.

20. *Zagelbaum N.K., Bhinder J., Gupta C.A., Frishman W.H., Aronow W.S.* Peripartum cardiomyopathy incidence, risk factors, diagnostic criteria, pathophysiology, and treatment options. Cardiol. Rev. 2020; 28(3): 148-55. https://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000249.

21. *Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртюга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е., Моисеева О.М., Мравян С.Р., Чесникова А.И., Чулков В.С.* Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(3): 91-134. [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018; 3: 91-134. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.

22. *Dhesi S., Savu A., Ezekowitz J.A., Kaul P.* Association Between Diabetes During Pregnancy and Peripartum Cardiomyopathy: a population-level analysis of 309,825 women. Can. J. Cardiol. 2017; 33(7): 911-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.02.008.

23. *Ersboll A.S., Damm P., Gustafsson F., Vejlstrup N.G., Johansen M.* Peripartum cardiomyopathy: a systematic literature review. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016; 95(11): 1205-19. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13005.

24. *Ruys T.P., Roos-Hesselink J.W., Pijuan-Domènech A., Vasario E., Gatzin I.R., Jung B.* et al.; ROPAC investigators. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? Heart. 2015; 101(7): 530-6. https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306497.

25. *Arany Z., Elkayam U.* Peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2016; 133(14): 1397-409. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.

26. *Mahéu-Cadotte M.A., Pépin C., Lavallée A., Hupé C., Maillhot T., Duchaine C., Fontaine G.* CE: gestational hypertension, preeclampsia, and peripartum cardiomyopathy: A clinical review. Am. J. Nurs. 2019; 119(11): 32-40. https://dx.doi.org/10.1097/01.NAJ.0000605352.84144.a2.

27. *Biteker M., Duran N.E., Kaya H., Gündüz S., Tunboğa H.İ., Gökdeniz T.* et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. Clin. Res. Cardiol. 2011; 100(7): 571-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00392-010-0279-7.

28. *Labbene I., Arrigo M., Tavares M., Hajjej Z., Brandão J.L., Tolppanen H.* et al. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2017; 36(1): 39-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2016.02.009.

29. *Rasmusson K., Brunisholz K., Budge D., Horne B.D., Alharethi R., Folsom J.* et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. J. Heart Lung Transplant. 2012; 31(2): 180-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.11.018.

30. *Bouabdallaoui N., Demondion P., Maréchaux S., Varnous S., Lebreton G., Mouquet F., Leprince P.* Heart transplantation for peripartum cardiomyopathy: a single-center experience. Arq. Bras. Cardiol. 2018; 110(2): 181-7. https://dx.doi.org/10.5935/abc.20180014.

Поступила 17.11.2021
Принята в печать 16.12.2021
Received 17.11.2021
Accepted 16.12.2021

Сведения об авторах:
Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, +7(921)948-83-40, zazera@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4431-3917, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Руденко Ксения Александровна, клинический ординатор, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, +7(921)890-00-52, xeniaruru@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8498-7938, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Осипова Наталья Анатольевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ; заведующая отделением патологии беременности с гинекологическими койками, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, naosipova@mail.ru, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Карелкина Елена Викторовна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, +7(921)917-60-57, ekarelkina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3655-9709, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Иртюга Ольга Борисовна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии, заведующий учебной частью кафедры кардиологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, +7(905)220-72-06, olgir@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8656-3191, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, +7(921)753-91-10, abautin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5031-7637, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Автор, ответственный за переписку: Ксения Александровна Руденко, xeniaruru@yandex.ru

Authors' information:
Irina E. Zazerskaya, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(921)948-83-40, zazera@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4431-3917, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.
Kseniia A. Rudenko, Clinical Resident, Research Technician at the Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(921)890-00-52, xeniaruru@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8498-7938, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.
Natalia A. Osipova, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg University; Head of Pathologic Pregnancy Department, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, naosipova@mail.ru, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.
Elena V. Karelkina, Researcher at the Cardiomyopathy Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(921)917-60-57, ekarelkina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3655-9709, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.
Olga B. Irtyuga, PhD, Associate Professor at the Department of Cardiology, Head of the Teaching of the Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, +7(905)220-72-06, olgir@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8656-3191, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.
Andrei E. Bautin, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Reanimatology, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(921)753-91-10, abautin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5031-7637, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.
Corresponding author: Kseniia A. Rudenko, xeniaruru@yandex.ru

А.А. МИХЕЕВА[1], Р.Г. ШМАКОВ[1], О.В. РОГАЧЕВСКИЙ[1], Т.А. ЯРЫГИНА[2], Н.В. НИЗЯЕВА[1], Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ[2]

ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность: *Врастание плаценты является весьма грозным осложнением беременности, значимо увеличивающим показатели материнской заболеваемости и смертности. Внедрение в течение последних десятилетий органосохраняющих оперативных методик при врастании плаценты позволило избежать гистерэктомии у значительного числа женщин. Однако до настоящего момента возможности повторной реализации репродуктивной функции у данной группы пациенток изучены не были.*

Результаты: *В данной работе представлен анализ течения и исходов беременности у пациенток после органосохраняющих операций при морфологически подтвержденном врастании плаценты. За период наблюдения 2014–2021 гг. зафиксировано наступление 10 беременностей у 9 пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу аномальной инвазии плаценты. Только у 1 пациентки была диагностирована беременность в рубце и проведено оперативное прерывание в сроке 9 недель. У 1 пациентки двукратно произошло самопроизвольное прерывание беременности на малом сроке. Несмотря на осложненный акушерско-гинекологический анамнез пациенток и высокую частоту развития осложнений: по 2 случая самопроизвольного прерывания беременности, преэклампсии и задержки роста плода, 6 беременностей завершились рождением живого ребенка, включая 5 случаев планового оперативного родоразрешения в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России и 1 случай оперативного родоразрешения в экстренном порядке в сроке 33 недели по месту проживания пациентки по поводу кровотечения и подозрения на несостоятельность рубца. У 1 пациентки неосложненная беременность прогрессирует на момент публикации исследования.*

Заключение: *По результатам пилотного исследования, посвященного изучению особенностей течения 10 беременностей, наступивших после метропластики по поводу врастания плаценты, установлено, что повторная патологическая инвазия хориона в область рубца была отмечена лишь в 1 случае, у 6 пациенток произошло рождение живого ребенка. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки факторов, влияющих на развитие осложнений, разработки прогностических алгоритмов и методов улучшения исходов беременностей у пациенток после метропластики.*

Ключевые слова: *беременность, врастание плаценты, метропластика, органосохраняющие операции.*

Вклад авторов: Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В. – концепция и дизайн исследования; Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю. – сбор и обработка материала, написание текста; Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Амирасланов Э.Ю. – обработка данных; Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.
Согласие пациентов 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: Михеева А.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В., Ярыгина Т.А., Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций при врастании плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 90-96
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.90-96

A.A. MIKHEEVA[1], R.G. SHMAKOV[1], O.V. ROGACHEVSKIY[1],
T.A. YARYGINA[2], N.V. NIZYAEVA[1], E.YU. AMIRASLANOV[2]

FERTILITY PRESERVATION IN WOMEN WITH PLACENTA ACCRETA SPECTRUM UNDERGOING ORGAN-SPARING SURGERY

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Relevance: *Placenta accreta spectrum is a life-threatening pregnancy complication, significantly increasing maternal morbidity and mortality. Over the past decades, advances in organ-sparing surgical techniques for placenta accreta spectrum helped avoid hysterectomy in many women. However, the feasibility of preserving fertility in this group of patients has not been studied.*
Results: *This study analyzed the course and outcome of pregnancy in patients after organ-sparing surgery for morphologically confirmed placenta accreta spectrum. During 2014–2021, 10 pregnancies were observed in 9 patients who underwent organ-sparing operations for abnormal placental implantation. Only one patient was diagnosed with pregnancy in a scar and underwent surgical pregnancy termination at nine weeks gestation. One patient had two early pregnancy spontaneous miscarriages. The patients had a complicated obstetric and gynecologic history and a high rate of complications, including two cases of spontaneous miscarriage, preeclampsia, and fetal growth restriction. However, six pregnancies resulted in a live birth, including 5 cases of planned operative delivery at the V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Ministry of Health of Russia and one case of emergency operative delivery at 33 weeks at the patient's residence for bleeding and suspected uterine scar dehiscence. One patient had ongoing uncomplicated pregnancy at the time of the study publication.*
Conclusion: *This pilot study analyzed the course of 10 pregnancies after placenta accreta spectrum metroplasty. Only one patient had a recurrent chorionic invasion into the uterine scar. Six patients gave live birth. Further research is needed to identify the risk factors for complications, develop predictive algorithms and methods to improve pregnancy outcomes in patients after metroplasty.*

Keywords: *pregnancy, placenta accreta spectrum, metroplasty, organ-preserving surgery.*

Authors' contributions: Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G., Rogachevskiy O.V. – conception and design of the study; Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Nizyaeva N.V., Amiraslanov E.Yu. – data collection and analysis, manuscript drafting; Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Amiraslanov E.Yu. – data analysis; Shmakov R.G., Rogachevskiy O.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Mikheeva A.A., Shmakov R.G., Rogachevskiy O.V., Yarygina T.A., Nizyaeva N.V., Amiraslanov E.Yu. Fertility preservation in women with placenta accreta spectrum undergoing organ-sparing surgery. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 90-96 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.90-96

Реализация репродуктивной функции – естественная потребность человечества. Органоуносящие операции являются прямой преградой для продолжения рода, серьезной медицинской, социальной и демографической проблемой [1]. Врастание плаценты (*placenta accreta spectrum*) – одна из ведущих причин гистерэктомий у пациенток репродуктивного возраста во всем мире, частота которой, согласно последним данным, составляет около 0,17% (1:588) и неуклонно возрастает [2, 3] по причине «катастрофического» роста частоты кесарева сечения, являющегося одним из главных факторов риска аномалий прикрепления и врастания плаценты в область рубца на матке [4, 5]. Более половины операций, проводимых в мире при врастании плаценты, заканчиваются гистерэктомией, что являлось финалом репродуктивной функции [6, 7] до появления в последние годы возможностей по трансплантации матки [8, 9], которая, несмотря на быстрое развитие методики, все еще не является рутинной операцией, находясь преимущественно в стадии разработки метода [10].

Значительно большие шансы на сохранение нормальной менструальной и репродуктивной функций у пациенток с врастанием плаценты представляют инновационные органосохраняющие хирургические техники – донное кесарево сечение с проведением метропластики: иссечения зоны аномальной инвазии плаценты [11, 12], которые проводятся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова) с 2014 г. Развитие подобных оперативных техник стало возможным благодаря современным запатентованным методикам хирургического гемоста-

за, таким как двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий, временная окклюзия общих подвздошных артерий и комплексный компрессионный гемостаз [13, 14].

В настоящий момент в Национальном центре проведено 393 органосохраняющие операции при врастании плаценты у беременных из разных регионов России. Несмотря на широкую географию проживания пациенток, сотрудниками Центра продолжается контроль за состоянием их здоровья не только в раннем, но и в отдаленном послеоперационном периоде, включая наблюдение за течением и родоразрешение при последующих беременностях. Последнее является крайне актуальной задачей вследствие недостаточности накопленного мирового опыта по ведению и родоразрешению женщин после врастания плаценты и органосохраняющих операций при предыдущих беременностях [15–17].

Результаты

Ввиду удаленности регионов имеются определенные сложности в определении точного количества последующих беременностей после органосохраняющего лечения и метропластики при врастании плаценты. Мы проанализировали течение и исходы беременностей у пациенток после органосохраняющих операций при морфологически подтвержденном врастании плаценты, проведенных в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова. Исследование было одобрено Этическим комитетом Центра.

Нами проведен анализ клинических, анамнестических данных, результатов инструментальных и лабораторных исследований 9 пациенток, которые повторно забеременели после метропластики при патоморфологически подтвержденном врастании плаценты, анализ медицинских карт 6 новорожденных. Ультразвуковые исследования проводились на системах экспертного класса Voluson S6 Expert (GE Healthcare, Австрия) и SAMSUNG MEDISON WS80A (Samsung Medison, Южная Корея) с использованием 3D/4D трансабдоминального конвексного мультичасточного (2–8 MHz) и 3D/4D внутриполостного мультичастотного (5–13 MHz) датчиков (рис. 1). Фрагменты ткани плаценты и миометрия были фиксированы в течение 24 ч в забуференном растворе 10% формалина. На серийных парафиновых срезах было проведено гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и пикрофуксином по Ван Гизону окрашивание (в желтый цвет окрашивается мышечная ткань, в красный – соединительная).

За период с 2014 по 2021 гг. сведения о наступлении беременности поступили от 9 пациенток, пере-

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу врастания плаценты при предыдущей беременности

Клинические случаи / Клинико-анамнестические факторы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст, годы	31	41	41	33	34	23	33	30	27
Осложненный соматический анамнез	+	+	+	+	–	–	–	+	–
Кюретаж полости матки, количество операций	3	2	2	0	3	0	1	0	0
Вакуум-аспирация эндометрия, количество манипуляций	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Беременность, общее число	13	8	7	9	3	7	6	4	7
Роды, общее число	2	1	1	2	0	0	9	0	1
Оперативные роды, общее число	5	5	5	5	3	4	5	4	6
Преэклампсия в анамнезе	–	+	–	+	–	–	–	–	–
ЗРП в анамнезе	–	+	–	+	–	–	–	–	–
Тип врастания плаценты при предыдущей беременности	*Incr*	*Accr.*	*Accr.*	*Incr.*	*Percr.*	*Percr.*	*Accr.*	*Incr.*	*Accr.*
Срок родоразрешения при предыдущей беременности, недель	32	34,2	35,1	29,3	35,1	33,3	35,4	37	36,3
Особенности операции при предыдущей беременности									
Донное КС	+	+	–	+	+	+	+	–	–
КС в нижнем маточном сегменте	–	–	+	–	–	–	–	+	+
Повреждение мочевого пузыря	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Перевязка ВПА	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Объем кровопотери, мл	1100	600	800	1000	2400	2700	800	1000	650

ЗРП – задержка роста плода; КС – кесарево сечение; ВПА – внутренняя подвздошная артерия.

несших органосохраняющие операции по поводу аномальной инвазии плаценты, клинико-анамнестические характеристики которых представлены в таблице 1. Осложненный соматический анамнез, включая хроническую артериальную гипертензию, сахарный диабет, анемию беременных, заболевания почек, печени, сердца и сосудов, бронхиальную астму, встречался у 5 пациенток.

Обращает на себя внимание высокий паритет у данной группы пациенток: только у 1 пациентки настоящая беременность была 3-й, у 5 пациенток в анамнезе было от 4 до 7 беременностей, у 3 пациенток – от 8 до 13 беременностей и осложненный акушерско-гинекологический анамнез.

Всего в группе исследования зафиксировано 10 беременностей, особенности течения и исходы которых представлены в таблице 2.

Повторная беременность наступила через 1 год после органосохраняющей операции у 5 пациенток, у 3 пациенток – через 2 года и у 1 пациентки – через 3 года.

Только у 1 пациентки была диагностирована беременность в рубце и проведено оперативное прерывание в сроке 9 недель. У 1 пациентки за время наблюдения наступило 2 беременности, завершившиеся самопроизвольным прерыванием на сроках 5 и 20 недель. Одна пациентка имеет прогрессирующую неосложненную беременность на момент публикации исследования, срок беременности – 16 недель.

Из 6 завершившихся родами беременностей в 1 случае оперативное родоразрешение в экстренном порядке в сроке 33 недели было произведено по месту проживания пациентки по поводу кровотечения и подозрения на несостоятельность донного рубца. Амбулаторное наблюдение за течением беременности у 5 пациенток проводилось в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова. За время наблюдения у 2 пациенток были диагностированы преэклампсия средней степени тяжести и поздняя задержка роста плода, но ни у одной из пациенток не было выявлено клинических и ультразвуковых признаков несостоятельности рубца и врастания плаценты (рис. 1).

Все 5 пациенток были родоразрешены в 37–38 недель беременности в плановом порядке в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова (рис. 2). При оперативном родоразрешении не было выявлено клинических признаков несостоятельности рубца (рис. 2Б).

Было проведено гистологическое исследование образцов миометрия нижнего сегмента матки после

Таблица 2. Осложнения и исходы беременностей, наступивших у пациенток, перенесших органосохраняющие операции по поводу врастания плаценты

Клинические случаи / Характеристики	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Самопроизвольное прерывание в I триместре	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Беременность в рубце	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Преэклампсия средней степени тяжести	–	+	–	+	–	–	–	–	–
ЗРП	–	+	–	+	–	–	–	–	–
Анемия средней степени тяжести	+	–	+	+	+	+	–	+	–
Срок родоразрешения, недель	32	35	9,3	37,1	38,3	20	36,2	37,4	беременна
Экстренное преждевременное родоразрешение	+	–	–	–	–	–	–	–	
Плановое родоразрешение	–	+	–	+	+	–	+	+	
Объем кровопотери при оперативном родоразрешении, мл	1000	700	#	600	800	#	600	700	
Длительность стационарного лечения пациентки, сутки	6	5	4	6	5	#	6	6	
Перинатальные исходы **Общее число новорожденных (*n*=6)**									
Масса новорожденного, г	2260	1800	#	2630	3320	#	2574	2830	
Рост новорожденного, см	48	49	#	47	50	#	49	50	
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7	6	#	8	8	#	8	8	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8	7	#	9	9	#	9	9	
Госпитализация ребенка в ОРИТН	+	+	#	–	–	#	–	–	
Длительность стационарного лечения ребенка, сутки	9	8	#	6	5	#	7	8	

Примечание: # – нет данных в связи с прерыванием беременности.

Рис. 1. А. Ультразвуковое изображение в режиме 2D: продольный срез матки в области метропластики при трансвагинальном сканировании: отсутствие дефектов миометрия в сроке беременности 25 недель (2021 г.); Б. УЗ-изображение в режиме 2D с цветовым допплеровским картированием. Продольный срез матки при трансабдоминальном сканировании: ультразвуковые признаки врастания плаценты в сроке беременности 30 недель (2018 г.)

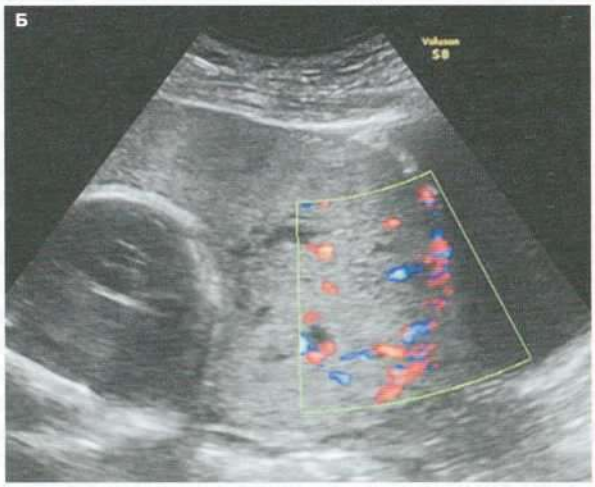
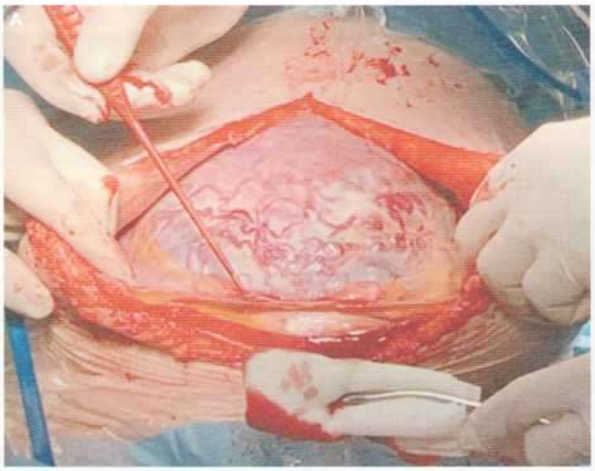
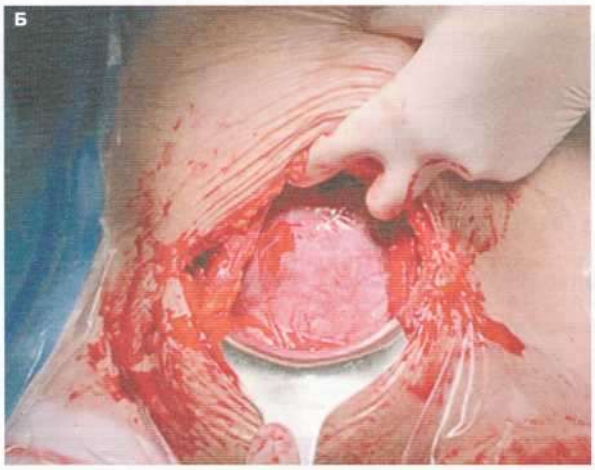


Рис. 2. А. Интраоперационная картина: врастание плаценты в области рубца на матке и расширенные сосуды плаценты, низведение мочевого пузыря (2018 г.); Б. Интраоперационная картина: отсутствие признаков врастания плаценты и несостоятельности рубца в области рубца на матке после метропластики, рубец в области дна состоятелен на всем протяжении (2021 г.)





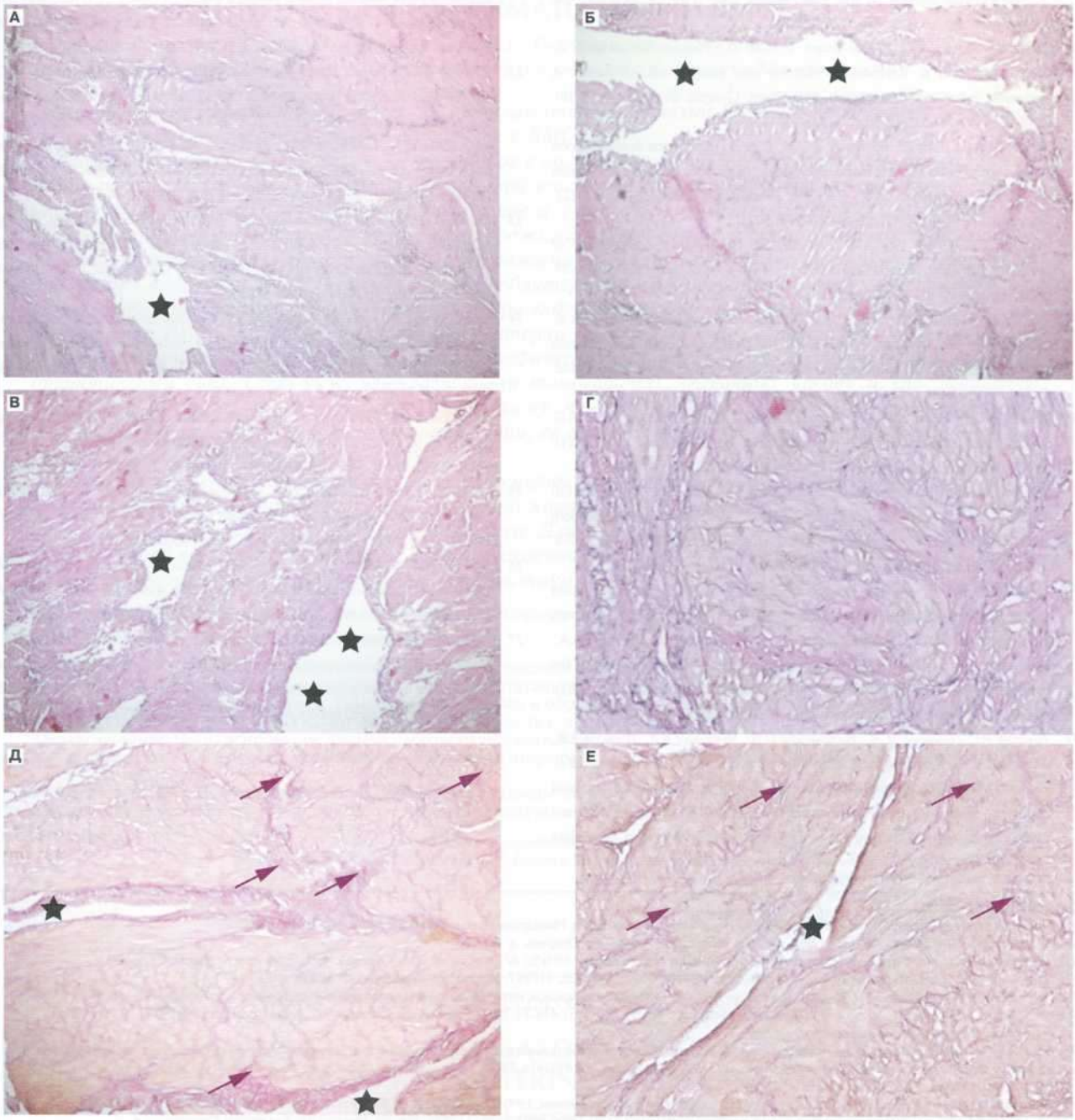
метропластики, с окраской гематоксилином и эозином, взятых после кесарева сечения, и сопоставлено с образцами миометрия, взятых из зоны вне области врастания и плотного прикрепления, где метропластика не проводилась. Миометрий в области метропластики без признаков истончения и дефектов (рис. 3), разделен тонкими прослойками соединительной ткани, что подтверждают данные при окрашивании пикрофуксином по Ван Гизону для выявления соединительной ткани (рис. 3); присутствовали кровеносные сосуды различного диаметра, стенка их не утолщена. Данная гистологическая картина соответствует неосложненной беременности, без значимых нарушений архитектоники ткани. Гистологическое исследование миометрия в области ранее проведенной метропластики подтвердило, что его структура сопоставима с миометрием без врастания плаценты (рис. 3). Таким образом, образцы миометрия после метропластики с восстановлением целостности стенки матки соответствуют миометрию с правильной архитектоникой гладкомышечных волокон, умеренным количеством сосудов, количество соединительной ткани значимо не увеличено, признаки врастания и плотного прикрепления отсутствуют, т.е. миометрий был сопоставим с миометрием без врастания плаценты. Послеоперационный период протекал без осложнений во всех случаях.

Заключение

По результатам данного пилотного исследования особенностей течения 10 беременностей, наступивших у 9 пациенток, перенесших органосохраняющие операции при морфологически подтвержденном врастании плаценты при предыдущей беременности, установлено, что повторная патологическая инвазия хориона в область рубца встретилась у 1 пациентки. Из 6 беременностей, закончившихся родами, абсолютное большинство пациенток

Рис. 3. Морфологические особенности миометрия после метропластики (окраска гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону)

Образцы миометрия: А ×40; В, Д ×100 – без метропластики; Б ×40; Г, Е ×100 – после метропластики; (А–Г – окраска гематоксилином и эозином; Д, Е ×100 – окраска пикрофуксином по Ван Гизону (на соединительную ткань), красного цвета – септы соединительной ткани; светло-коричневого цвета – миометрий, ×100 (отмечены стрелками)). Звездочками отмечен просвет сосудов



были родоразрешены в плановом порядке и не имели геморрагических осложнений, клинических и гистологических признаков несостоятельности миометрия. Несмотря на осложненный акушерско-гинекологический анамнез данной группы пациенток и высокую частоту развития осложнений: самопроизвольное прерывание, преэклампсия, задержка роста плода, анемия, у 6 пациенток произошло рождение живых жизнеспособных детей. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки факторов, влияющих на развитие осложнений, разработки прогностических алгоритмов и методов улучшения исходов беременностей у пациенток после метропластики.

Литература/References

1. *Сухих Г.Т., Стеняева Н.Н.* Репродукция и сексуальность. Акушерство и гинекология. 2014; 7: 4-8. [Sukhikh G.T., Stenyaeva N.N. Reproduction and sexuality. Obstetrics and Gynecology. 2014; 7: 4-8. (in Russian)].
2. *De Mucio B., Serruya S., Alemán A., Castellano G., Sosa C.G.* A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk

factors for placenta accreta. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 147(3): 281-91. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12948.

3. *Poder L., Weinstein S., Maturen K.E., Feldstein V.A., Mackenzie D.C., Oliver E.R.* et al.; Expert Panel on Women's Imaging. ACR Appropriateness criteria® placenta accreta spectrum disorder. J. Am. Coll. Radiol. 2020; 17(5, Suppl.): S207-14. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.031.
4. *Morlando M., Buca D., Timor-Tritsch I., Cali G., Palacios-Jaraquemada J., Monteagudo A.* et al. Reproductive outcome after cesarean scar pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020; 99(10): 1278-89. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13918.
5. *Wei J., Dai Y., Wang Z., Gu N., Ju H., Xu Y.* et al. Intrauterine double-balloon tamponade vs gauze packing in the management of placenta previa: A multicentre randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020; 99(7): e19221. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000019221.
6. *Timmermans S., van Hof A.C., Duvekot J.J.* Conservative management of abnormally invasive placentation. Obstet. Gynecol. Surv. 2007; 62(8): 529-39. https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000271133.27011.05.
7. *Hecht J.L., Baergen R., Ernst L.M., Katzman P.J., Jacques S.M., Jauniaux E.* et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. Mod. Pathol. 2020; 33(12): 2382-96. https://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0569-1.
8. *Brännström M., Dahm Kähler P., Greite R., Mölne J., Díaz-García C., Tullius S.G.* Uterus Transplantation: a rapidly expanding field. Transplantation. 2018; 102(4): 569-77. https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002035.
9. *Tardieu A., Dion L., Collinet P., Ayoubi J.M., Garbin O., Agostini A.* et al.; CNGOF French Uterus Transplantation Committee (CETUF). Uterus transplantation: Which indications? J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2019; 48(1): 7-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.003.
10. *Брэннштрэм М., Курцер М.А., Полстяной А.М., Губарев К.К.* Трансплантация матки – современное состояние проблемы в мире (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019; 25(5): 15-21. [Brännström M., Kurtser M.A., Polstyanoy A.M., Gubarev K.K. Uterus transplantation – the current state of the problem in the world (literature review). Reproduction problems. 2019; 25(5): 15-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/ repro20192505115.
11. *Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Пырегов А.В., Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Федорова Т.А., Ежова Л.С., Быченко В.Г., Бойкова Ю.В.* Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова). Доктор.Ру. 2019; 11: 29-34. [Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Pyregov A.V., Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Fedorova T.A., Ezhova L.S., Bychenko V.G., Boykova Yu.V. Organ-preserving operations in case of abnormal invasion of the placenta (5-year experience of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov). Doctor.Ru. 2019; 11(166): 29-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-29-34.
12. *Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Ежова Л.С.* Хирургическая тактика при врастании плаценты с различной глубиной инвазии. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 78-82. [Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Ezhova L.S. Surgical tactics for ingrowth of the placenta with different depths of invasion. Obstetrics and gynecology. 2020; 1: 78-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.78-82.
13. *Shahin A.Y., Farghaly T.A., Mohamed S.A., Shokry M., Abd-El-Aal D.E.M., Youssef M.A.* Bilateral uterine artery ligation plus B-Lynch procedure for atonic postpartum hemorrhage with placenta accreta. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2010; 108(3): 187-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.08.035.
14. *Винницкий А.А., Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д.* Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 68-74. [Vinitskiy A.A., Shmakov R.G., Chuprynin V.D. Comparative evaluation of the effectiveness of surgical hemostasis methods for organ-preserving delivery in patients with placental ingrowth. Obstetrics and gynecology. 2017; 7: 68-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.68-74.
15. *Roeca C., Little S.E., Carusi D.A.* Pathologically diagnosed placenta accreta and hemorrhagic morbidity in a subsequent pregnancy. Obstet. Gynecol. 2017; 129(2): 321-6. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001843.
16. *Baldwin H.J., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Ford J.B., Patterson J.A.* Outcomes of subsequent births after placenta accreta spectrum. Obstet. Gynecol. 2020; 136(4): 745-55. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004051.
17. *Vinograd A., Wainstock T., Mazor M., Mastrolia S.A., Beer-Weisel R., Klaitman V., Erez O.* A prior placenta accreta is an independent risk factor for post-partum hemorrhage in subsequent gestations. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 187: 20-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.01.014.

Поступила 29.11.2021
Принята в печать 14.12.2021
Received 29.11.2021
Accepted 14.12.2021

Сведения об авторах:
Михеева Александра Андреевна, аспирант, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-47, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.н.н., профессор, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Рогачевский Олег Владимирович, д.н.н., заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495) 438-71-35, o_rogachevskiy@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4332-430X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ярыгина Тамара Александровна, к.н.н., врач ультразвуковой диагностики Перинатального кардиологического центра, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, 0000-0001-6140-1930, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Низяева Наталья Викторовна, к.н.н., в.н.с. 2-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)248-28-93, niziaeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5592-5690, SPIN 9893-2630, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Амирасланов Эльрад Юсифович, к.н.н., заведующий акушерским отделением, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-47, eldis@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5601-1241, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Alexandra A. Mikheeva, Ph.D. Student, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of the Russian Federation, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Raman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Oleg V. Rogachevskiy, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Extracorporal Methods of Treatment and Detoxification, Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)438-71-35, o_rogachevskiy@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4332-430X, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Tamara A. Yarygina, PhD, Diagnostic Medical Sonographer, Researcher, Perinatal Cardiology Center of A.N. Bakulev NMRC, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Russia, Moscow, Roublyevskoe Shosse, 135.
Natalia V. Nizyaeva, PhD, Senior Researcher at the Department of Anatomic Pathology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(926)248-28-93, niziaeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5592-5690, SPIN 9893-2630, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Elrad Yu. Amiraslanov, PhD, Head of the Department of Obstetrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, eldis@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5601-1241, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

И.А. ЕСИПОВА, И.А. КРАСНОВА, В.Г. БРЕУСЕНКО, В.Б. АКСЕНОВА, Е.Г. ТИМОФЕЕВА

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВНУТРИМАТОЧНЫМИ СИНЕХИЯМИ

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва, Россия

Цель: *Повышение качества диагностики внутриматочных синехий (ВМС) и внедрение трехмерной эхографии в алгоритм обследования пациенток с ВМС.*

Материалы и методы: *Обследованы 79 пациенток с подозрением на ВМС. Проанализированы возможности различных функций и режимов трехмерной эхографии: режима мультипланарной реконструкции, Vocal, Omni-view, получение фронтального среза (с применением функций HI, SRI CRI или различные автоматические варианты Render Mode, режима поверхностного сканирования с комбинацией минимальной/максимальной интенсивности), режима ультразвуковой томографии, выполненных на аппарате Canon Aplio 500, для оценки степени облитерации и архитектоники септ. Определена роль трехмерной гидрогистерографии в навигации при эндоскопическом адгезиолизисе.*

Результаты: *Разработаны эхографические критерии оценки степени облитерации полости матки при трехмерной эхографии. На основании эхографических признаков в виде «мышечной инвагинации» (фронтальный срез, Omni-view, ультразвуковая томография), «песочных часов» и «прерывистого характера М-эхо» (фронтальный срез, Omni-view), трехмерной модели матки стало возможным детально оценить степень облитерации полости, ее архитектонику, а также определить интраоперационную тактику разрушения ВМС.*

Заключение: *На основании разработанных трехмерных критериев стало возможным формирование унифицированной тактики, вида хирургической коррекции и снижение риска интраоперационных осложнений, а также рецидивирования процесса. Для снижения риска перфорации матки и объема хирургической травмы у пациенток с ВМС предложено формировать хирургическую бригаду в составе эндоскописта и врача ультразвуковой диагностики.*

Ключевые слова: *синдром Ашермана, внутриматочные синехии, гипоплазия эндометрия, трехмерная эхография и эхогистерография.*

Вклад авторов: Есипова И.А. – обработка материала, написание текста, редактирование; Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Есипова И.А. – разработка концепции статьи, редактирование, написание текста; Аксенова В.Б. – статистическая обработка данных; Тимофеева Е.Г. – сбор и обработка материала, анализ данных и литературы.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Есипова И.А., Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Аксенова В.Б., Тимофеева Е.Г. Оценка информативности ультразвукового обследования пациенток с внутриматочными синехиями. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 97-106
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.97-106

I.A. ESIPOVA, I.A. KRASNOVA, V.G. BREUSENKO, V.B. AKSENOVA, E.G. TIMOFEEVA

THE INFORMATIVE VALUE OF ULTRASOUND EXAMINATION OF PATIENTS WITH INTRAUTERINE ADHESIONS

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

Objective: *To improve intrauterine adhesions (IUA) diagnosis accuracy and integrate three-dimensional echography into the algorithm for examining patients with IUA.*

Materials and methods: *The study comprised 79 patients with suspected IUA. We analyzed various functions and modes of three-dimensional echography, including multiplanar reconstruction mode, Vocal, OmniView mode, frontal section (using HI, SRI CRI functions or Render Mode automatic versions, surface scanning mode with a combination of minimum/maximum intensity), ultrasound tomography mode. The examination was performed on the Canon Aplio 500 ultrasound system to assess the degree of obliteration and septal architectonics. The role of three-dimensional hydrohysteroscopy in navigation during endoscopic adhesiolysis was determined.*

Results: *Echographic criteria for assessing uterine cavity obliteration by three-dimensional echography were developed. Echographic features of the three-dimensional uterine model, including "muscular invagination" (frontal section, OmniView mode, ultrasound imaging), hourglass and discontinuous M-echo character (frontal*

section, OmniView mode), allowed for a detailed evaluation of uterine cavity obliteration, its architectonics, and determine the intraoperative strategy for IUA destruction.

Conclusion: *The developed three-dimensional criteria enabled developing a unified strategy to guide pre-surgical planning, reduce the risk of intraoperative complications and disease recurrence. To reduce the risk of uterine perforation and surgical trauma in patients with IUA, it was suggested to form a surgical team consisting of an endoscopy specialist and a diagnostic medical sonographer.*

Keywords: *Asherman syndrome, intrauterine adhesions, endometrial hypoplasia, three-dimensional echography, and echohysterography.*

Authors' contributions: Esipova I.A. – material processing, manuscript drafting and editing; Krasnova I.A., Breusenko V.G., Esipova I.A. – conception and design of the study, manuscript drafting and editing; Aksenova V.B. – statistical analysis; Timofeeva E.G. – material collection and processing, review of the relevant literature.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Esipova I.A., Krasnova I.A., Breusenko V.G., Aksenova V.B., Timofeeva E.G. The informative value of ultrasound examination of patients with intrauterine adhesions. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 97-106 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.97-106

Внутриматочные синехии (ВМС) до настоящего времени остаются одной из нерешенных проблем в гинекологии. По данным метаанализа, выявлена тенденция к росту количества пациенток с ВМС [1–6]. Это явление связывают с увеличением количества оперативных родов и с внедрением активной внутриматочной хирургии. Низкая эффективность лечения ВМС связана с несвоевременной диагностикой сращений при асимптомном течении на ранних стадиях процесса. Результаты исследований [2, 3, 5, 7] показали, что это затрудняет хирургическую коррекцию и ухудшает репродуктивный прогноз. Последующие, более поздние интервенции могут быть сопряжены с повышенным риском хирургических осложнений и рецидивов. Hooker A.B. et al. (2021) [7]; Vancaillie T. et al. (2020) [8] отмечают, что перед хирургическим лечением количество диагностированных ВМС, сформировавших III–V степени облитерации, превалирует над количеством выявленных случаев облитерации I–II степени (классификация ВМС Европейского общества гинекологической эндоскопии). Это, в свою очередь, ухудшает прогноз относительно эффективности хирургического восстановления топографии полости матки, а также эндометрия с последующим улучшением его функциональной активности.

В доступной литературе высокую информативность трехмерной эхографии отмечают при изменении топографии полости матки, связанной с такими нозологиями, как миома матки, аденомиоз, гиперпластический процесс эндометрия [9, 10]. Однако трехмерная визуализация в диагностике ВМС находит отражение в единичных публикациях [11, 12].

Цель исследования – повышение качества диагностики и внедрение трехмерной эхографии в алгоритм обследования пациенток с ВМС.

Материалы и методы

Нами были обследованы 79 пациенток с подозрением на ВМС, поступивших в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ. В контрольную группу вошли 20 здоровых женщин, обратившихся в консультативное отделение для профилактического осмотра. По окончательно установленному диагнозу проанализированы эхограммы 57 пациенток с ВМС, 22 пациенток – с гипоплазией эндометрия.

Возраст пациенток колебался от 24 до 45 лет, составив в среднем 31,5±2,4 года.

Критериями включения в исследование явились: возраст до 45 лет, подозрение на наличие ВМС. Критериями исключения стали: возраст старше 46 лет, состояние после тотальной или частичной гистерорезекции эндометрия по поводу различных заболеваний эндометрия и миометрия, онкопатология органов репродуктивной системы, синдром поликистозных яичников.

У 64 пациенток были выявлены жалобы на различные нарушения менструального цикла. Аменорея диагностирована у 9 обследованных, аномальные маточные кровотечения имели место у 19, гипоменструальный синдром – у 21, альгодисменорея – у 15. Каждую третью пациентку беспокоил вопрос фертильности.

В анамнезе большинства обследованных были те или иные перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза (табл. 1).

Важно отметить, что лишь у 8/79 женщин не было указаний на перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза.

У 27 пациенток в анамнезе были выявлены воспалительные предикторы ВМС: из них острый сальпингоофорит перенесли 9 пациенток, эндомиометрит – 18, из них в послеродовом периоде – 8.

Пациентки были обследованы по стандартному клинико-лабораторному плану для поступления в стационар.

Алгоритм ультразвукового исследования (УЗИ) включал 4 этапа. На 1-м этапе пациенткам на 5–7-й день цикла или вне зависимости от цикла при его отсутствии проводился стандартный двухмерный ультразвуковой скрининг (2D-УЗИ) с прицельной оценкой всех доступных параметров эндометрия. Полученную информацию мы дополняли возможностями трехмерной эхографии (3D-УЗИ). В случае

Таблица 1. Перенесенные оперативные вмешательства у пациенток с ВМС

Вид хирургического вмешательства	Гистероскопия			Вакуум-аспирация			Осложненные роды и послеродовый период						Лапаротомия, миомэктомия со вскрытием полости матки	Эмболизация маточных артерий	Всего
	Резекция миоматозного узла	Резекция внутриматочной перегородки	Резекция полипов	Остатки плодного яйца	Нераз-вивающаяся беременность	Артифициальный аборт	Остатки плацентарной ткани после родов через естественные родовые пути	Гематометра	Ручное отделение плаценты	Кесаревое сечение	Эмболизация маточных артерий и послеродовые кровотечения				
Кол-во обследованных пациенток	12 (17%)	3 (4%)	5 (7%)	7 (10%)	8 (11%)	4 (6%)	7 (10%)	5 (7%)	5 (7%)	7 (10%)	3 (4%)		2 (3%)	3 (4%)	71 (100%)
Итого	20 (28%)			19 (27%)			27 (38%)						2 (3%)	3 (4%)	71 (100%)

возникновения подозрения на облитерацию полости матки III–V степени проводилось дополнительное УЗИ на 19–22-й день менструального цикла для оценки состояния и объема эндометрия. При получении фронтального среза (ФС) мы использовали функции изменения контрастности изображения (комбинацию настроек контрастности изображения (HI, SRI CRI или различные автоматические варианты Render Mode, режим поверхностного сканирования с комбинацией минимальной/максимальной интенсивности, а также функцию VCI). При получении адекватного ФС мы в обязательном порядке использовали режим ультразвуковой томографии TUI (с различной заданной толщиной среза от 0,5 до 2,5 мм). Для оценки объема эндометрия ($V_{эндо}$) применялся автоматический расчет программой Vocal.

Следующим этапом становилось проведение минимально инвазивной процедуры в виде контрастирования полости 2D/3D-гистеросальпингографии (ГСГ). Для получения контрастного изображения и более четкой оценки деформации полости матки мы проводили инверсию изображения. Техническим ограничением контрастирования полости матки могла стать грубая облитерация в проекции внутреннего зева. Контрастирование полости проводилось при помощи стерильного физиологического раствора с использованием баллонных катетеров диаметром 5–7FR для ГСГ. Подача контраста – при помощи эндомата Hamou (Karl Storz) с заданными параметрами скорости и давления (V=50–100 мл/мин, P=100–120 мм рт.ст.) с возможностью их корректировки. Все изображения сохранялись для последующей offline-обработки. Результаты предоперационного 2D- и 3D-УЗИ/ГСГ мы интерпретировали на основе системы классификации ВМС Европейского общества гинекологической эндоскопии [13, 14].

3-й этап – интраоперационная ультразвуковая навигация при проведении внутриматочной хирургии. Все УЗИ органов малого таза проводились с использованием аппарата Canon Aplio 500 с использованием внутриполостного трехмерного трансдьюсера.

На 4-м этапе мы оценивали эффективность проведенного лечения.

Все полученные данные были сопоставлены с результатами гистероскопии и этапами разделения ВМС.

Результаты и обсуждение

Анализ эхограмм показал, что заподозрить наличие ВМС возможно на основании стандартных выявленных двухмерных эхо-критериев [15].

Как видно из данных таблицы 2, чувствительность методики достаточно низкая, что коррелирует с общедоступными данными [16, 17]. При оценке критерия «соответствие М-эхо фазе менструального цикла» и «прерывистый характер М-эхо» диагноз ВМС не был подтвержден при гистероскопии у 22/79 пациенток, у них была диагностирована гипоплазия эндометрия. У 3/8 пациенток с I степенью и 4/11 пациенток со II степенью облитерации единичные, тонкие, пленчатые синехии не отобра-

жались при эхографии. По данным гистероскопии нами были выявлены единичные и множественные пленчатые сращения в средней трети матки (n=2), синехии в нижней трети полости матки (n=3) и в области устьев маточных труб (n=2). Применение офисной гистероскопии как золотого стандарта в диагностике ВМС давно обсуждается специалистами [18, 19]. Данный метод позволяет адеват-

Таблица 2. Эхографические критерии при 2D-УЗИ у обследованных пациенток

Группа обследованных / Эхографический признак	Здоровые пациентки	Гипоплазия эндометрия	Внутриматочные синехии				Всего
			I	II	III	IV–V	
Соответствие М-эхо фазе цикла*	20	1	5	9	–	Не подлежит оценке	81
Прерывистый характер М-эхо	–	22	8	11	7	Не подлежит оценке	48
Признак «песочных часов»	–	–	–	8	17	Не подлежит оценке	25
Структуры повышенной эхогенности в эндометрии	–	–	–	5	19	Не подлежит оценке	31
Итого	20	22	8	11	21	17	99

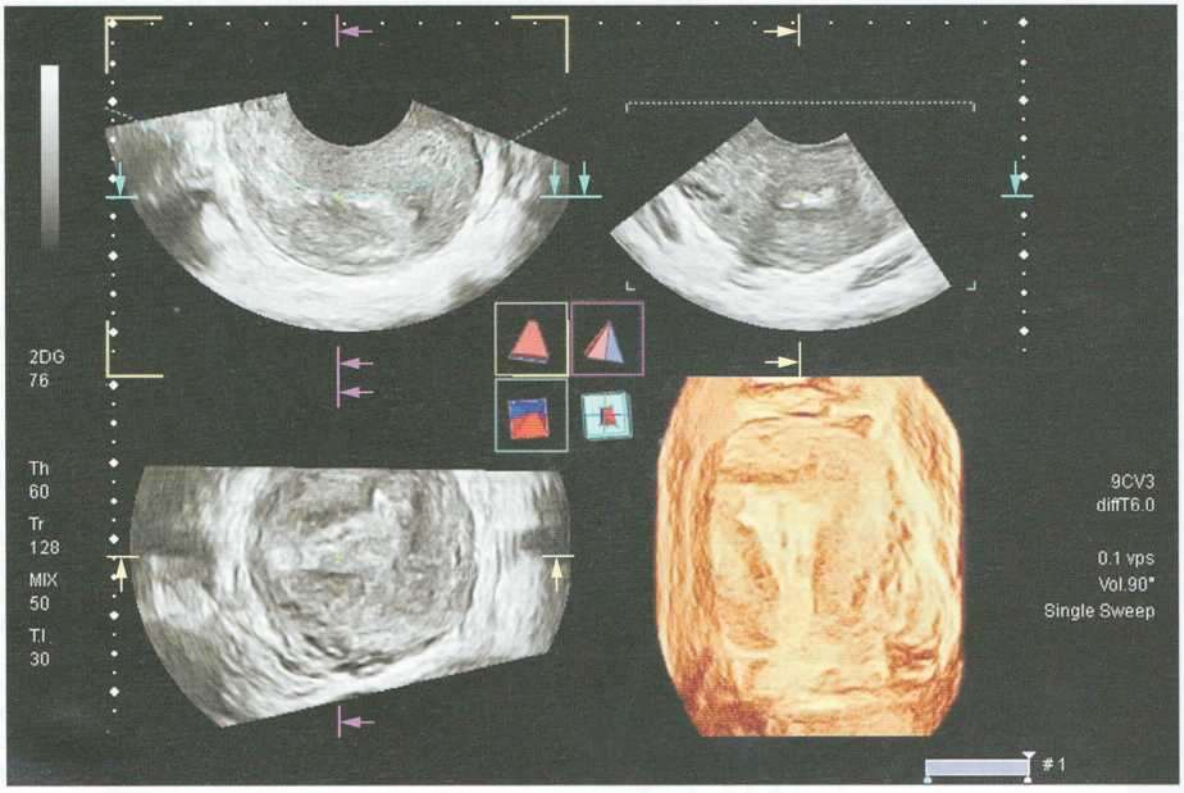
Примечание: * – I фаза М-эхо от 3 до 5 мм ± 1,9; II фаза М-эхо от 11 до 15 мм ± 2,4.

Таблица 3. Объем эндометрия ($V_{энд}$) у обследованных пациенток при 3D-УЗИ в зависимости от степени облитерации, см³

Фаза менструального цикла	Контрольная группа	Гипоплазия эндометрия	Степень облитерации полости матки				Всего
			I	II	III	IV–V	
1-я	2,4±0,5 (1,8–2,9)	2,1±0,5 (1,5–2,8)	2,2±0,6 (1,6–2,8)	1,5±0,2 (1,3–1,6)	0,9±0,3 (0,6–1,2)	0,5±0,1 (0,3–0,6)	
2-я	6,7 ±1,5 (5,1–8,2)	2,5±1,1 (1,3–3,6)	5,8±1,4 (4,3–7,2)	4,4±1,0 (3,3–5,4)	2,5±1,1 (1,3–3,6)	0.9±0,1 (0,8–1,1)	
Итого	11	13	8	11	21	17	80

Примечание. Данные представлены как среднее значение±стандартное отклонение, в скобках приведены минимальное–максимальное значения.

Рис. 1. 3D-УЗИ, режим мультипланарной реконструкции (МПР). Мышечная инвагинация в проекции устья правой маточной трубы



но визуализировать полость матки в режиме «real time», что дает возможность оценить архитектонику полости матки, ход и характер септ, состояние эндометрия лишь при I–II степенях облитерации. Но даже в данных случаях зачастую приходится прибегать к интраоперационной ультразвуковой навигации ввиду отсутствия топографических ориентиров. Однако более существенная облитерация полости матки является ограничением для адекватного осмотра по причине отсутствия полной инсуффляции полости, что требует применения стандартных гистероскопических методик.

2D-УЗИ позволило заподозрить наличие ВМС на основании представленных эхографических критериев у 49 женщин из 57. Однако на основании 2D-УЗИ не представилось возможным получить полную информацию о степени облитерации, измененной архитектонике, направлении и характере септ у каждой второй пациентки с I–II степенью и у всех – с III степенью облитерации полости матки. У пациенток с выраженным спаечным процессом 2D-УЗИ позволило заподозрить наличие IV–V степени облитерации на основании невозможности интерпретировать указанные выше эхографические признаки.

Повысить чувствительность и специфичность методики нам позволило двухмерное контрастирование полости матки, что коррелирует с данными группы ученых [16, 20], проводивших исследования, по результатам которых было установлено, что метод двухмерной ГСГ, в сравнении с гистероскопией, имеет высокую чувствительность (75–81%), специфичность метода составляет 80%. Однако данный метод не дает информации об архитектонике септ и степени облитерации полости матки, что не позволяет снизить операционные риски.

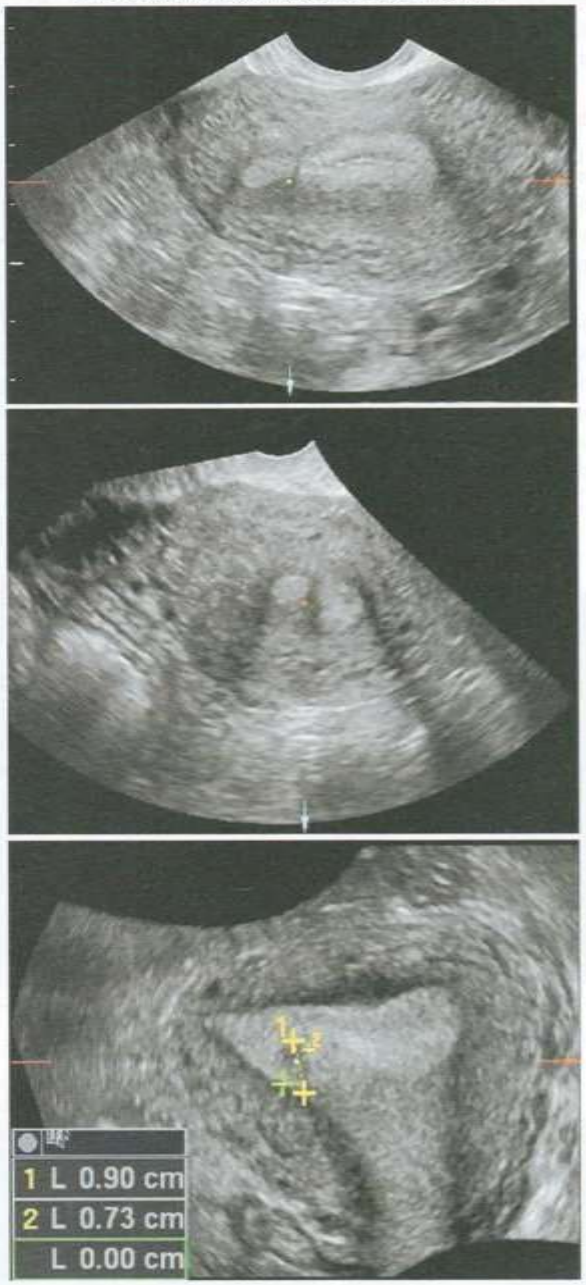
Применение трехмерной эхографии остается дискутабельным ввиду малого количества работ [12, 21] и неизученности тематики. По нашим данным, трехмерная визуализация имеет иной спектр расширенных эхографических критериев, основанных на использовании дополнительных опций.

Получение среза во фронтальной плоскости (ФП) позволило оценить форму полости матки и ее архитектонику; визуализировать деформацию полости матки за счет эхографического признака, обозначенного нами как «мышечная инвагинация» в точках фиксации септ (n=15), стеноза в области устьев (n=10), а также облитерации на уровне средней и нижней трети цервикального канала (n=5) и на уровне внутреннего зева (n=4). Мы получили дополнительные эхографические данные, которые не фиксировались при продольном и поперечном срезах, а именно: визуализация разнонаправленных септ боковых контрлатеральных стенок, сужающих полость матки, с оценкой их толщины и структуры (n=15), боковых стенок и дна матки (n=12) (рис. 1).

Режим МПР позволил нам получить виртуальную трехмерную модель полости матки благодаря последовательной обработке срезов трех взаимно перпендикулярных плоскостей (рис. 2).

Экскурсия контрольной метки в сканах трех ортогональных проекций дала информацию о месте фиксации септ в области устьев маточных труб (n=8), перешейка (n=4), которые были не диагностированы при 2D-УЗИ.

Рис. 2. 3D-УЗИ, сканирование в режиме МПР



Режим ультразвуковой томографии (TUI) дает возможность получить эхограммы с заданным шагом, по качеству сопоставимые со срезами магнитно-резонансной томографии. На основании полученных данных мы оценили уровень и протяженность максимального сращения полости по продольной оси матки у пациенток с III–IV степенью облитерации (n=10) (рис. 3).

Важно отметить, что эти данные определили интраоперационную навигацию, направление и глубину продвижения рассекающих инструментов у пациенток с плотными линейными сращениями по продольной оси (рис. 4).

Рис. 3. 3D-УЗИ, режим TUI. Облитерация правого устья маточной трубы, множественные хаотичные сращения по всему периметру полости матки

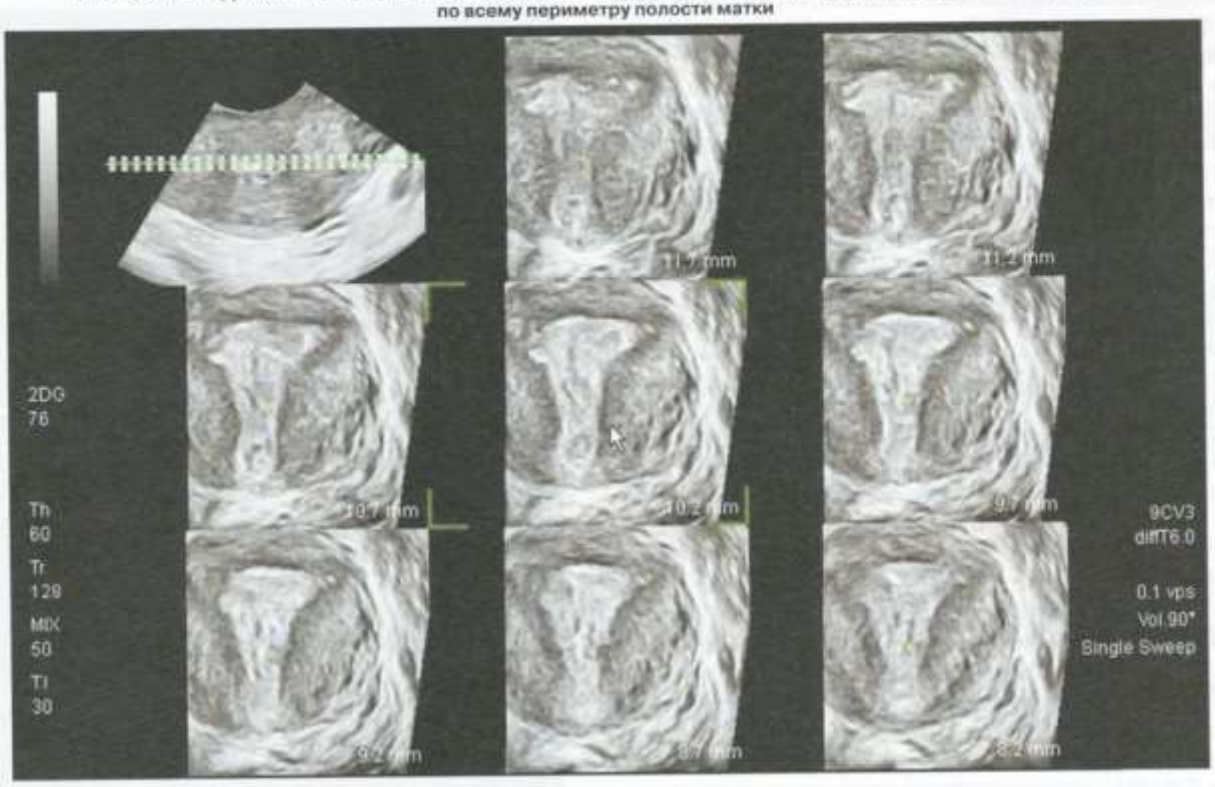


Рис. 4. 3D-УЗИ, режим TUI. Плотные линейные сращения по продольной оси матки

Режим Omni-view с автоматическим ускоренным построением ФП по контуру полигональной навигационной линии дает возможность получить фактическую трехмерную модель полости, измененную ВМС, и более достоверно дифференцировать степень облитерации. Данная информация особенно важна для хирургов, не владеющих навыком оценки эхограмм (рис. 5).

На основании данных реконструкции можно судить об уровне и степени облитерации. У пациенток с I и II степенью облитерации полость матки имела треугольную форму (n=19). У 4 пациенток с III степенью и у 6 пациенток с IV степенью облитерации полость матки имела полигональную форму, а у обследованных с V степенью и оставшихся пациенток с IV степенью облитерации реконструкция полости матки была невозможна, так как она визуализировалась несколькими фрагментированными *полостями малых размеров*.

Оценка объема эндометрия ($V_{эндо}$) функцией Vocal достоверно указывала на диффузное изменение функционального слоя эндометрия при III–IV степени облитерации. При I–II степени облитерации $V_{эндо}$ соответствовал нормативным или сниженным до уровня показателям гипоплазии эндометрия как в фазу секреции, так и в фазу пролиферации. Как видно из данных таблицы 3, $V_{эндо}$ при I–II степени облитерации полости матки достоверно не отличался от нормативных показателей в 1-ю фазу менструального цикла. Существенных эхографических различий в объеме эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия и I–II степенью облитерации также обнаружено не было. В данном случае заподозрить наличие облитерации полости матки на основании измененного $V_{эндо}$ мы могли только при проведении УЗИ в динамике.

Мы также оценили расширенные возможности 2D/3D-ГСГ, улучшающие диагностику за счет дополнительного акустического окна, упрощающего оценку базального контура. Получены дополнительные изменения в эндометрии: выпадение функционального слоя из пролиферации без явных признаков септ; данный признак был выявлен у 18/22 пациенток при отсутствии ВМС и при выявлении отсутствующего функционального слоя как в 1-й, так и во 2-й фазе цикла. У всех пациенток с «тонким эндометрием» данные гистероскопии подтвердили отсутствие ВМС.

В точках фиксации септ размерами 2–3 мм были выявлены плотные ВМС, толщина которых не пре-

вышала 1 мм и не приводила к изменению внутреннего контура полости. Данный признак имеет более детальную визуализацию во ФС. Прерывистый характер М-эхо повторял признак «песочных часов» благодаря накоплению контраста в ограниченных септами полостях и был представлен более наглядно при 3D-ГСГ (рис. 6).

Значимым достоинством 2D/3D-ГСГ является визуализация разнонаправленных септ. Затруднения контрастирования появляются лишь при локализации ВМС в нижней трети из-за невозможности установки катетера. К достоинствам ГСГ с использованием эндомата мы отнесли возможность дополнительной оценки технических опций, таких как автоматические изменения скорости и подачи контраста из-за облитерации.

У пациенток с ВМС в нижней трети и IV–V степенью автоматическая подача контраста невозможна или затруднена из-за обширной рубцовой деформации, препятствующей адекватной инсуффляции. При отсутствии возможности контрастирования (IV–V степень) основополагающими данными были признаки 3D-УЗИ.

У пациенток с I–II степенью облитерации отмечалось снижение скорости подачи контраста, а также снижение давления эндомата. У части пациенток инсуффляция полости матки носила неполный характер в виду имеющихся единичных грубых септ, что также не давало полного представления об измененной топографии полости матки.

Рассматривая вопрос об ультразвуковой интраоперационной навигации [22] при проведении внутриматочной хирургии, считаем целесообразным проведение трансректального сканирования. Интраоперационная гидрометра (частичная или все более прогрессирующая) обеспечивает получение

Рис. 5. а) 3D-УЗИ, режим Omni-view. Облитерация 3 степени; б) гистероскопия. Облитерация в проекции устья правой маточной трубы

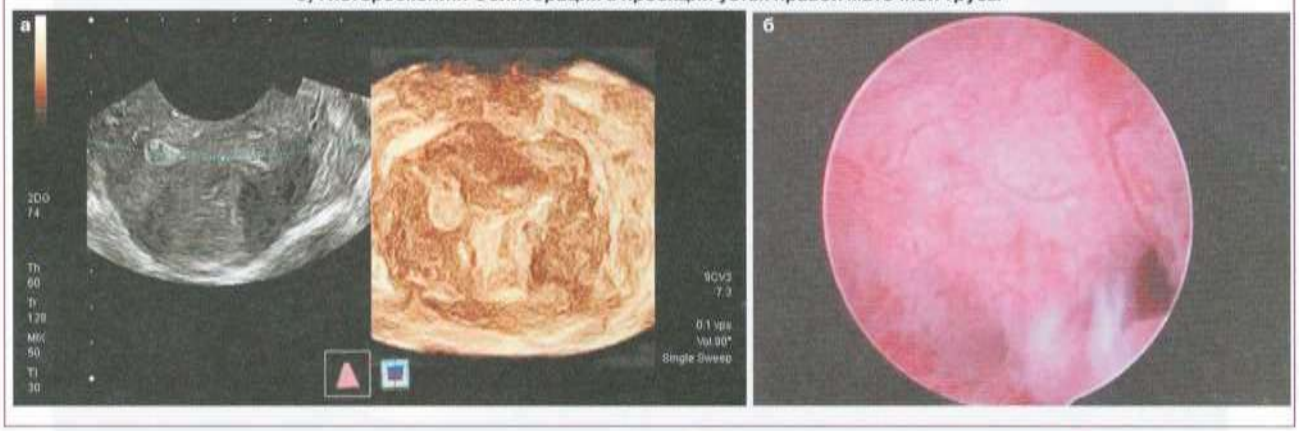
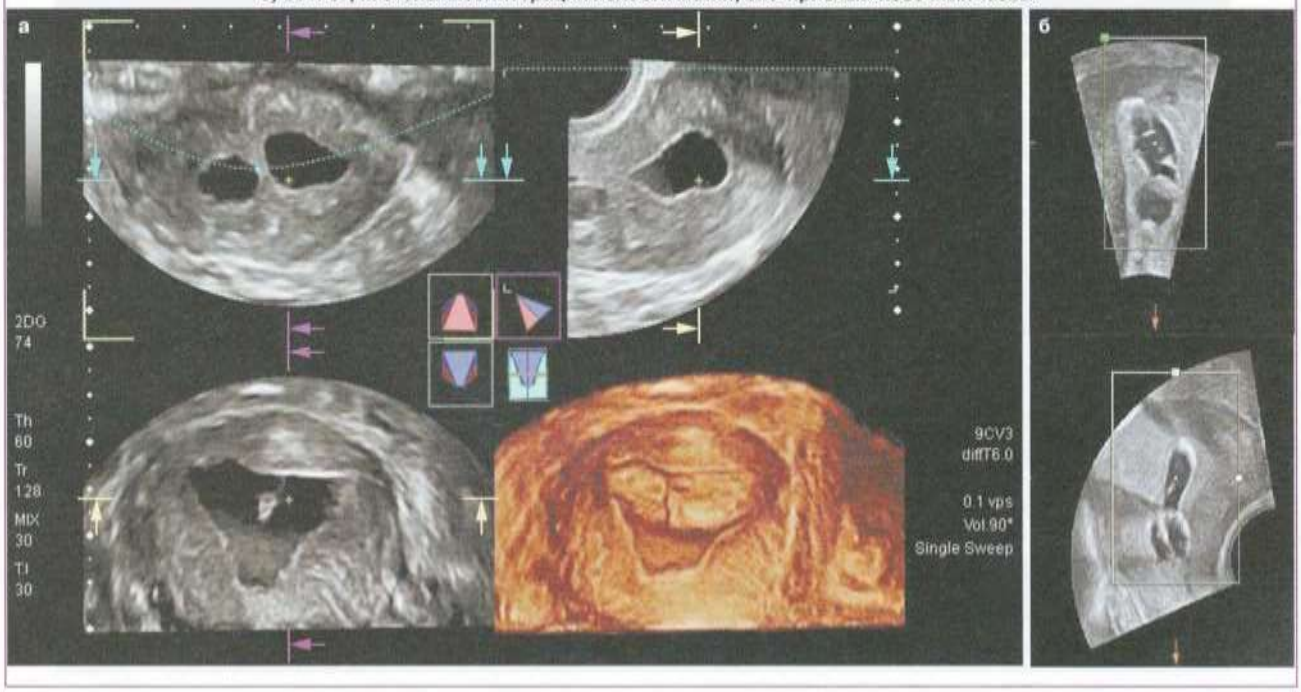


Рис. 6. а) 3D-ГСГ, I степень облитерации полости матки; б) 3D-ГСГ, III степень облитерации полости матки, эхо-признак «песочных часов»



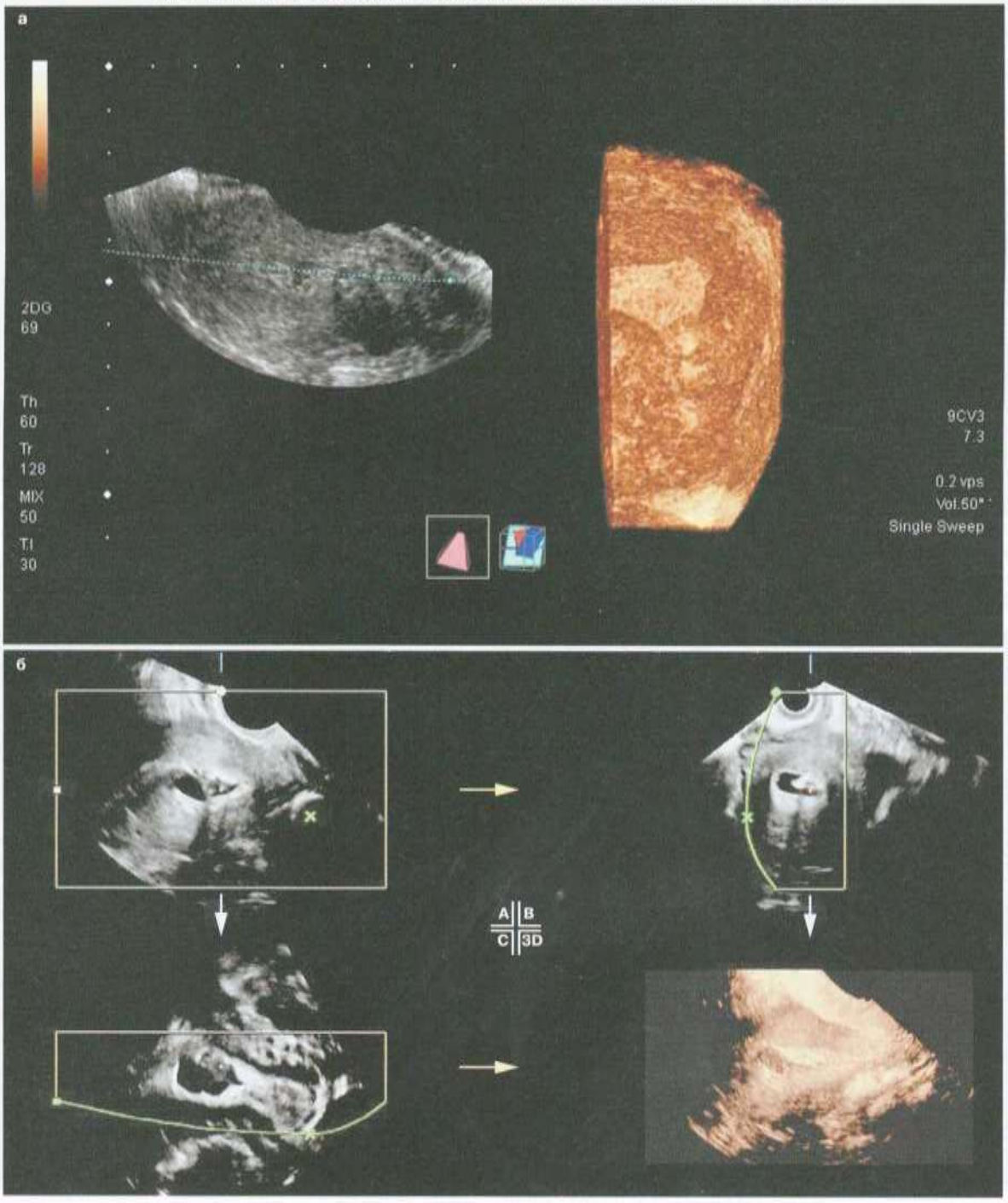
более полной информации об архитектонике полости матки с учетом использования опций 3D-УЗИ.

При сопоставлении возможностей визуального ряда гистероскопии [18, 23] и 3D-УЗИ мы получали наиболее полную информацию об архитектонике ВМС, особенно при облитерации III–IV степени по данным 3D-УЗИ. Виртуальная объемная модель визуализации полости матки при 3D-УЗИ, в отличие от туннельного видения полости при гистероскопии, позволила определить топографические ориентиры для выполнения безопасного хирургического восстановления нормальной топографии полости матки (рис. 7).

Заключение

ВМС у пациенток репродуктивного периода являются патологией, развитие которой в настоящее время зависит не только от инфекционного фактора, но и от возросшего количества ятрогенных вмешательств, связанных с внутриматочной хирургией: ручное отделение плаценты (7%), эмболиза-

Рис. 7. а) 3D-УЗИ, III–IV степень облитерации полости матки на предоперационном этапе; б) 3D-УЗИ, III–IV степень облитерации полости матки, интраоперационная гидрометра



ция маточных артерий по поводу послеродового кровотечения (4%), трансцервикальная резекция миоматозного узла (17%), внутриматочной перегородки (4%), внутриматочные вмешательства по поводу беременности и другие (68%). Проведение хирургического лечения с целью восстановления нормальной топографии полости матки и функции эндометрия требует высокой квалификации хирурга, а также сопряжено с высоким риском интраоперационных осложнений, особенно при облитерации III–V степени.

Полученные данные эхографических исследований на пред- и интраоперационных этапах, дополненные 3D-УЗИ и 3D-ГСГ, а также выявленные эхографические критерии ВМС дали наиболее ценную информацию о степени облитерации полости матки и архитектоники септ.

Внедрение трехмерной эхографии и интраоперационной навигации в диагностический алгоритм ВМС позволяет снизить хирургические риски интраоперационной реконструкции полости матки и оценить течение послеоперационного периода для своевременного предотвращения рецидивирования спаечного процесса.

На основании полученных данных считаем необходимым дополнить состав операционной бригады врачом ультразвуковой диагностики. Это позволит снизить риски перфорации и объем хирургической травмы у пациенток репродуктивного периода во время хирургического адгезиолизиса.

Литература/References

1. *Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г.* Внутриматочные синехии: век спустя. РМЖ. Мать и дитя. 2017; 12: 895-9. [Popov A.A., Manannikova T.N., Alieva A.S., Fedorov A.A., Bespalova A.G. Intrauterine synechiae: a century later. Russia Journal of Woman and Child Health. 2017; 12: 895-9. (in Russian)].
2. *Хириева П.М., Адамян Л.В., Мартынов С.А.* Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18(5): 32-6. [Khirieva P.M., Adamyan L.V., Martynov S.A. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine synechiae (literature review). Gynecology. 2016; 18(5): 32-6. (in Russian)].
3. *Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О.* Внутриматочные синехии: Особенности хирургического лечения и профилактики рецидивов. Медицинский совет. 2018; 7: 147-51. [Makarenko T.A., Nikiforova D.E., Ulyanova I.O. Intrauterine synechiae: Features of surgical treatment and prevention of recurrence. Medical Council. 2018; 7: 147-51. (in Russian)].
4. *Пульвер А.Ю., Пульвер Н.А., Полтавцева Р.А.* Реконструктивные подходы к лечению вторичного бесплодия. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 32-8. [Pulver A.Yu., Pulver N.A., Poltavtseva R.A. Reconstructive approaches to the treatment of secondary infertility. Obstetrics and Gynecology. 2021; 2: 32-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.32-38.
5. *Konci R., Caminsky N., Tulandi T., Dahan M.H.* Supplements to conventional treatment after hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions: A systematic review. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2020; 42(8): 984-1000. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2019.09.008.
6. *Bortoletto P., Keefe K.W., Unger E., Hariton E., Gargiulo A.R.* Incidence and risk factors for intrauterine adhesions following myomectomy. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(7, Suppl.): S112.
7. *Hooker A.B., de Leeuw R.A., Twisk J.W., Brölmann H.A., Huirne J.A.* Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. Hum. Reprod. 2021; 36(1): 70-81. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa289.
8. *Vancaillie T., Chan K., Liu J., Deans R., Howard E.* Asherman syndrome: Audit of a single-operator cohort of 423 cases. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2020; 60(4): 574-8. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.13182.
9. *Rasmussen C.K., Hansen E.S., Dueholm M.* Two- and three-dimensional ultrasonographic features related to histopathology of the uterine endometrial-myometrial junctional zone. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(2): 205-14. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13484.
10. *Grigore M., Popovici R., Himiniuc L.M., Scripcariu I.S., Toma B.F., Grigore A.M.* et al. The added value of three-dimensional ultrasonography in uterine pathology. Exp. Ther. Med. 2021; 22(5): 1261. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.10696.
11. *Ni J., Han B., Liang J., Wang F.* Three-dimensional 3D ultrasound combined with power Doppler for the differential diagnosis of endometrial lesions among infertile women. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 145(2): 212-8. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12787.
12. *Газсонова В.Е.* Ультразвуковая диагностика в гинекологии. 3D. Руководство. М.: МедПресс; 2003: 83-114. [Gazhonova V.E. Ultrasound diagnostics in gynecology. 3D. Guide. M.: MedPressInfo; 2003: 83-114. (in Russian)].
13. *Wamsteker K.* European Society for Hysteroscopy (ESH) Classification of IUA. 1995.
14. *Wamsteker K., De Block S.J.* Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. In: Sutton C., Diamon M., eds. Endoscopic surgery for gynecologists. New York: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 1995: 263-76.
15. *Демидов В.Н., Гус А.И.* Эхография органов малого таза у женщин. Вып. IV. Патология полости матки и эндометрия. ВМК: Практическое пособие. М.: БИНОМ; 2020: 48-68. [Demidov V.N., Gus A.I. Echography of the pelvic organs in women. Issue IV. Pathology of the uterine cavity and endometrium. VMK: practical guide. M.: BINOM Publishing House; 2020: 48-68. (in Russian)].
16. *Soares S.R., Barbosa dos Reis M.M.B., Carnargos A.F.* Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil. Steril. 2000; 73(2): 406-10. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00532-4.
17. *Kresowik J.D., Syrop C.H., Van Voorhis B.J., Ryan G.L.* Ultrasound is the optimal choice for guidance in difficult hysteroscopy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012; 39(6): 715-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.11072.
18. *Борцвадзе Ш.Н., Ажибладзе Т.А., Ишенко А.И.* Значение офисной гистероскопии в диагностике маточного фактора бесплодия и лечении таких больных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 12(5): 53-6. [Bortsvadze Sh.N., Azhibladze T.A., Ishenko A.I. The value of office hysteroscopy in the diagnosis of the uterine factor of infertility and the treatment of such patients. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2012; 5: 53-6. (in Russian)].
19. *Козаченко И.Ф., Аракелян А.С., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В.* Роль малоинвазивных внутриматочных вмешательств в повышении результативности программ ЭКО. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 97-104. [Kozachenko I.F., Arakelyan A.S., Smolnikova V.Yu., Adamyan L.V. The role of minimally invasive intrauterine interventions in improving the effectiveness of IVF programs. Obstetrics and gynecology. 2020; 9: 97-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.97-104.
20. *Roma D.A., Ubeda B., Ubeda A., Monzón M., Rotger R., Ramos R., Palacio A.* Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. AJR Am. J. Roentgenol. 2004; 183(5): 1405-9. https://dx.doi.org/10.2214/ajr.183.5.1831405.
21. *Есипова И.А., Каппушева Л.М., Бреусенко В.Г., Ляфишева Д.М., Овчинникова А.В., Демидов А.В.* Ультразвуковая оценка состояния стенки матки после гистерорезектоскопии подслизистых миоматозных узлов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(4): 5-21. [Esipova I.A., Kappusheva L.M., Breusenko V.G., Lyafisheva D.M., Ovchinnikova A.V., Demidov A.V. Ultrasound assessment of the uterine wall after hysteroscopic myomectomy of submucous uterine fibroids. Issues of gynecology, obstetrics

and perinatology. 2020; 19(4): 5-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-5-21.

22. *Свидинская Е.А., Борцвадзе Ш.Н.* Ультразвуковой мониторинг при хирургическом лечении внутриматочных синехий. Акушерство и гинекология. 2020; 4(Приложение): 187-8. [Svidinskaya E.A., Bortsvadze Sh.N. Ultrasound monitoring in the surgical treatment of intrauterine synechiae. Obstetrics and Gynecology. 2020; 4 (Suppl): 187-8. (in Russian)].

23. *Magos A.* Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. Reprod. Biomed. Online. 2002; 4(Suppl. 3): 46-51. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(12)60116-3.

Поступила 30.11.2021
Принята в печать 20.12.2021
Received 30.11.2021
Accepted 20.12.2021

Сведения об авторах:

Есипова Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916)345-17-88, esipova.ira@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-2130-5431, 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

Краснова Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916)687-46-73, krasnovairina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6765-4127, 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

Бреусенко Валентина Григорьевна, д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(985)-725-00-32, breusenkovg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6999-4654, 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

Аксенова Виктория Борисовна, к.м.н., РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916) 181-28-16, viktoriya-aksenova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8193-7887, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Тимофеева Елена Георгиевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(926)528-77-74, sonadormonroe@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3316-3976, 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

Автор, ответственный за переписку: Елена Георгиевна Тимофеева, sonadormonroe@gmail.com

Authors' information:

Irina A. Esipova, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia, +7(916)345-17-88, esipova.ira@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-2130-5431, 119415, Russia, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

Irina A. Krasnova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia, +7(916)687-46-73, krasnovairina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6765-4127, 119415, Russia, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

Valentina G. Breusenko, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia, +7(985)-725-00-32, breusenkovg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6999-4654, 119415, Russia, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

Viktoria B. Aksenova PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia, +7(916)181-28-16, viktoriya-aksenova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8193-7887, 117997, Russia, Moscow, Ostrovytianova str., 1.

Elena G. Timofeeva, Ph.D. student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia, +7(926)528-77-74, sonadormonroe@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3316-3976, 119415, Russia, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

Corresponding author: Elena G. Timofeeva, sonadormonroe@gmail.com

М.А. ЧЕКАЛОВА[1], В.С. КРЯЖЕВА[2]

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОЗОМ РАК ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ

[1]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, филиал № 1 Клиника женского здоровья, Москва, Россия

Цель: *Определить ультразвуковые критерии прогрессирования рака шейки и тела матки у пациенток после хирургического и комплексного лечения в процессе динамического наблюдения.*
Материалы и методы: *В исследование включены 102 пациентки с диагнозом рак шейки и тела матки, которым проведено хирургическое или комплексное лечение. Для выявления раннего прогрессирования данных заболеваний применялся ультразвуковой метод с включением как стандартных, так и современных технологий, таких как эластография и оценка коэффициента жесткости. Исследование проводили на ультразвуковых системах Hitachi Arietta V70, Toshiba Aplio 500.*
Результаты: *По данным проведенного исследования выделен комплекс ультразвуковых критериев, специфичных для локальных рецидивов рака шейки и тела матки после комплексного лечения, позволяющий заподозрить прогрессирование заболевания до клинических проявлений. Проведена дифференциальная диагностика с доброкачественными послеоперационными изменениями с указанием ультразвуковых признаков, специфичных для них. Также представлены ультразвуковые критерии неизмененной стенки культи влагалища после хирургического лечения. Данные признаки представлены как в стандартном серошкальном режиме, так и с применением современных ультразвуковых технологий – эластографии и коэффициента жесткости.*
Заключение: *Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в стандартном серошкальном режиме с включением эластографии и оценки коэффициента жесткости является надежным способом повышения качества доклинической диагностики рецидивов и метастазов рака шейки и тела матки после комплексного лечения, а также дифференциальной диагностики доброкачественных послеоперационных изменений.*

Ключевые слова: *ультразвуковая диагностика, локальный рецидив, рак шейки матки, рак тела матки, эластография, прогрессирование, метастазы, коэффициент жесткости, послеоперационные изменения, онкология.*

Вклад авторов: Чекалова М.А. – разработка дизайна исследования; Кряжева В.С. – написание текста рукописи, обзор публикаций по данной тематике.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Чекалова М.А., Кряжева В.С. Ультразвуковой мониторинг эффективности хирургического лечения пациенток с диагнозом рак шейки и тела матки. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 107-112
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.107-112

M.A. CHEKALOVA[1], V.S. KRYAZHEVA[2]

ULTRASOUND MONITORING OF THE SURGICAL TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH CERVICAL AND UTERINE CANCERS

[1]Federal Scientific and Clinical Center for Special Types of Medical Care and Medical Technologies, the Federal Medical-Biological Agency (FMBA) of Russia, Moscow, Russia
[2]A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Department of Health, branch No. 1, Women's Health Clinic, Moscow, Russia

Aim: *The aim of the study was to determine ultrasound criteria for progression of cervical cancer and uterine cancer in patients after surgical and complex treatment with dynamic observation.*
Materials and methods: *The study included 10 patients with diagnosis of cervical and uterine cancers. The patients underwent surgical and complex treatment. Standard and advanced ultrasound technologies were used to identify early progression of these diseases. Elastography for stiffness assessment was performed using ultrasound diagnostic systems Hitachi Arietta V70, Toshiba Aplio 500.*

Results: *Based on the obtained results, a number of ultrasound-derived criteria for recurrences of cervical and uterine cancers as focal lesions after complex treatment were found. They allowed to detect suspected disease progression up to clinical manifestations. Differential diagnostics showed benign postoperative changes, and ultrasound examination showed their specific sighs. Additionally, ultrasound criteria were defined for the unchanged vaginal stump after surgical treatment. The signs were presented both in standard gray-scale mode and using advanced ultrasound technologies – elastography and stiffness measurements.*

Conclusion: *Multiparametric ultrasound examination with standard grayscale imaging mode including elastography and stiffness assessment is a reliable way to improve the quality of preclinical diagnosis of recurrences and metastases of cervical and uterine cancers after complex treatment, as well as differential diagnosis of benign postoperative changes.*

Keywords: *ultrasound diagnosis, recurrence of focal lesions, cervical cancer, uterine cancer, elastography, stiffness coefficient, postoperative changes, oncology.*

Authors' contributions: Chekalova M.A. – the design of the study; Kryazheva V.S. – writing the manuscript, review of publications on the topic of the study.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interests.
Funding: The study was carried out without any sponsorship.
Patients' Consent for Publication: The patients have signed informed consent for 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: Chekalova M.A., Kryazheva V.S. Ultrasound monitoring of the surgical treatment effectiveness in patients with cervical and uterine cancers. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 107-112 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.107-112

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкогинекологической патологии и 5-е ранговое место в структуре злокачественных образований среди женского населения [1].

Рак тела матки (РТМ) находится на 6-м месте среди злокачественных новообразований женского населения в мире, и его доля составляет 4,8% [1].

В связи с неуклонным ростом данных заболеваний важнейшей задачей современной онкогинекологии является повышение качества доклинической диагностики прогрессирования и рецидивирования РШМ и РТМ.

По данным Нечушкиной В.М., частота рецидивирования РТМ при I стадии заболевания составляет 15,9%, а при II стадии – 30,1% [2].

Доклиническая диагностика рецидивов и метастазов РШМ и РТМ после оперативного лечения крайне важна для повышения выживаемости пациенток, а также для улучшения качества их жизни [3, 4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из распространенных методов диагностики онкогинекологической патологии благодаря неинвазивности, доступности и многократности применения.

Благодаря применению комплексного УЗИ у пациенток с заболеванием шейки и тела матки становится возможным визуально оценить эхографическую структуру, форму, контуры шейки и тела матки, определить размер и объем; при наличии местнораспространенного процесса оценить степень вовлеченности в опухолевый процесс близлежащих структур, а также степень васкуляризации и жесткость тканей в зоне интереса.

Постоянно в арсенале ультразвуковых технологий появляются новые методики, позволяющие расширить и повысить качество визуализации. К одной из таких методик относится эластография (ЭГ), позволяющая оценить жесткость тканей путем «ультразвуковой пальпации» в режиме реального времени неинвазивным способом.

Цель исследования: определить ультразвуковые критерии прогрессирования РШМ и РТМ у пациенток после хирургического и комплексного лечения в процессе динамического наблюдения.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 102 пациентки, находящиеся под контрольным наблюдением в течение 5 лет после оперативного лечения. РШМ диагностирован в 56 (54,9%) случаях, РТМ – в 46 (44,1%).

Средний возраст пациенток с диагнозом РШМ составил 48,9±4,5 года, с диагнозом РТМ – 57,8±3,2 года.

Учитывая выбор проведенного лечения, у пациенток с РШМ, включенных в исследование, в большинстве наблюдений – 56 (54,9%) – выставлена стадия T1b1 (IB1), с диагнозом РТМ – 46 (45,1%) – T1b (IB) стадия.

Преобладающему числу больных – 48 (47,1%) проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и региональной лимфодиссекции, комбинированное лечение получили 40 (38,9%) пациенток и комплексное – 14 (13,7%) пациенток.

В процессе динамического мониторинга у 61 (59,8%) пациентки выявлено прогрессирование заболевания. В 41 (30,2%) наблюдении достигнута ремиссия в течение периода наблюдения (более 6 месяцев).

Минимальный срок рецидивирования РШМ и РТМ составил 6 месяцев (n=9 (15,2%)), максимальный период – 6 лет и более (n=4 (6,8%)) после лечения. В среднем у половины наблюдаемых нами пациенток прогрессирование заболевания выявлено в первые 3 года от окончания лечения.

По данным литературы, рецидивы и метастазы РШМ подразделяют на локальные (тазовые), локорегионарные с наличием опухолевого поражения в

малом тазу и в зонах регионарного метастазирования, к которым относятся забрюшинные лимфатические узлы, расположенные вдоль общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов [4, 5].

В нашем исследовании в большинстве случаев (38 больных, 62,3%) диагностированы локальные рецидивы РШМ и РТМ, у 12 (19,6%) из этих пациенток вместе с локальной опухолью выявлены метастатически пораженные лимфатические узлы вдоль подвздошных (общих, наружных, внутренних) и поясничных (парааортальных и паракавальных) сосудов.

В 21 (34,4%) наблюдении диагностированы только метастазы в забрюшинных лимфатических узлах. В 18 (29,5%) случаях выявлены отдаленные метастазы (печень, шейно-надключичные лимфатические узлы).

Все выявленные нами рецидивы были цитологически и морфологически подтверждены.

В 9 (27,3%) случаях проведена пункционная биопсия региональных метастазов под ультразвуковым наведением с последующей верификацией. В 22 (66,7%) случаях данные УЗИ подтверждены другими методами визуализации (магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография).

УЗИ проводили на аппаратах экспертного класса (Hitachi Arietta V70, Toshiba Aplio 500) с высоким качеством визуализации, с применением цветового допплеровского картирования (ЦДК), ЭГ и оценки коэффициента жесткости.

Нами определены следующие зоны исследования с целью оценки эффективности проведенного лечения.

1. Забрюшинное пространство, включающее почки с оценкой чашечно-лоханочной системы и мочеточников и забрюшинные лимфатические узлы, расположенные вдоль брюшного отдела аорты, нижней полой вены и по ходу группы подвздошных сосудов.

2. Область малого таза (стенки влагалища, прикультевая область и прилежащая клетчатка).

Пациентки проходили обследование согласно установленным временным интервалам: до начала лечения, через 1 месяц, через 3–6 месяцев после лечения, через 1, 1,5 и далее каждый год после окончания лечения.

Оценка ЭГ проведена по классификации, состоящей из 5 эластограмм, адаптированной для гинекологической патологии (табл. 1) [6]. В соответствии с данными классификации жесткие структуры, соответствующие опухоли, картируются 5-м эластотипом (синим цветом).

В дополнение к графическому изображению нами проанализирован коэффициент жесткости, позволяющий получить цифровое значение плотности ткани, что также является важным дополнением в дифференциальной диагностике визуализируемых объемных образований. Для произведения расчета коэффициента жесткости на рабочей сенсорной панели ультразвукового аппарата выбирается соответствующая опция. Вручную устанавливают зону А в патологическом очаге с максимальным ее охватом или нормальной ткани, затем, желательно на том же уровне, устанавливают зону «В» в референтной ткани. Полученный результат диагностический прибор рассчитывает автоматически. Важно отметить, что при применении эластометрии необходимо получить воспроизводимость результата.

Таблица 1. Классификация эластограмм

Тип	Эластограмма (цвет)	Характеристика
1		Трехцветная эластограмма характерна для жидкостных структур с серозным и геморрагическим содержимым (кисты)
2		Однородное зеленое картирование характерно для доброкачественных образований, имевших ту же способность деформации, что и неизмененные окружающие ткани
3		Третий тип эластограммы представлен сложной мозаичной картиной с множественными участками различной плотности. Формировался в результате сложного строения образования
4		К четвертому типу эластограммы относятся плотные структуры (синего цвета) с единичными эластичными включениями зеленого цвета
5		К пятому типу эластограммы относятся стабильно плотные структуры, картирующиеся устойчивым синим цветом.

Результаты и обсуждение

В ходе нашего исследования выявлено, что для РШМ характерны локальные и локорегионарные рецидивы, в то время как для РТМ специфичны регионарные метастазы. Отдаленные метастазы диагностировались с одинаковой частотой при РШМ и РТМ (табл. 2).

При этом локальные рецидивы РШМ и РТМ после хирургического и/или комплексного лечения имеют схожие ультразвуковые признаки; следовательно, главной задачей диагноста является идентификация наличия опухолевого процесса или подозрения на него.

При визуализации изменений, указывающих на наличие локальных рецидивов, характерна неравномерно утолщенная стенка культи влагалища более 5,1 мм. Определяемое объемное образование имеет солидную, гипоэхогенную структуру (рис. 1).

Для сравнения – средняя толщина неизмененной стенки культи влагалища при трансвагинальном исследовании с опорожненным мочевым пузырем составляет 4,1±0,85 мм и имеет четкие ровные контуры.

По результатам исследования, чаще всего локальные рецидивы РШМ и РТМ после хирургического лечения локализуются в куполе культи влагалища – 30 (78,9%). В серошкальном режиме контуры образования в большинстве наблюдений – 31 (81,6%) неровные, нечеткие, в 4 (10,5%) наблюдениях – бугристые и в 3 (7,8%) случаях – лучистые.

При оценке степени васкуляризации в режиме ЦДК наличие диффузной или периферической гиперваскуляризации в области культи влагалища и/или в объемном образовании в прикультевой области во всех наблюдениях (100%) указывало на наличие злокачественных изменений в малом тазу.

При этом в неизмененной стенке культи влагалища в большинстве наблюдений – 30 (73,2%) – регистрировались единичные сосудистые локусы с сохраненным анатомическим ходом сосудов, что соответствовало нормальной ультразвуковой картине.

Следующим этапом в процессе мониторинга эффективности проведенного хирургического лечения была оценка в режиме ЭГ с получением эластограмм в соответствии с приведенной выше классификацией. Выявленные нами локальные рецидивы РШМ и РТМ в большинстве наблюдений – 29 (76,3%) – картировались синим цветом (5-й тип эластограммы), это указывало на наличие патологического образования высокой плотности, что специфично для злокачественных процессов (рис. 2).

У пациенток, находящихся в ремиссии, в 22 (73,3%) случаях неизмененная в серошкальном режиме культя влагалища окрашивалась зеленым цветом, что соответствует 2-му типу эластограммы в соответствии с классификацией.

Оценка коэффициента жесткости в локальных рецидивах РШМ и РТМ проведена в 29 (52,1%) наблюдениях. При этом отмечено выраженное отличие числовых значений, полученных при сравнении коэффициента жесткости в опухоли и рядом расположенных тканях. Так, для опухолевой ткани характерны цифровые значения от 4,0 до 5,1 (4,7±0,37), что соответствует высокой жесткости опухоли и подтверждалось синим картированием в режиме ЭГ (5 эластотип).

Послеоперационные изменения, такие как кисты с прозрачным и густым содержимым, грануляции, которые увеличили толщину стенки культи влагалища и были подозрительны в плане злокачественного процесса, всегда имели ровные, четкие контуры, правильную форму. В режиме ЦДК васкуляризация не определялась, а в режиме ЭГ всегда был отмечен 2-й эластотип (рис. 3). Все вышеперечисленные ультразвуковые признаки указывали на то, что объемное образование имело доброкачественную природу, что было подтверждено цитологическим исследованием. Наглядно все вышеописанные признаки, характерные для локальных рецидивов и послеоперационных изменений после хирургического (комплексного) лечения, представлены в таблице 3.

В процессе визуализации забрюшинного пространства выявленные нами лимфатические узлы, подозрительные в плане метастатического поражения, имели специфичные признаки: приобретали округлую форму, отсутствовало деление на корковый и мозговой слои, эхо-струкутра была преимущественно гипоэхогенной. Нами были выявлены как единичные патологически измененные узлы, так и цепочки, сливающиеся в конгломераты, расположенные вдоль сосудистых пучков забрюшинного пространства.

Рис. 1. Утолщение стенки культи влагалища более 5 мм при трансвагинальном исследовании

Рис. 2. Локальный рецидив РШМ в режиме ЭГ при трансвагинальном исследовании (5 эластотип в опухоли)

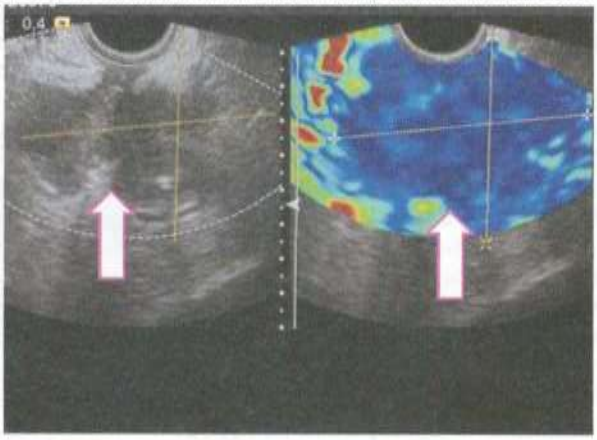


Таблица 2. Локализация рецидивов и метастазов РШМ/РТМ

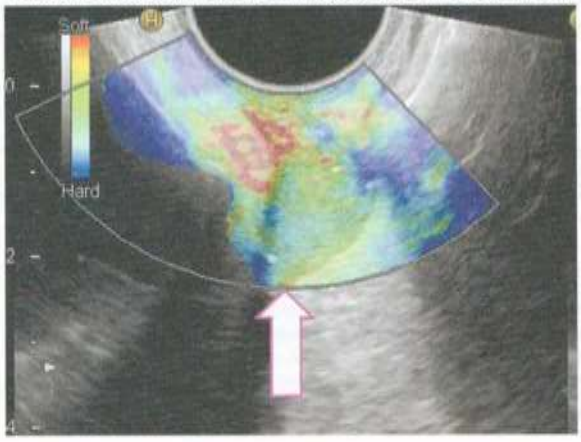
Локализация рецидивов, метастазов	РШМ		РТМ	
	абс.	%	абс.	%
Локальные рецидивы	16	26,2	10	16,3
Локорегионарные рецидивы	7	11,5	5	8,1
Регионарные метастазы	6	9,8	17	27,6
Всего	29	47,5	32	52,5

Таблица 3. Ультразвуковые признаки, специфичные для рецидивов и послеоперационных изменений

Ультразвуковые признаки	Локальные рецидивы РШМ и РТМ	Послеоперационные изменения в культе влагалища
Неравномерно утолщенная стенка культи влагалища более 4,9 мм	+	+
Наличие объемного образования в куполе культи	+	+
Гипоэхогенная солидная структура	+	–
Гиперэхогенная структура	–	+
Ровные четкие контуры	-	+
Неровные бугристые контуры	+	–
Гиперваскуляризация	+	–
Повышение МСС/ПИ	+	–
II эластотип	–	+
V эластотип	+	–
Коэффициент жесткости более 1,3	+	–

МСС – максимальная систолическая скорость, ПИ – пульсационный индекс.

Рис. 3. Доброкачественные послеоперационные изменения в виде кисты с густым содержимым в культе влагалища при трансвагинальном исследовании (2 эластотип в режиме ЭГ)



Измененные лимфатические узлы чаще всего располагались на уровне I поясничного позвонка (LI) слева от брюшного отдела аорты и/или в аортокавальном промежутке. Их размеры могли варьировать от 0,9 см до 7,6 см.

Наиболее часто метастатически измененные тазовые лимфатические узлы визуализируются в области бифуркации общих подвздошных сосудов и кзади от наружных подвздошных сосудов.

Использование регистрации кровотока в режиме цветовой ангиографии в забрюшинных лимфатических узлах не дало дополнительной информации. Вероятно, из-за глубины их расположения, скудной васкуляризации кровоток в них не регистрировали. Применение ЭГ также не дополнило результаты серошкального исследования, что, вероятно, также связано с глубиной расположения описанных лимфатических узлов. Ультразвуковые данные были подтверждены гистологическим исследованием метастазов.

При осмотре чашечно-лоханочной системы почек в случае выраженного опухолевого процесса в малом тазу с распространением на прилежащую клетчатку определялось расширение как мочеточников, так и лоханок почек в зависимости от стороны поражения. Данная ультразвуковая картина выявлена нами у 10 (9,8%) пациенток.

Заключение

Таким образом, в ходе нашего исследования выявлены специфичные ультразвуковые признаки как в серошкальном режиме, так и с использованием современных ультразвуковых методик, характерные для локальных рецидивов РШМ и РТМ у пациенток после хирургического и/или комплексного лечения. Данные признаки позволяют как минимум заподозрить и направить на дальнейшее обследова-

ние или выявить прогрессирование заболевания до клинических проявлений, что, безусловно, повышает выживаемость данной категории больных.

Помимо вышеописанных признаков, нами приведена дифференциальная диагностика с послеоперационными изменениями, а также нормальная ультразвуковая картина неизмененной стенки культи влагалища, что помогает специалистам снизить уровень ложноположительных результатов.

1. Локальные рецидивы РШМ и РТМ утолщают культю влагалища более 5 мм, при этом имеется образование гипоэхогенной солидной структуры с неровными контурами, неправильной формы, при ЦДК с гиперваскуляризацией.

2. В режиме ЭГ для рецидивов характерен 5-q эластотип, высокие значения коэффициента жесткости в диапазоне 3,5–5,6.

3. Для послеоперационных изменений типичны наличие гиперэхогенных включений (грануляций) в утолщенной культе влагалища либо объемного изо- или анэхогенного образования в прикультевой области (кисты с прозрачным и густым содержимым), при ЦДК описанные изменения аваскулярны. В режиме ЭГ специфичен 2-q эластотип, коэффициент жесткости – 0,9–1,2.

4. Неизмененная стенка влагалища не превышает толщину 4,6 мм, могут регистрироваться единичные сосуды в режиме ЦДК, 2-q эластотип, коэффициент жесткости – 0,9–1,2.

5. Для регионарных метастазов характерны округлая форма, гипоэхогенная структура, нарушение дифференцировки на анатомические слои (корковый и мозговой). При визуализации данных изменений рекомендовано назначить дополнительный уточняющий метод визуализации (магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием).

Следовательно, комплексный динамический ультразвуковой мониторинг каждые 3 месяца в течение 2 лет после хирургического лечения в стандартном серошкальном режиме, а также с включением методик ЦДК, ЭГ и эластометрии является надежным способом повышения качества доклинической диагностики локальных рецидивов и регионарных метастазов РШМ и РТМ.

Литература/References

1. *Аксель Е.М.* Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 8-9. [Axel E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Oncogynecology. 2015; 1: 8-9. (in Russian)].
2. *Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В.* Хирургическое лечение рака тела матки. Злокачественные опухоли. 2014; 3: 72-80. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Surgical treatment of uterine body cancer. Journal of Malignant Tumors. 2014; 3: 72-80. (in Russian)].
3. *Manfredi R., Baltieri S., Tognolini A., Graziani R., Smaniotto D., Cellini N., Bonomo L.* Reccurrent uterine cancer after surgery: magnetic resonance imaging patterns and their changes after concomitant chemoradiation. Radiol. Med. 2008; 113(8): 1143-56. https://dx.doi.org/10.1007/s11547-008-0312-3.
4. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.*, ред. Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Chissov V.I., Davydov M.I. Oncology. National Guidance. M.: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)].
5. *Kiss M.Z., Hobson M.A., Varghese T., Harter J., Kliewer M.A., Hartenbach E.M., Zagzebski J.A.* Frequency-dependent complex modulus of the uterus: preliminary results. Phys. Med. Biol. 2006; 51(15): 3683-95. https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/15/006.
6. *Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А., Титов Д.С.* Сонозластография в диагностике рака эндометрия. Акушерство и гинекология. 2014; 1: 54-8. [Gazhonova V.E., Belozerova I.S., Vorontsova N.A., Titov D.S. Sonoelastography in the diagnosis of endometrial cancer. Obstetrics and Gynecology. 2014; 1: 54-8. (in Russian)].

Поступила 08.09.2021
Принята в печать 11.11.2021
Received 08.09.2021
Accepted 11.11.2021

Сведения об авторах:
Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, +7(903)199-50-96, ch2me@yandex.ru, 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
Кряжева Варвара Сергеевна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, филиал №1 Клиника женского здоровья, +7(916)468-71-87, salvaje2005@yandex.ru, 109240, Россия, Москва, ул. Гончарная, д. 23.

Authors' information:
Marina A. Chekalova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Radiology and Ultrasound Diagnostics, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, +7(903)199-50-96, ch2me@yandex.ru, 115682, Russia, Moscow, Orekhov Boulevard, 28.
Varvara S. Kryazheva, PhD, doctor of ultrasound diagnostics, Loginov MCSC of Moscow Department of Health, branch No. 1, Women's Health Clinic, +7(916)468-71-87, salvaje2005@yandex.ru, 109240, Russia, Moscow, Goncharnaya str., 23.

ОБМЕН ОПЫТОМ

О.Е. БРЫЗГАЛОВА[1,2], О.В. АРМАШЕВСКАЯ[1]

ОНЛАЙН-РЕСУРС КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

[1] ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия
[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, женская консультация №12, Москва, Россия

Цель: *Изучить данные о развитии онлайн-ресурсов в здравоохранении при оказании акушерско-гинекологической помощи в медицинских организациях г. Москвы. Представить возможности разработанного онлайн-ресурса как инструмента профилактических мероприятий при оказании медицинской помощи женщинам в период пандемии COVID-19.*

Материалы и методы: *Проведен анализ источников литературы, посвященных развитию онлайн ресурсов медицинских организаций г. Москвы, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь. Разработан онлайн-ресурс, представляющий возможность проводить прямые эфиры с участием специалистов женских консультаций ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ.*

Результаты: *Развитие онлайн-ресурсов в здравоохранении направлено на формирование конкурентного имиджа медицинской организации, и в меньшей степени – на информационную работу с населением; поэтому создание высокопрофессиональных интернет-ресурсов актуально, особенно во время пандемии COVID-19. Исследование показало недостаточное количество информации на существующих онлайн-ресурсах в социальной сети Instagram и времени при посещении врача для профилактической работы в учреждениях здравоохранения, оказывающих первичную специализированную медицинскую помощь. Статистика посещений созданного ресурса «Академия репродуктивного здоровья» свидетельствует о потребности пациентов в качественной информации и повышении ее доступности по вопросам репродуктивного здоровья. Онлайн-коммуникация для врачей способствует расширению профессиональных компетенций, что позволяет оказывать доступную и качественную медицинскую помощь женщинам, а медицинская организация, таким образом, инструмент для проведения профилактических мероприятий.*

Заключение: *Пандемия COVID-19, недостаточное количество информации на существующих онлайн-ресурсах и времени для профилактической работы в учреждениях здравоохранения, оказывающих специализированную медицинскую помощь, требуют разработки онлайн-ресурсов, содержащих информацию по вопросам акушерства и гинекологии, способствует развитию информационной грамотности пациента, предоставляет возможность онлайн-коммуникации с врачом, что позволит повысить доступность и качество оказания акушерско-гинекологической помощи.*

Ключевые слова: *информатизация здравоохранения, информирование пациентов, цифровое здравоохранение, информационная грамотность пациентов, информационный онлайн-ресурс, онлайн-коммуникация, профилактические мероприятия, COVID-19.*

Вклад авторов: Брызгалова О.Е., Армашевская О.В. – концепция и дизайн исследования; Брызгалова О.Е. – сбор и обработка материала, написание текста; Армашевская О.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование осуществляется в рамках Госзадания плановой НИР «Научное обоснование подходов к развитию кадрового потенциала в здравоохранении».
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Брызгалова О.Е., Армашевская О.В. Онлайн-ресурс как инструмент профилактических мероприятий при оказании медицинской помощи женщинам в период пандемии COVID-19. Акушерство и гинекологии. 2022; 1: 113-121
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.113-121

O.E. BRYZGALOVA[1,2], O.V. ARMASHEVSKAYA[1]

ONLINE RESOURCE AS A TOOL FOR PREVENTIVE MEASURES TO PROVIDE MEDICAL CARE FOR WOMEN DURING COVID-19 PANDEMIC

[1]Central Research Institute of Health Organization and Informatization, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Women's Health Clinic No. 12, S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective: *To study data on the development of online health resources to provide obstetric and gynecological care in Moscow healthcare facilities. To present the possibilities of the developed online resource as a tool for preventive measures to provide medical care for women during the COVID-19 pandemic.*
Materials and methods: *The investigators analyzed online health resources to develop the online resources of Moscow healthcare facilities providing obstetric and gynecological care. They developed an online resource that provided an opportunity to be on air with the participation of specialists from the women's health clinics of the S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.*
Results: *The development of online health resources is aimed at creating the healthcare facility's competitive image and, to a lesser extent, at doing information work with the population; therefore, the creation of highly professional Internet resources is relevant, especially during the COVID-19 pandemic. The study showed an insufficient amount of information about the existing online resources in the social network Instagram and the time when the patient visited his/her physician for preventive work in the healthcare facilities providing primary specialized medical care. The statistics of visits to the created resource "Academy of Reproductive Health" suggests that the patients need to have high-quality information and there is an increase in its availability on the issues of reproductive health. Online communication for physicians contributes to the expansion of professional competencies, which contributes to the provision of affordable and high-quality medical care to women, and the healthcare facility is a tool to implement preventive measures.*
Conclusion: *The COVID-19 pandemic, insufficient information on the existing online resources, and the time for preventive work in healthcare facilities providing specialized medical care, require the development of online resources containing information on obstetrics and gynecology, contributes to the development of patient information literacy, provides an opportunity for online communication with a physician, which will be able to improve the availability and quality of obstetric and gynecological care.*

Keywords: *healthcare informatization; informing the patients; digital healthcare; patients' information literacy; online information resource; online communication, preventive measures, COVID-19.*

Authors' contributions: Bryzgalova O.E., Armashevskaya O.V. – concept and design of the investigation; Bryzgalova O.E. – material collection and processing, writing the text; Armashevskaya O.V. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no potential conflicts of interest.
Funding: Funding is provided within the governmental assignment of planned R&D "Scientific rationale for approaches to developing human resources in healthcare".
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: Bryzgalova O.E., Armashevskaya O.V. Online resource as a tool for preventive measures to provide medical care for women during COVID-19 pandemic. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 113-121 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.113-121

Мировой опыт разработки и применения информационных технологий свидетельствует о неограниченном потенциале этой отрасли в решении медико-социальных проблем общества [1, 2]. Согласно директиве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) A58/21 «Электронное здравоохранение (eHealth)»: «Сегодня электронное здравоохранение открывает уникальную возможность для развития общественного здравоохранения. Укрепление здравоохранения с помощью системы электронного здравоохранения может способствовать осуществлению основных прав человека в результате повышения уровня справедливости, солидарности, качества жизни и качества медико-санитарной помощи» [3]. Прогресс в области информационных технологий внес значительные изменения в деятельность медицинских организаций, охватив практически все стороны оказания медицинской помощи, включая управление ресурсами, лечебный процесс, развитие новых способов коммуникации в онлайн-пространстве. Информационные технологии позволяют организовать прием в режиме реального времени, даже если врача и пациента разделяют большие расстояния. Цифровые технологии – это «инструмент», который призван значительно повысить эффективность организации и оказания медицинской помощи на всех уровнях системы здравоохранения, а также обеспечить вклад в решение задач по повышению доступности, качества, преемственности медицинской помощи, удовлетворенности пациентов ее организацией. Реализация онлайн-сервисов для граждан создается не только для их удобства взаимодействия с системой здравоохранения, получения государственных услуг, а

также для возможности их вовлечения в заботу о собственном здоровье [4–6].

Рекомендации ВОЗ: снижение физического контакта между пациентами и медицинскими работниками в период распространения новой коронавирусной инфекции способствует уменьшению распространения COVID-19 [7, 8]. Ограничение контактов, самоизоляция, социальное дистанцирование повышают значимость электронного здравоохранения и потребность в нем [9].

Пандемия COVID-19 способствует изменению психики человека: страх за свое здоровье и близких, дистанционная работа с отсутствием привычной коммуникации, ухудшение финансового положения и банкротство некоторых компаний, долговременное воздействие пандемии приводят к развитию стресса, соматической, психической патологии и проявляются в виде астении, тревожности, бессонницы и раздражительности. В период пандемии COVID-19 многие люди стали менять свое отношение к профилактике заболеваний и к заботе о здоровье, как своем, так и семьи в целом [10, 11]. Все это относится и к беременным женщинам, а вирусное инфицирование матери также увеличивает риск возникновения различных расстройств, в том числе неврологических, что оказывает неблагоприятное воздействие на течение беременности [12].

К одному из факторов, влияющих на течение беременности и ее исходы во время пандемии, относится потенциальная вероятность заражения SARS-CoV-2 во время визитов к врачам [13, 14]. Заболеваемость беременных женщин COVID-19 находится на общепопуляционном уровне, и необходимость выполнения рекомендаций, касающихся социальной изоляции и карантина, так же актуальна [15, 16].

Количество пользователей социальных сетей в России, по прогнозам экспертов, постоянно увеличивается, практически каждый второй россиянин уже имеет свой аккаунт в социальных сетях [17]. По данным, представленным Marketing University by Mail.group, в 2020 г. лидерами по использованию среди социальных сетей стали Instagram, Likee и ВКонтакте. Россия находится на пятом месте по использованию социальной сети Instagram после США, Индии, Бразилии, Индонезии. В России 59% пользователей Instagram – женщины, которые проводят в этой социальной сети в среднем 24 минуты в день [18].

Интернет становится важным и все более популярным средством получения информации по медицинским вопросам, причем женщины, в частности беременные, склонны к поиску в сети информации по течению беременности [19]. Социальный контекст, в котором происходят положительные и отрицательные переживания беременности, выходит далеко за рамки личных взаимодействий. Интернет-ресурсы включают в себя множество форм цифровых технологий, которые позволяют распространять информацию, включая информационные веб-сайты и приложения на смартфоне. Крупным компонентом цифровых ресурсов являются социальные сети, которые относятся к интернет-каналам массовой коммуникации, позволяющим взаимодействовать между пользователями, причем контент в основном генерируется самими участниками [20]. Обсуждение и поиск информации в социальных сетях укрепляют уверенность будущей мамы при возникновении проблем. Общение онлайн позволяет беременным нормализовать сложившуюся ситуацию, способствуя улучшению эмоционального состояния и получению психологической и социальной поддержки [21]. Также выявлена связь вовлечения беременных в социальные сети с возрастом женщины: только 1,8% женщин от 18 до 34 лет не используют никакие формы цифровых технологий, по сравнению с 7,8% в возрасте от 35 до 49 лет, что подчеркивает важность цифровых медиа-источников наряду с другими традиционными очными программами при разработке источников информации и оказании медицинской помощи молодым беременным женщинам; выявлена взаимосвязь между использованием цифровых медиа во время беременности, психологическим благополучием матери и привязанностью матери к плоду [18, 22].

Исследования свидетельствуют о том, что информация в сети может быть достаточно противоречивой, причем риски негативных последствий от недостоверных данных в Интернете крайне высоки. Так, псевдомедицинские блоги с различными советами и красочными иллюстрациями по медицинским вопросам вызывают доверие у читателей; при этом часто у пациентов снижается критическое мышление, их не интересует квалификация «доктора», и, таким образом, читатель получает заведомо недостоверную информацию. В связи с этим возникает настоятельная необходимость создания высокопрофессиональных и качественных интернет-ресурсов о здоровье беременных, основанных на современных клинических рекомендациях [19, 23].

В настоящее время пациенты получают информацию по медицинским вопросам не только в поисковых системах, но и у врачей-блогеров, которые активно ведут страницы в социальных сетях Instagram, Facebook и имеют большое количество подписчиков [24]. Российские врачи и медицинские организации все активнее осваивают сферу блогерства; социальные сети – инструмент, который врачи могут использовать для профилактики болезней и популяризации здорового образа жизни [25, 26]. Многие медицинские специалисты уже пришли к пониманию, что изучение такого формата коммуникации с населением, как медицинский блогинг, – необходимость современного мира [27].

В последние годы, главным образом благодаря интернету, растут правовая грамотность и общая осведомленность пациента о своей болезни, что иногда при обращении к врачу заставляет рассматривать его как исполнителя тех рекомендаций, которые представлены в интернете, а у врачей все чаще возникает необходимость убеждать пациентов в целесообразности назначенного лечения и формировать у них комплаентность [28–30]. Несмотря на такие изменения, произошедшие в системе «врач–

пациент», связанные с этикой и сохранением врачебной тайны, ведение профессиональных страниц в социальных сетях способствует улучшению коммуникации с пациентами, а также повышению квалификации врача с получением им новых знаний [31]. При подготовке постов и прямых эфиров медицинские работники обращаются за информацией к современным клиническим рекомендациям, научным статьям, докладам коллег на конференциях и симпозиумах, тем самым повышая свои профессиональные компетенции. Высокие требования к квалификации сотрудников в государственных медицинских учреждениях обусловлены современными реалиями, которые связаны с введением нового формата обучения медицинских работников в виде непрерывного образования [32, 33].

Цель данной работы: изучить данные о развитии онлайн-ресурсов в здравоохранении при оказании акушерско-гинекологической помощи в медицинских организациях г. Москвы, представить возможности разработанного онлайн-ресурса как инструмента профилактических мероприятий при оказании медицинской помощи женщинам в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников, посвященных развитию онлайн-ресурсов в здравоохранении, и интернет-страниц медицинских организаций г. Москвы, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь. Разработан онлайн-ресурс, представляющий возможность проводить прямые эфиры с участием не только специалистов женской консультации, но и всех врачей ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ. В исследовании были применены следующие методы: описательно-аналитический и контент-анализ.

Результаты и обсуждение

Цели создания медицинских страниц в интернет-пространстве различны: от повышения рейтинга врача/медицинского учреждения и привлечения новых пациентов (увеличение доверия к медицинской организации со стороны пациентов), доступности для пациентов качественной и профессиональной медицинской информации; снижения риска возникновения конфликтных ситуаций до проведения обучающих мероприятий для медицинских работников и пациентов.

Качество медицинской помощи – это совокупность характеристик медицинской помощи, оказанной квалифицированными медицинскими работниками, отражающих ее способность удовлетворять потребности пациентов с учетом стандартов здравоохранения, соответствующих современному уровню медицинской науки; а доступность медицинской помощи – это реальная возможность получения населением необходимой медицинской помощи вне зависимости от социального статуса, уровня благосостояния и места проживания [34, 35]. В связи с ограничительными мероприятиями, вызванными пандемией COVID-19, а именно с отменой «Школ будущих матерей», которые являются одним из главных способов информирования беременных по вопросам материнства, беременности и ухода за новорожденным, просветительская работа по указанным проблемам проходит не в полном объеме, что требует разработки новых способов проведения данного вида деятельности.

Были изучены Instagram-страницы учреждений здравоохранения, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь в г. Москве, которые впервые зарегистрированы в социальной сети Instagram с 2016 г. Выявлено, что среди них лидируют страницы родильных домов (табл. 1).

Количество подписчиков Instagram-страниц родильных домов города Москвы варьирует от 1567 до 64 000 человек и зависит от заинтересованности руководителя медицинской организации в популяризации подведомственной ему организации в социальных сетях с целью привлечения новых пациентов, а также от активности и компетентности сотрудника, ответственного за ведение Instagram-страницы. Необходимо отметить, что информация, которой наполнены Instagram-страницы родильных домов, касается исключительно беременности, родов, послеродового периода и ухода за новорожденным, что необходимо будущим мамам.

Количество Instagram-страниц женских консультаций, а также их наполнение информацией в значительной мере уступает количеству Instagram-страниц родильных домов. Поисковик Instagram по запросу «Женская консультация» находит 9 вариантов, из них только один – в Москве. Все страницы проявляют низкую активность в социальной сети. Следовательно, информацию, касающуюся охраны здоровья матери и ребенка, оказания помощи по планированию семьи и охране репродуктивного здоровья (основные задачи женской консультации), женщины не получают из онлайн-ресурса.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.12.2020 г. №1288 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2020 г. № 198 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» и Методическими рекомендациями от 02.04.2020 г. № 01-301/20 главного внештатного специалиста по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения города Москвы наблюдение пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией осуществляется врачами специальных бригад поликлиник в составе отделения оказания медицинской помощи взрослому населению на дому. Врачи акушеры-гинекологи женских консультаций оказывают первичную специализированную медико-санитарную помощь в виде аудиоконтроля и общения с пациентами по телефону с использованием мессенджеров. Беременным рекомендовано посещение женских консультаций только в случаях появления жалоб, для постановки на учет по беременности, проведе-

ния скрининговых ультразвуковых исследований, что также ограничивает их доступ к информированности [36].

Особого внимания заслуживают беременные женщины, не имеющие возможности посещать женскую консультацию, соблюдающие карантинные мероприятия дома при легкой форме коронавирусной инфекции либо находящиеся в контакте с заболевшими родственниками. Использование современных гаджетов, таких как персональные компьютеры, смартфоны с установленными приложениями (функциональный сервис информационного обеспечения «Эпизод репродукции», созданный МГФОМС, в меньшей степени востребован, чем приложения-мессенджеры), в работе врачей требует быстрой и адекватной вербальной реакции на переживания беременных, эмоциональной поддержки, проявления эмпатии [36, 37].

Пандемия COVID-19 и режим самоизоляции стали сильнейшим стимулом для роста цифрового здравоохранения в России, и при оказании медицинской помощи онлайн-коммуникация стала неотъемлемой ее частью.

В связи с пандемией были отменены массовые мероприятия, в том числе «Школы матерей» и Дни открытых дверей, которые ранее проводились еженедельно в женской консультации № 12 с целью повышения информированности будущих мам и женщин – пациенток женской консультации. Одной из самых популярных социальных сетей является приложение Instagram. В нем зарегистрировано более 200 млн пользователей, из них более 60% – молодые люди в активном репродуктивном возрасте от 18 до 35 лет. Социальные сети, помимо коммуникации, являются информационным онлайн-ресурсом. Instagram представляет собой интерактивный многопользовательский веб-сайт с возможностью наполнения фото- и видеовизуализацией, контент которого наполняется самими участниками сети, который организует общение в группе пользователей, объединенных общим интересом. В настоящее время между различными организациями, предоставляющими услуги, в том числе и медицинские, существует конкуренция за пациентов, поэтому часто название медицинской организации становится брендом, одним из инструментов продвижения которого являются социальные сети, а лидером в этой сфере является приложение Instagram. Кроме популяризации деятельности медицинской организации, инструментарий данного приложения может быть использован в поддержке информирования пациентов [38].

Ограничительные меры послужили пусковым механизмом для создания онлайн-ресурса в сети Instagram «Академия репродуктивного здоровья» @akademiya_reproductive_health#академия_репродуктивного_здоровья на базе женской консультации № 12 ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». Instagram-страница создана для обеспечения максимальной информационной доступности по вопросам репродукции как для беременных женщин, так и для пар, планирующих беременность, что должно способствовать профилактике осложнений беременности и родов, а также ранней диагностике гинекологических заболеваний.

Первый пост онлайн-ресурса опубликован 29.01.2021 г. За 9 месяцев активности опубликовано 146 постов по следующим разделам.

Таблица 1. Количество подписчиков и публикаций медицинских организаций г. Москвы

Медицинская организация	Количество подписчиков	Количество публикаций	Дата начала ведения блога
Родильный дом при ГКБ им. В.П. Демихова	3348	194	26.01.2016
Родильный дом при ГКБ им. Н.Э. Баумана	64 200	1014	10.11.2016
Родильный дом при ГКБ им. В.В. Виноградова	10 700	1393	23.11.2016
Родильный дом при ГКБ им. Е.О. Мухина	7268	518	30.01.2017
Центр планирования семьи и репродукции	28 800	643	16.02.2017
Родильный дом при ГКБ им. В.В. Вересаева	9337	1161	08.03.2017
Родильный дом при ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого	5276	309	17.07.2017
Родильный дом при ГКБ им. Д.Д. Плетнева	14 300	809	06.10.2017
Перинатальный центр ГКБ им. М.П. Кончаловского	15 100	1077	31.01.2018
Родильный дом при ГКБ им. Н.И. Пирогова	6156	491	16.03.2018
Родильный дом при ГКБ № 52	2951	275	17.04.2019
Родильный дом при ГКБ №15 им. О.М. Филатова	1567	136	05.09.2019
Родильный дом при ГКБ им. С.С. Юдина	42 900	465	18.09.2019
Родильный дом при ГКБ им. Л.А. Ворохобова	3968	169	02.10.2019
Родильный дом при ГКБ им. А.К. Ерамишанцева	10 000	887	24.11.2019
Перинатальный Центр ГКБ № 24	4084	174	24.05.2020

1. Прегравидарная подготовка, включающая посты по темам: репродуктивное здоровье, фолиевая кислота, йод и беременность, прегравидарная подготовка и здоровый образ жизни, прегравидарная подготовка для мужчин, прегравидарная подготовка и перечень обследования.

2. Диагностические мероприятия во время беременности и у гинекологических пациенток. Темы постов: пренатальная диагностика, обследование сердечно-сосудистой системы во время беременности, пероральный глюкозотолерантный тест, маммография, правила измерения артериального давления, правила сбора мочи на анализ, критерии артериальной гипертензии во время беременности, стрептококк группы В.

3. Организационные моменты повседневной жизни беременных. Темы постов: питание женщин в разных триместрах беременности, авиаперелеты во время беременности, спорт и секс во время беременности, применение биологически активных добавок, поступление в роддом, какая мама «хорошая»?

4. Вопросы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Темы постов: показания для проведения ЭКО, ограничения и противопоказания для проведения ЭКО.

5. Роды. Темы постов: рубец на матке и роды через естественные родовые пути, чем опасны домашние роды?

6. Гинекологическая патология. Темы постов: предменструальный синдром, менструальный цикл, миома матки и бесплодие, лейкоплакия, биоценоз влагалища.

7. Патология беременности. Темы постов: патология гемостаза во время беременности, рвота беременных, гестационный сахарный диабет, отеки беременных, анемия беременных, бессимптомная бактериурия, выделения во время беременности, зубная боль во время беременности.

Проведено 10 прямых эфиров по таким темам, как экскурсия по женской консультации и знакомство с персоналом, ранняя диагностика онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, тревожные состояния беременных, резус-отрицательная кровь и беременность, изменения в организме женщины во время беременности, околоплодные воды: норма и патология, анемии беременных, пренатальная диагностика хромосомных нарушений у плода, профилактика стоматологических заболеваний у беременных, поступаем в родильный дом, кровянистые выделения во время беременности, вакцинопрофилактика вируса папилломы человека, собираем сумку в родильный дом, грудное вскармливание, на что обратить внимание у ребенка в течение первых дней после выписки из родильного дома.

Количество подписчиков онлайн-ресурса составляет 1050 человек, охваченных информацией аккаунтов за последний месяц – 8060. Публикации были просмотрены 17 341 раз. Большинство подписчиков Instagram – женщины активного репродуктивного возраста 25–34 лет, среди мужчин эта возрастная категория также превалирует (табл. 2).

Аудитория насчитывает 95,3% подписчиков из России; кроме этого, на Instagram-страницу подписаны наши соотечественники, проживающие в Белоруссии, Казахстане, Киргизии, США, Германии, Индонезии. Проявляют активность на странице наши коллеги из медицинского центра репродуктологии Украины.

Количество подписчиков растет; на Instagram-страницу приходят положительные отклики; пациентки женских консультаций задают вопросы, которые не смогли или забыли по какой-либо причине уточнить при посещении врача акушера-гинеколога. Подписчики достаточно активны, поступают обращения с просьбой опубликовать пост на волнующую их тему. Стоит отметить, что наибольшая активность посещений возникает при проведении прямых эфиров; следовательно, живое общение вызывает больший отклик, нежели посты. Увеличение числа подписчиков, а следовательно, и охват пациентов информацией по вопросам охраны здоровья матери и ребенка, оказания помощи по планированию семьи и охране репродуктивного здоровья повышает уровень информирования пациентов женской консультации и возможности просветительской работы врачами акушерами-гинекологами. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.06.2015 г. №290 «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача акушера-гинеколога», нормы времени на одно посещение пациентом врача акушера-гинеколога в связи с заболеванием, необходимые для выполнения в амбулаторных условиях трудовых действий по оказанию меди-

Таблица 2. Половозрастной состав подписчиков электронного ресурса

Возрастной состав, лет	Женщины (96,5%)	Мужчины (3,5%)
18–24	8,0%	5,8,3%
25–34	52,0%	58,8%
35–44	31,5%	29,4%
45–54	5,6%	5,8%
55–64	1,7%	–
65+	0,6%	–

шинской помощи (в том числе затраты времени на оформление медицинской документации), составляют 22 минуты, на повторный прием по заболеванию – 15–17 минут, на профилактический прием – 13–15 минут. В медицинских организациях, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях, нормы времени устанавливаются с учетом плотности проживания и половозрастного состава населения, а также с учетом уровня и структуры заболеваемости населения путем суммирования корректирующих коэффициентов норм времени. Время приема врача акушера-гинеколога составляет от 12 до 15 минут, независимо от вида посещения [39]. В связи с таким ограничением по времени посещения проведение в полном объеме санитарно-просветительной профилактической работы с получением исчерпывающей информации по акушерско-гинекологическим вопросам практически невозможно; следовательно, работа информационного онлайн-ресурса #академия_репродуктивного_здоровья актуальна и в отсутствие эпидемиологических ограничений.

Одна из проблемных ситуаций при ведении аккаунта – атака ботов (роботов); так, в конце третьей недели работы «Академия репродуктивного здоровья» подверглась этой атаке: в течение 30 минут количество подписчиков составило 2200, в связи с этим 4 ч страница «Академия репродуктивного здоровья» была закрыта для удаления и блокировки фейковых аккаунтов из подписчиков.

Соблюдение этики и деонтологии, создание комплаенса с ведущей ролью доктора, специфичные для медицинской сферы ответы на комментарии, необходимость визуальной стилистики, соблюдение законодательства для медицинских публикаций – вот основные особенности ведения Instagram-канала медицинской организации.

Заключение

Таким образом, онлайн-коммуникация позволяет пациентам получать информацию в удобное для них время, осознать необходимость заботы о своем здоровье, подготовиться к посещению специалистов и проведению диагностических манипуляций, сформировать приверженность рекомендациям доктора по диагностике, лечению, необходимости повторных визитов, повысить удовлетворенность пациентов при посещении специалистов.

Для врачей акушеров-гинекологов онлайн-коммуникация способствует: систематизации и обновлению знаний при подготовке постов и прямых эфиров, обучению технологии коммуникации с большой аудиторией, возможности профессионального общения с врачами акушерами-гинекологами и другими специалистами, объединенными на одной онлайн-площадке, удовлетворенности профессиональной деятельностью (профилактике синдрома эмоционального выгорания).

Рост охвата подписчиков и количество просмотров свидетельствуют об интересе предложенного формата со стороны аудитории; доступ к потенциально качественной информации, представляемой на онлайн-ресурсе, способствует не только психологической поддержке беременных, в которой они нуждаются, но и позволяет проводить профилактические мероприятия среди всего населения. Участие всего коллектива женской консультации №12, а также врачей из других структурных подразделений ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы» способствует совершенствованию профессиональных компетенций врачей, позволяет проводить профилактические мероприятия и будет востребовано не только в период пандемии COVID-19.

Литература/References

1. *Voskanyan Y., Shikina I., Sofia S., Kidalov F.* A Strategic model of a medical organization in the context of cognitive transformation of the world. Lecture Notes in Networks and Systems (LNNS). 2022; 315 LNNS: 426-37. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-85799-8_37.
2. *Бузин В.Н.* Дегуманизация медиапространства: проблемы и решения. Монография. М.: «Когито-Центр»; 2021. 232с. [Buzin V.N. Dehumanization of media space: problems and solutions: Monograph. M.: LLC "Kogito-Center"; 2021. 232 p. (in Russian)].
3. Всемирная организация здравоохранения. Пятьдесят восьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Документ A58/21. Девятое пленарное заседание. 25.05.2005. Комитет А. Седьмой доклад. [World Health Organization. Fifty-eighth session of the World Health Assembly. Document A58/21. Ninth plenary meeting 25.05.2005. Committee A. Seventh report].
4. Информационный ресурс Стопкоронавирус. Доступно по: https://стопкоронавирус.рф/news/20200807-1300.html [Information resource Stopkoronavirus (in Russian)]. Available at: https://стопкоронавирус.рф/news/20200807-1300.html
5. *Щебетков А.М., Зедаина А.В.* Тенденции применения информационных технологий в медицине. Устойчивое развитие науки и образования. 2020; 6: 102-7. [Shchebetkov A.M., Zedaina A.V. Trends in the use of information technologies in medicine. Ustojchivoe razvitie nauki i obrazovaniya/ Sustainable development of science and education. 2020; 6(45): 102-7 (in Russian)].
6. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации для населения в отношении инфекции, вызванной новым коронавирусом (COVID-19). Доступно по: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/advice-for-public [World Health Organization. Recommendations for the population for infection caused by new coronavirus (COVID-19). Available at: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/advice-for-public
7. *Федяева О.А.* Информатизация системы здравоохранения в России: проблемы и предложения по их решению. Научные записки молодых исследователей. 2019; 7(5): 65-73. [Fedyaeva O.A. Informatisation of the Healthcare System in Russia: Problems and Prospects. Nauchnye zapiski molodyh issledovatelej / Scientific notes of young researchers. 2019; 7(5): 65-73. (in Russian)].
8. Всемирная организация здравоохранения. Рациональное использование средств индивидуальной защиты от коронавирусной болезни (COVID-19) и рекомендации при острой нехватке. Временное руководство. Доступно по: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=359826 [World Health Organization. Rational use of personal protective equipment against coronavirus disease (covid-19) and recommendations in case of acute shortage. Interim Management]. Available at: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=359826
9. *Сидоров К.* Контур уже виден. Цифровизация здравоохранения повысит качество и доступность медицинской помощи. Российская газета. 2020; 209(8263). [Sidorov K. Sidorov K. The circuit is already visible. Digitalization of

healthcare will increase the quality and accessibility of care. Rossijskaya gazeta/ Russian newspaper. 2020; 209 (8263) (in Russian)].

10. *Семутенко К.М., Шаршакова Т.М.* Преимущества и недостатки применения технологий электронного здравоохранения в период борьбы с пандемией COVID-19. Проблемы здоровья и экологии. 2020; 64(2): 103-6. [Semutenko K.M., Sharshakova T.M. Advantages and disadvantages of the use of eHealth technologies during the COVID-19 pandemic. Problemy zdorov'ya i ekologii/ Problems of Health and Ecology. 2020; 64(2): 103-6 (in Russian)].
11. *Петренко Д.П.* Стрессы в период пандемии COVID-19 и после нее. Форум молодежной науки. 2021; 2(2): 60-7. [Petrenko D.P. Stress during and after the COVID-19 pandemic. Forum molodyozhnoj nauki/ Youth Science Forum Journal. 2021; 2(2): 60-7. (in Russian)].
12. *Соколовская Т.А., Армашевская О.В., Бахадова Е.В.* Здоровье как базовая ценность современного общества. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2021. 164с. [Sokolovskaya T.A., Armashevskaya O.V., Bahadova E.V. Health as a basic value of modern society. Moscow: RIO CNIIOIZ MZ RF, 2021; 164. (in Russian)].
13. *Игнатюк В.М., Извольская М.С., Захарова Л.А.* Стресс при беременности и нарушения развития нейроэндокринной, иммунной и репродуктивной систем у потомства в пренатальном и постнатальном онтогенезе: от эксперимента к разработке подходов сохранения здоровья у человека. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 69-74. [Ignatyuk V.M., Izvolskaya M.S., Zakharova L.A. Stress during pregnancy and developmental abnormalities of the neuroendocrine, immune, and reproductive systems in offspring during prenatal and postnatal ontogenesis: from the experiment to the elaboration of approaches to preserving human health. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 8: 69-74 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.69-74.
14. *Калиматова Д.М., Доброхотова Ю.Э.* Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19. Практическая медицина. 2020; 18(2): 6-11. [Kalimatova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Features of pregnancy and childbirth under COVID-19 infection. Prakticheskaia meditsina/ Practical Medivcine. 2020; 18(2): 6-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13.
15. *Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Марочко К.В.* Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 6-13. [Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Marochko K.V. Pregnancy course, obstetric and therapeutic tactics for novel coronavirus infection (COVID-19) in pregnant women. Akusherstvo i ginekologiia/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 6-13. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13.
16. Методические рекомендации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. 2020; Версия 2. [Guidelines for the provision of medical care to pregnant women, women in labor, maternity and newborns for a new coronavirus infection COVID-19. 2020; Version 2. (in Russian)].
17. *Кадырова Э.А.* Медицинские информационные ресурсы сети интернет. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2017; 4: 79-86. [Kadyrova E.A. Medical information resourses of the Interrnet. Meditsinskoe obrazovanie i professionalnoe razvitie/ Medical education and professional development. 2017; 4: 79-86. (in Russian)].
18. *Smith M., Mitchell A.S., Townsend M.L., Herbert J.S.* The relationship between digital media use durig pregnancy, maternal psychological wellbeing, and maternal-fetal attachment. PLoS One. 2020; 15(12): e0243898. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243898.
19. *Иванов А.А.* Врач-блоггер, или Зачем доктору страница в «Инстаграме». Доступно по: https://m.business-gazeta.ru/blog/396152 [Ivanov A.A. A blogger doctor, or Why the doctor needs a page on Instagram. Available at: https://m.business-gazeta.ru/blog/396152 (in Russian)].
20. *Белоусова Н.А.* Маркетинговая деятельность в социальных сетях. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2019; 5(2): 177-80. [Belousova N.A. Marketing activities in social networks. International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2019; 5(2): 177-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2500-1000-2019-10943.
21. *Шимановская Я.В., Козловская С.Н., Сарычев А.С.* Оценка эффективности психосоциальной технологии в работе с беременными женщинами, обучающимися в ВУЗе. Экология человека. 2016; 12: 22-9. [Shimanovskaya Y.V., Kozlovskaya S.N., Sarychev A.S. Estimate of efficiency of psychosocial technologies in the work with pregnant women studying at the university. Ekologiia cheloveka/ Human Ecology. 2016; 12: 22-29. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33396/1728-0869-2016-12-22-29.
22. *Симонова С.В.* Обеспечение достоверности информации в сети «Интернет»: современные правовые основы и юридическая практика. Актуальные проблемы российского права. 2020; 15(11): 172-9. [Simonova S.V. Ensuring the Reliability of Information on the Internet: Modern Legal Framework and Legal Practice. Aktual'nye problemy Rossijskogo prava/ Current problems of Russian law. 2020; 15(11): 172-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17803/1994-1471.2020.120.11/172-179.
23. Электронный ресурс. Почему сомнительные медицинские блоги могут быть опасны. Доступно по: https://doc-tv.ru/articles/2413 [Electronic resource. Why Questionable Medical Blogs Can Be Dangerous]. Available at: https://doc-tv.ru/articles/2413
24. *Волкова Е.В.* Коммуникативные тактики и вербальные средства реализации стратегии профессиональной самопрезентации врача в Instagram. Вестник ТГПУ. 2020; 3(209): 114-23. [Volkova E.V. Communicative tactics and verbal means of implementing a doctor's professional self-presentation strategy in Instagram. TSPU Bulletin. 2020; 3(209): 114-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.23951/1609-624X-2020-3-114-123.
25. *Орлова В.В.* Оптимизация взаимодействия с пациентами медицинского учреждения на основе развития интернет-коммуникаций. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2014; 6(40). [Orlova V.V. Optimizing interaction with patients of health care facility throught development of internet-communication. Sotsialnye aspekty zdorovia naseleniia/ Electronic scientific journal "Social Aspects of Population Health". 2014; 6(40). (in Russian)].
26. *Тубалова И.В., Эмер Ю.А., Ершова В.Е.* Коммуникативные стратегии продвижения профессионального имиджа врача в социальных медиа (на материале Facebook). Вестник Томского государственного университета. 2019; 447: 73-82. [Tubalova I.V., Emer Iu.A., Ershova V.E. Communicative Strategies for Promoting the Professional Inage of a Doctor in Social Media (Based on Facebook). Vestnik TGU/ Tomsk State University Journal. 2019; 447: 73-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17223/15617793/447/9.
27. *Задворная О.Л., Алексеев В.А., Борисов К.Н.* Формирование и развитие корпоративной культуры медицинских организаций. МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2016; 7(3): 142-9. [Zadvornaya O.L., Alekseev V.A., Borisov K.N. The formation and development of corporate culture of the medical organizations. M.I.R. (Modernization. Innovation. Research). 2016; 7(3): 142-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18184/2079-4665.2015.7.3.142.149.
28. *Радзинский В.Е.* Портрет современной пациентки. Ориентиры современности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(6): 7-11. [Radzinsky V.E. Portrait of a moldern patient: Signs of modernity. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa/ Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(6): 7-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2020200617.
29. *Чирикова А.Е., Шишкин С.В.* Взаимодействие врачей и пациентов в современной России: векторы изменений. Мир России. 2014; 2: 154-82. [Chirikova A., Shishkin S. Interaction Between Doctors and Patients in Russia: Vectors of Change. Mir Rossii/ World of Russia. 2014; 2: 154-82 (in Russian)].
30. *Армашевская О.В., Соколовская Т.А., Сененко А.Ш.* Современные приоритеты контрацептивного поведения российских женщин трудоспособного возраста (по данным выборочного исследования). Акушерство и гинекология. 2021; 1: 164-9. [Armashevskaya O.V., Sokolovskaya T.A., Senenko A.Sh. The current priorities of contraceptive behavior in Russian able-bodied women (according to a sampling study). Akusherstvo

i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 1: 164-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.164-169.

31. *Армашевская О.В., Брызгалова О.Е.* Организационные технологии оказания акушерско-гинекологической помощи в мегаполисе. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; Приложение 5: 9-10. [Armashevskaya O.V., Bryzgalova O.E. Organizational technologies of obstetric and gynecological assistance in megapolis. Sovremennye problemy zdravookhraneniia i meditsinskoi statistiki/ Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics". 2019; Suppl 5: 9-10. (in Russian)].
32. *Бузин В.Н., Бузина Т.С.* Взаимоотношения врача и пациента в информационном обществе. Профилактическая медицина. 2020; 23(5): 111-6. [Buzin V.N., Buzina T.S. The relationship between doctor and patient in the information society. Profilakticheskaya Meditsina/ Preventive medicine. 2020; 23(5): 111-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/profmed202023051111.
33. *Чистяков С.Н.* Система непрерывного медицинского профессионального образования: проблемы и перспективы развития. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2019; 1: 7-9. [Chistyakov S.N. The system of continuing medical vocational education: problems and prospects for development. Zdravoxranenie Yugry: opyt i innovacii/ Ugra health care. Experience and innovation. 2019; 1: 7-9. (in Russian)].
34. *Туторская М.С.* Медицинские социальные сети: возможности и риски использования. Менеджер здравоохранения. 2014; 12: 30-8. [Tutorskaya M.S. Medical social networks: potential opportunities and risks. Menedzher zdravookhraneniia/ Health Manager. 2014; 12: 30-8. (in Russian)].
35. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ п. 21 ст. 2. [Federal Law "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" of 21.11.2011 N 323-FZ p. 21 Art. 2. (in Russian)].
36. *Алабян Л.Р., Насырова З.А., Орипова Д.Б.* Дистанционное наблюдение за беременными в условиях пандемии COVID-19. Медицинское образование сегодня. 2020; 3(11): 115-25. [Agabayan L.R., Nasirova Z.A., Oripova D.B. Remote monitoring of pregnant women on the background of the COVID 19 pandemic. Meditsinskoe obrazovanie segodnia/ Medical education today. 2020; 3(11): 115-25. (in Russian)].
37. *Жданова Л.Г., Арнгольд С.А.* Особенности проявления эмпатии у медицинских работников. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2014; 3: 37-40. [Zhdanova L.G. Arngold S.A. Features of manifestation of empathy of health care workers. Azimut nauchnukh isledovanii: pedagogika i psikhologiia/ Azimuth of scientific research: pedagogy and psychology. 2014; 3: 37-40. (in Russian)].
38. *Скляренко А.А.* Использование социальной сети Instagram в деятельности Донского государственного технического университета. Образовательные технологии и общество. 2019; 2: 24-31. [Sklyarenko A. A. Using the social network Instagram in the activities of the Don State Technical University. Obrazovatel'nye tekhnologii i obshchestvo/ Educational technologies and society. 2019; 2: 24-31 (in Russian)].
39. *Кадыров Ф.Н.* Появились первые типовые нормы труда в сфере здравоохранения: какова сфера их применения? Менеджер здравоохранения. 2015; 8: 73-80. [Kadirov F.N. New statndart guidelines for labour norms emerged in the health care system: what is their sphere of application? Menedzher zdravookhraneniia/ Health Manager. 2015; 8: 73-80. (in Russian)].

Поступила 05.08.2021
Принята в печать 09.12.2021
Received 05.08.2021
Accepted 09.12.2021

Сведения об авторах:

Брызгалова Ольга Евгеньевна, аспирант, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ; заведующая женской консультацией №12 ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, +7(916)732-28-42, bryzzi@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8038-3694, 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 15.

Армашевская Ольга Викторовна, к.м.н., в.н.с. отдела научных основ организации здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ, +7(495)618-43-88 (доб. 503), ova19@ yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5030-4702, SPIN-код: 4258-5784, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Автор, ответственный за переписку: Ольга Евгеньевна Брызгалова, bryzzi@mail.ru

Authors' information:

Olga E. Bryzgalova, PhD student, Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Clinic of Women's Health No. 12 of the S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, +7(916)732-28-42, bryzzi@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8038-36941, 19435, Moscow, Russia, Malaya Pirogovskaya str., 15.

Olga V. Armashevskaya, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Foundations of Health Organization, Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)618-43-88 (ext. 503), ova19 @ yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5030-4702, SPIN-код: 4258-5784, 127254, Russia, Moscow, Dobrolyubova str., 11.

Corresponding author: Olga E. Bryzgalova, bryzzi@mail.ru

М.А. МЕШКОВА[1], С.В. МУХТАРУЛИНА[2], Х.Р. МАЛЬЦАГОВА[2], Е.Г. НОВИКОВА[1], А.Д. КАПРИН[1,2]

МЕТОД ВОДОСТРУЙНОЙ ДИССЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[1]ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
[2]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность: *Несмотря на накопленный опыт в области нервосберегающей хирургии малого таза, уровень функциональных послеоперационных осложнений остается неудовлетворительным. Поэтому создание и внедрение новых хирургических подходов позволяет упростить работу хирурга и снизить уровень осложнений. Одной из таких технологий является рассечение тканей с помощью водоструйного диссектора. Основным преимуществом данного метода является селективное выделение и сохранение нервных волокон и сосудов с минимальной деформацией окружающих тканей при отсутствии термического воздействия.*

Цель: *Оценить функциональные результаты лечения больных раком шейки матки (РШМ) IB1–IIB стадий после радикальной гистерэктомии (РГЭ) C1 типа (нервосберегающей РГЭ) с использованием водоструйного диссектора.*

Материалы и методы: *Основную группу составили 30 пациенток, которым проведено хирургическое лечение в объеме расширенной РГЭ C1 типа с использованием водоструйного диссектора. 52 больным контрольной группы проведено хирургическое вмешательство в объеме расширенной РГЭ C2 типа.*

Результаты: *Применение метода водоструйной диссекции в основной группе позволило сократить время до удаления уретрального катетера (2 [2;3] суток против 16 [11,5;20] суток), а также минимизировать сроки восстановления мочеиспускания по критерию объема остаточной мочи менее 100 мл (3 [3;4] суток против 21 [20;25] суток) (p<0,001). В основной группе ни у одной пациентки в послеоперационном периоде не было отмечено клинических признаков нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.*

Заключение: *Таким образом, у больных инвазивным РШМ после РГЭ C1 типа с использованием водоструйного диссектора восстановление функции нижних мочевых путей происходит в более краткие сроки.*

Ключевые слова: *водоструйный диссектор, вегетативные нервные сплетения малого таза, нервосберегающая радикальная гистерэктомия.*

Вклад авторов: Каприн А.Д., Мухтарулина С.В., Новикова Е.Г. – разработка концепции и дизайна исследования; Мухтарулина С.В., Мешкова М.А. – обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных; Мальцагова Х.Р. – сбор и обработка материала.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Мешкова М.А., Мухтарулина С.В., Мальцагова Х.Р., Новикова Е.Г., Каприн А.Д. Метод водоструйной диссекции в хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки: функциональные результаты. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 122-128
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.122-128

M.A. MESHKOVA[1], S.V. MUKHTARULINA[2], KH.R. MALTSAGOVA[2], E.G. NOVIKOVA[1], A.D. KAPRIN[1,2]

WATERJET DISSECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF INVASIVE CERVICAL CANCER: FUNCTIONAL RESULTS

[1]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre,Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Relevance: *Despite the accumulated experience in nerve-sparing pelvic surgery, the rate of functional postoperative complications remains unsatisfactory. Therefore, developing and implementing new surgical approaches may facilitate the surgeon's work and reduce the complication rate. One of these technologies is waterjet surgery. The*

main advantage of this technique is the selective isolation and preservation of nerve fibers and blood vessels with minimal deformation of the surrounding tissues in the absence of thermal exposure.

Objective: *To evaluate the functional outcomes in patients with stages IB1–IIB cervical cancer undergoing type C1 radical hysterectomy (nerve-sparing radical hysterectomy) using a waterjet dissector.*

Materials and methods: *The study group included 30 patients who underwent extended type C1 radical hysterectomy using a waterjet dissector. Fifty-two patients of the control group underwent extended type C2 radical hysterectomy.*

Results: *The use of the waterjet dissection in the study group resulted in reduced duration of the postoperative catheterization (2 [2;3] days versus 16 [11.5;20] days) and a shorter time to a postvoid residual volume of urine less than 100 ml (3 [3;4] days versus 21 [20; 25] days) (p<0.001). In the study group, no patient in the postoperative period showed clinical signs of neurogenic bladder dysfunction.*

Conclusion: *Using the waterjet dissection in patients undergoing type C1 radical hysterectomy results in restoration of lower urinary tract functions in a shorter time.*

Keywords: *waterjet dissector, autonomic nerve plexuses of the small pelvis, nerve-sparing radical hysterectomy.*

Authors' contributions: Kaprin A.D., Mukhtarulina S.V., Novikova E.G. – conception and design of the study; Mukhtarulina S.V., Meshkova M.A. – review of the relevant literature, statistical analysis; Maltsagova Kh.R. – material collection and processing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Meshkova M.A., Mukhtarulina S.V., Maltsagova Kh.R., Novikova E.G., Kaprin A.D. Waterjet dissection in the surgical treatment of invasive cervical cancer: functional results. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 122-128 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.122-128

В попытке минимизировать число послеоперационных функциональных осложнений японской школой онкогинекологов впервые разработана концепция нервосберегающего подхода при радикальном хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки (РШМ). Так, T. Kobayashi модифицировал операцию H. Okabayashi (1921) и в 1961 г. опубликовал методику нервосберегающей гистерэктомии, основанную на сохранении нижних гипогастральных нервов и веточек тазового сплетения при диссекции латерального параметрия [1]. В дальнейшем хирургическая техника систематического сохранения элементов вегетативной нервной системы (ВНС) малого таза была усовершенствована и подробно описана в работах таких японских онкогинекологов, как S. Takizawa (1988) [2], N. Sakuragi et al. (2005) [3].

За последнее десятилетие в мировой литературе опубликовано более 100 исследований, подтверждающих, что сохранение элементов ВНС малого таза позволяет значимо снизить количество послеоперационных функциональных расстройств мочеполовой системы, при этом сохранив высокий уровень отдаленных онкологических результатов лечения [5, 6–8].

Несмотря на накопленный опыт в области нервосберегающей хирургии малого таза, уровень функциональных послеоперационных осложнений остается неудовлетворительным [9]. Поэтому создание и внедрение новых хирургических подходов позволяет упростить работу хирурга и снизить уровень осложнений. Одной из таких технологий является рассечение тканей с помощью водоструйного диссектора. Основным преимуществом данного метода является селективное выделение и сохранение нервных волокон и сосудов с минимальной деформацией окружающих тканей при отсутствии термического воздействия.

Целью представленного исследования является оценка функциональных результатов лечения у больных РШМ IB1–IIB стадий после расширенной РГЭ C1 типа (нервосберегающей РГЭ) с использованием водоструйного диссектора. В данной статье представлен первый российский опыт применения метода водоструйной диссекции при расширенной РГЭ C1 типа у пациенток с инвазивным РШМ.

Материалы и методы

В исследование включены 82 пациентки с морфологически верифицированным РШМ IB1–IIB стадий, которым в период 2017–2021 гг. на базе отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена, отделения гинекологии с химиотерапией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведена расширенная РГЭ по поводу инвазивного РШМ. Основную группу составили 30 пациенток, которым выполнена расширенная РГЭ C1 типа с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией с применением метода водоструйной диссекции с использованием установки ERBEJET2. Применение водоструйного диссектора начинали при раскрытии медиального параректального пространства Okabayashi. На латеральной поверхности крестцово-маточной связки (КМС) визуализировали проксимальную часть нижнего гипогастрального сплетения (*plexus hypogastricus inferior*). Струю воды диаметром 0,1 мм под давлением 20–35 Бар направляли параллельно плоскости КМС, отступя от визуализируемых нервных сплетений 3–5 мм. Выделение гипогастрального нерва проводили от мыса крестца до места пересечения с маточными сосудами, после чего

выполняли удаление КМС. После пересечения глубокой маточной вены выполняли диссекцию водной струей тазового или нижнего гипогастрального сплетения, располагающегося на боковом своде влагалища в околовлагалищной клетчатке (рис. 1). Далее с помощью водоструйного диссектора выделяли пузырные ветви тазового сплетения из толщи пузырно-маточной связки (ПМС), после чего под визуальным контролем пузырных ветвей тазового сплетения проводили пересечение ПМС. Тазовое сплетение после пересечения маточных веточек смещалось латерально (рис. 2).

В группу контроля вошли 52 пациентки, которым проведено хирургическое вмешательство в объеме РГЭ 2 типа с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. Критериями включения пациенток в настоящее исследование являлись: стадия опухолевого процесса IB1–IIB, общесоматический статус по шкале ECOG 0–1, отсутствие предоперационной лучевой и/или химиотерапии, отсутствие выраженных уродинамических нарушений и патологии со стороны мочевыделительной системы. Критерии исключения из исследования представляли собой наличие отдаленных метастазов на стадии предоперационного обследования, грубые функциональные нарушения или пороки развития со стороны мочевыделительной системы, а также предшествующие хирургические вмешательства на органах мочевыделительной системы.

Основные оцениваемые параметры: интраоперационные показатели, среднее время удаления уретрального катетера и сутки объема остаточной мочи (ООМ) менее 100 мл, а также наличие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря в послеоперационном периоде.

Статистический анализ

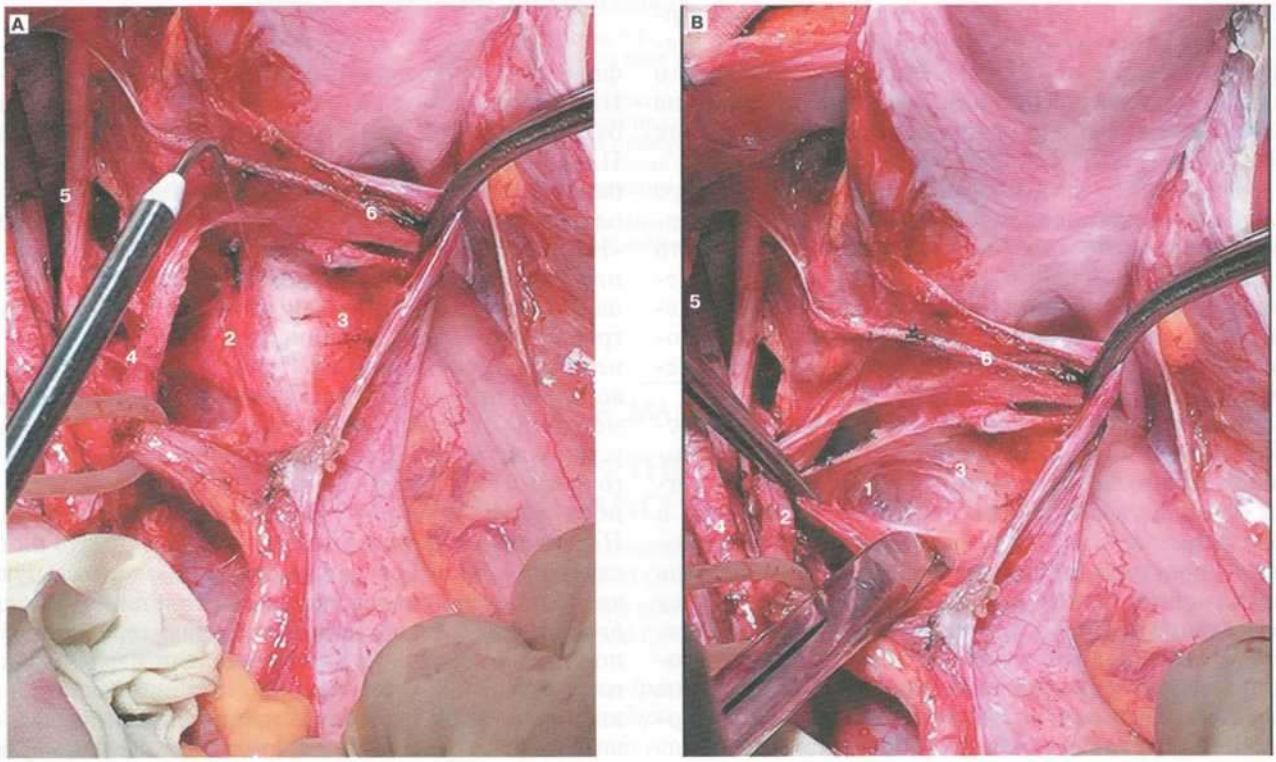
Проведена статистическая обработка полученных данных с помощью R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние±средние квадратические отклонения (M (SD); медиана и квартили [Me (Q1;Q3)]; минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Манна–Уитни, частот – с помощью точного теста Фишера. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток основной группы составил 46,7 (11,8) года, группы контроля – 48,7 (9,3) года. Распределение пациенток основной группы по стадиям FIGO (2018) было следующим: IB стадия определена у 24/30 (80%) пациенток, IIA – у 4/30 (13%), IIB – у 2/30 (7%). В группе контроля распределение по стадиям было следующим: IB – 43/52 (83%), IIA – 2/52 (4%), IIB – 7/52 (13%).

При морфологическом исследовании материала в основной группе плоскоклеточный рак опреде-

Рис. 1. Визуализация и диссекция левого гипогастрального нерва с помощью водоструйного диссектора
1. Медиальное параректальное пространство Okabayashi. 2. Левый гипогастральный нерв. 3. Боковая стенка прямой кишки. 4. Левый мочеточник. 5. Верхняя пузырная артерия. 6. КМС



лен у 26/30 (87%) пациенток, аденогенный – у 4/30 (13%). В группе контроля в морфологической структуре также преобладал плоскоклеточный тип опухоли – в 44/52 (85%) случаях. Сравнение клинико-морфологических характеристик в исследуемых группах не выявило значимых различий (табл. 1).

Что касается оценки основных интраоперационных показателей, то в основной группе применение метода водоструйной диссекции привело к статистически значимому сокращению времени хирургического вмешательства (180 [160;200] минут против 300 [225;345] минут; $p<0,001$). В основой группе средний объем кровопотери составил 100 [100;140]

Рис. 2. Пересечение маточных веточек и сохранение пузырных веточек тазового сплетения
1. Маточные веточки тазового нервного сплетения. 2. Пузырные веточки тазового нервного сплетения

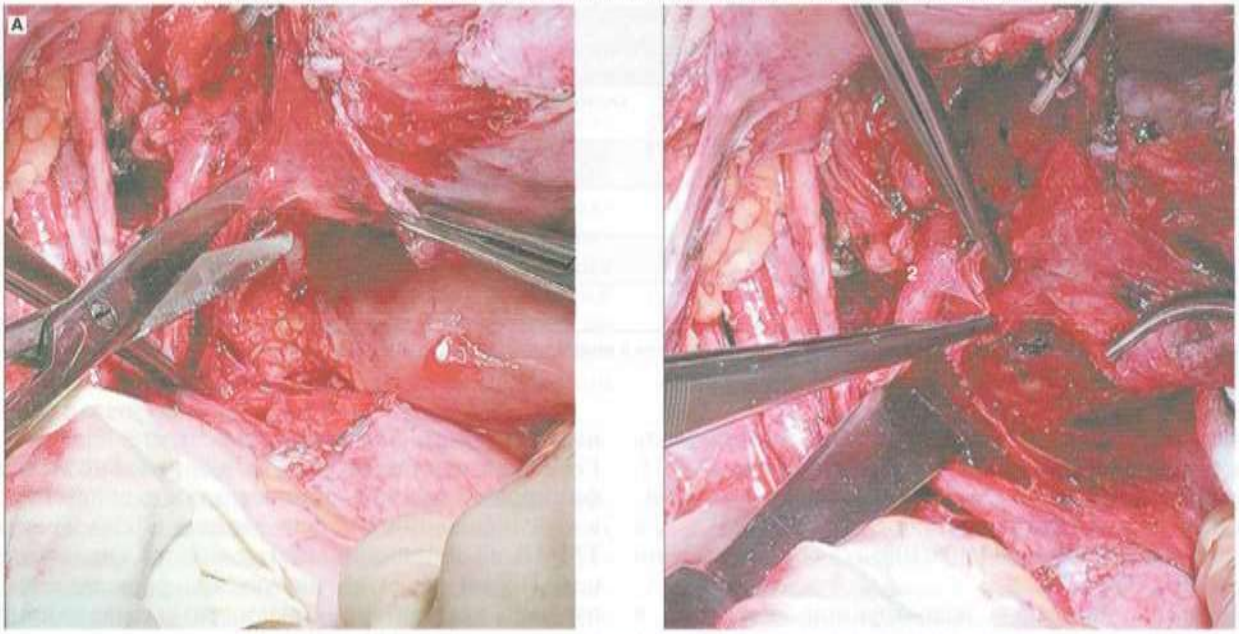


Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика исследуемых групп

Характеристики	Основная группа *n*=30	Контрольная группа *n*=52	*p*
Возраст, лет	46,2 (10,2)	48,7 (9,3)	0,143
FIGO (2018)			
IB1	17 (57%)	29 (56%)	0,590
IB2	6 (20%)	10 (19%)	
IB3	1 (3%)	4 (8%)	
IIA1	3 (10%)	1 (2%)	
IIA2	1 (3%)	1 (2%)	
IIB	2 (7%)	7 (13%)	
Гистологический тип опухоли, *n* (%)			
аденокарцинома	4 (13%)	8 (15%)	1,000
плоскоклеточный рак	26 (87%)	44 (85%)	
Гистологическая дифференцировка опухоли, *n* (%)			
Grade1	6 (20%)	7 (13%)	0,360
Grade2	18 (60%)	27 (52%)	
Grade3	6 (20%)	18 (35%)	

Примечание: в таблице встречаемость представлена в виде частот; ее сравнение осуществлялось с помощью точного теста Фишера. Количественные признаки представлены в виде (M (SD)); их сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни.

Таблица 2. Основные интраоперационные показатели

Показатели	Основная группа *n*=30	Контрольная группа *n*=52	*p*
Длительность операции, минут	180 [160;200]	304 [225;345]	<0,001
Объем кровопотери, мл	100 [100;140]	712 [525;875]	<0,001
Уровень гемоглобина, г/л	115 [105;125]	103 [98;108]	<0,001

Примечание: в таблице количественные признаки представлены в виде Me (Q1;Q3)]; сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни.

Таблица 3. Течение послеоперационного периода и сроки восстановления функции нижних мочевых путей

Параметры	Основная группа *n*=30	Контрольная группа *n*=52	*p*
Лимфорея, мл/сутки	200 [200;300]	290 [200;375]	0,021
Время удаления уретрального катетера, сутки	2 [2;3]	16 [11,5;20]	<0,001
ООМ <100 мл, сутки	3 [3;4]	21 [20;25]	<0,001
Койко-дни, сутки	9 [8;11]	20 [17,5;25]	<0,001

Примечание: в таблице количественные признаки представлены в виде Me (Q1;Q3); сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни.

мл, тогда как в группе контроля данный показатель составил 712 [525;875] мл соответственно (p<0,001). Средний уровень интраоперационного гемоглобина в основной группе составил 115 [105;125] г/л, в группе контроля – 103 [98;108] г/л соответственно (p<0,001) (табл. 2).

Применение метода водоструйной диссекции в основной группе позволило сократить время до удаления уретрального катетера (2 [2;3] суток против 16 [11,5;20] суток; p<0,001), а также минимизировать сроки восстановления мочеиспускания по критерию ООМ менее 100 мл (3 [3;4] суток против 21 [20;25] суток; p<0,001). В основной группе ни у одной пациентки в послеоперационном периоде не было отмечено клинических признаков нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. В то время как в группе контроля пациентки сталкивались с проявлениями нейрогенной дисфункции мочевого пузыря в 26,2% случаев (p<0,001) (табл. 3).

В основной группе число койко-дней составило 9 [8;11] суток, в группе контроля данный показатель составил 20 [17,5;25] суток (p<0,001).

Обсуждение

На сегодняшний день в рекомендациях по лечению РШМ не описано стандартизованной техники нервосберегающей РГЭ [10]. Также не выделен общепринятый подход для визуализации и идентификации нервных волокон, а все методики являются авторскими и находят свое применение в рамках одной клиники [11]. Оригинальные техники нервосберегающей РГЭ представлены в работах многих японских онкологов-гинекологов, основанных на детальном изучении анатомических элементов тазовых нервных сплетений [3, 4, 12, 13].

Предложенные техники варьировали в зависимости от отношения к различным классификационным системам. Так, при нервосберегающей ГЭ по Piver III типа для хирурга затруднительно идентифицировать нижнее гипогастральное сплетение. А в классификации Querleu–Morrow (2008) и методе TMMR (Total mesometrial resection), предложенном Höckel M. et al., не указана роль выделения пузырно-влагалищной связки, что вызывало критику ряда авторов [14–16].

Краеугольным камнем сохранения тазовых нервных сплетений является четкое определение границ параметральной резекции [17]. Хирургическая анатомия забрюшинных нервных сплетений наиболее подробно продемонстрирована D. Cibula et al. в новой классификационной системе РГЭ. Границы параметральной резекции определялись в горизонтальном и вертикальном сечениях для вентрального, латерального и дорсального параметриев, что позволило сформировать своеобразную трехмерную анатомическую картину. В большинстве авторских техник нервосберегающей гистерэктомии описаны анатомические ориентиры, представленные в данной классификации. Так, согласно C1 типу классификации D. Cibula et al. (2011), при выделении мочеточника пересекается «крыша тоннеля», затем он выделяется от латерального и частично от вентрального параметриев (на 1–2 см). При этом вертикальная граница резекции вентрального параметрия – пузырные веточки нижнего гипогастрального сплетения. Линия горизонтального иссечения латерального параметрия проходит по медиальному краю внутренней подвздошной артерии и вены. Вертикальная граница иссечения латерального параметрия находится на уровне глубокой маточной вены. На этом участке нижележащие слои латерального параметрия содержат веточки ВНС малого таза. Что касается вентрального параметрия, то линия горизонтального иссечения проходит у места прикрепления ПМС к прямой

кишке, а вертикальная граница – тазовое сплетение и гипогастральный нерв. Таким образом, в данной классификации детально описаны границы параметральной резекции, позволяющие прецизионно выделить и сохранить ВНС малого таза [18].

В 2007 г. Fujii et al. представили свой опыт проведения нервосберегающей операции в модификации Okabayashi, подробно изложив технические аспекты, позволяющие сохранить элементы вегетативной нервной системы малого таза. Авторы определили сосудистые ориентиры, позволяющие визуализировать нервные сплетения. Так, прецизионное выделение глубокой маточной вены на границе шейки матки и бокового свода верхней трети влагалища позволяет сохранить волокна нижнего гипогастрального сплетения, а определение хода нижней пузырной вены и артерии помогает визуализировать ход пузырных веточек тазового сплетения, идущих к задней стенке мочевого пузыря [4]. В исследовании M. Possover et al. из Йенского университета (Германия) авторы описывают такой сосудистый ориентир, как средняя прямокишечная артерия на уровне отхождения от внутренней подвздошной артерии, которая делит плоскость кардинальной связки на сосудистую и нервную части [19].

В данной статье нами описана оригинальная методика РГЭ С1 типа с использованием метода водоструйной диссекции, позволяющая значительно снизить частоту послеоперационных функциональных осложнений со стороны мочевыделительной системы. В отечественной литературе описан опыт успешного применения водоструйной диссекции в качестве нового метода анатомического рассечения тканей в области онкоурологии – Д.Ю. Пушкарь и соавт. [20] и колопроктологии – Д.В. Сидоров и соавт. [21].

Однако отсутствуют отечественные исследования, посвященные применению данной технологии в хирургии опухолей женской репродуктивной системы. На сегодняшний день в мировой литературе описано единственное рандомизированное исследование, посвященное применению метода водоструйной диссекции при нервосберегающей расширенной РГЭ [22]. Авторы исследования проводили сравнение показателей уродинамического исследования после лапароскопической нервосберегающей расширенной РГЭ с использованием водоструйного диссектора (основная группа) и стандартной лапароскопической нервосберегающей расширенной РГЭ (контрольная группа). В контрольной группе нейрогенная дисфункция мочевого пузыря наблюдалась у 7 пациенток (8,8%), в основной группе – в 4 (3,8%) случаях (p=0,349). При этом не выявлено статистически значимых различий между общей и безрецидивной выживаемостью пациентов контрольной и основной групп. Данное исследование позволяет авторам сделать вывод, что использование водоструйной диссекции при нервосберегающей расширенной РГЭ приводит к более быстрому восстановлению мочевыделительной функции в послеоперационном периоде, не оказывая влияния на выживаемость пациентов.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение перспективной методики с использованием водоструйного диссектора для оптимизации функциональных результатов лечения больных инвазивным РШМ.

Заключение

Анализ полученных данных первых результатов исследования позволяет предположить, что использование водной струи при диссекции тканей способствует упрощенному подходу к визуализации нервных волокон и, как следствие этого, наиболее атравматичному выделению вегетативных нервных сплетений малого таза. Таким образом, у больных инвазивным РШМ после РГЭ С1 типа с использованием водоструйного диссектора восстановление функции нижних мочевых путей происходит в более краткие сроки.

Литература/References

1. *Kobayashi T.* Abdominal radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for cancer of cervix. Tokyo, Japan: Nanzando; 1961: 178-87.
2. *Sakamoto S., Takizawa K.* An improved radical hysterectomy with fewer urological complications and with no loss of therapeutic results for invasive cervical cancer. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1988; 2(4): 953-62. https://dx.doi.org/10.1016/s0950-3552(98)80022-9.
3. *Sakuragi N., Todo Y., Kudo M., Yamamoto R., Sato T.* A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. Int. J. Gynecol. Cancer. 2005; 15(2): 389-97. https://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15236.x.
4. *Fujii S., Takakura K., Matsumura N., Higuchi T., Yura S., Mandai M.* et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. Gynecol. Oncol. 2007; 107(1): 4-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.08.076.
5. *Cao T.T., Wen H.W., Gao Y.N., Lyu Q.B., Liu H.X., Wang S.* et al. Urodynamic assessment of bladder storage function after radical hysterectomy for cervical cancer. Chin. Med. J. (Engl). 2020; 133(19): 2274-80. https://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000001014.
6. *Maallem M.Z., Arnbrust R., Neymeyer J., Miranda A., Maallem J.* Nerve sparing radical hysterectomy: short-term oncologic, surgical, and functional outcomes. Cancers (Basel). 2020; 12(2): 483. https://dx.doi.org/10.3390/cancers12020483.
7. *Li L., Ma S., Tan X., Zhong S., Wu M.* Surgical, urinary, and survival outcomes of nerve-sparing versus traditional radical hysterectomy: A Retrospective Cohort Study in China. Am. J. Clin. Oncol. 2019; 42(10): 783-8. https://dx.doi.org/10.1097/COC.0000000000000593.
8. *Tsunetoh S., Terai Y., Takai M., Fujiwara S., Tanaka Y., Tanaka T.* et al. Urodynamic outcomes after pelvic nerve-sparing radical hysterectomy with or without neoadjuvant chemotherapy. Oncotarget. 2019; 10(50): 5207-16. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.27147.
9. *Суворова В.А., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В.* Генитоуринарные расстройства после комбинированного и комплексного лечения рака органов женской половой сферы. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 28-33. [Suvorova V.A., Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Morozova K.V. Genitourinary Disorders after Combined and Complex Treatment of the Female Genital Organs Cancer. Obstetrics and Gynecology. 2016; 11: 28-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.28-33.
10. *Kietpeerakool C., Aue-Aungkul A., Galaal K., Ngamjarus C., Lumbiganon P.* Nerve-sparing radical hysterectomy compared to standard radical hysterectomy for women with early stage cervical cancer (stage Ia2 to IIa). Cochrane Database Syst. Rev. 2019; (2): CD012828. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012828.pub2.

11. *Nagai T., Niikura H., Kurosawa H., Tanaka S., Otsuki T., Utunomiya H.* et al. Individualized radical hysterectomy procedure using intraoperative electrical stimulation for patients with cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer. 2012; 22(9): 1591-6. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31826fd684.
12. *Kuwabara Y., Suzuki M., Hashimoto M., Furugen Y., Yoshida K., Mitsuhashi N.* New method to prevent bladder dysfunction after radical hysterectomy for uterine cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2000; 26(1): 1-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2000.tb01192.x.
13. *Sato K., Sato T.* The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. Surg. Radiol. Anat. 1991; 13: 17-22. https://dx.doi.org/10.1007/BF01623135.
14. *Höckel M.* Total mesometrial resection: nerve-sparing extended radical abdominal hysterectomy. Zentralbl. Gynakol. 2001; 123(5): 245-9. https://dx.doi.org/10.1055/s-2001-14786.
15. *Querleu D., Morrow C.P.* Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. 2008; 9(3): 297-303. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3.
16. *Sakuragi N., Murakami G., Konno Y., Kaneuchi M., Watari H.* Nerve-sparing radical hysterectomy in the precision surgery for cervical cancer. J. Gynecol. Oncol. 2020; 31(3): e49. https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e49.
17. *Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Мухтарулина С.В.* Сопоставление различных классификаций радикальных гистерэктомий: усложнение или помощь в понимании? Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5(4): 63-71. [Kaprin A.D., Novikova E.G., Mukhtarulina S.V. Comparison of different classifications of radical hysterectomies: complication or help in understanding? P.A. Herzen Journal of Oncology. 2016; 5(4): 63-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/onkolog20165463-71.
18. *Cibula D., Abu-Rustum N.R., Benedetti-Panici P., Köhler C., Raspagliesi F., Querleu D., Morrow C.P.* New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gynecol. Oncol. 2011; 122(2): 264-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.029.
19. *Possover M., Stöber S., Plaul K., Schneider A.* Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. Gynecol. Oncol. 2000; 79: 154-7. https://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.5919.
20. *Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Раснер П.И., Дьяков В.В., Берников А.Н., Бормотин А.В.* Опыт применения гидродиссекции сосудисто-нервных пучков при выполнении нервосберегающей робот-ассистированной радикальной простатэктомии. В кн.: Материалы XII съезда Российского общества урологов. Москва, 18–21 сентября 2012 г. М.; 2012: 75-6. [Puchkar D.Yu., Kolontarev K.B., Govorov A.V., Rasner P.I., Diakov V.V., Bernikov A.N., Bormotin A.V. Experience of hydrodissection for preservation of neurovascular bundle during robot-assisted radical prostatectomy. In: Materials of the XII Congress of the Russian Society of Urologists. Moscow, September 18–21, 2012. M.; 2012: 75-6. (in Russian)].
21. *Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Гришин Н.А., Троицкий А.А., Исаева А.Г.* Хирургические и патоморфологические результаты тотальной мезоректумэктомии с применением методики водоструйной диссекции при раке прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2016; 6: 17-22. [Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Grishin N.A., Troitskiy A.A., Isaeva A.G. Surgical and pathomorphological results of total mesorectumectomy by using water-jet dissection technique in patients with rectal cancer. Oncological Coloproctology. 2016; 6: 17-22. (in Russian)].
22. *Li L., Ma S., Tan X., Zhong S., Wu M.* The urodynamics and survival outcomes of different methods of dissecting the inferior hypogastric plexus in laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy of type C: A randomized controlled study. Ann. Surg. Oncol. 2019; 26(5): 1560-8. https://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-07228-8.

Поступила 31.08.2021
Принята в печать 20.12.2021
Received 31.08.2021
Accepted 20.12.2021

Сведения об авторах:
Мешкова Мария Александровна, аспирант, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, +7(937)065-81-20, mari.meshkova.95@mail.ru, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
Мухтарулина Светлана Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением гинекологии с химиотерапией, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, +7(916)148-27-13, svmukhtarulina@yandex.ru, 105425, Россия, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51.
Мальцагова Хеда Рамзановна, врач-онколог отделения гинекологии с химиотерапией, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, +7(925)157-67-40, heda16@inbox.ru, 105425, Россия, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51.
Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, руководитель Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
Каприн Андрей Дмитриевич, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

Authors' information:
Maria A. Meshkova, Ph.D. Student, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of the NMRRC, Ministry of Health of Russia, +7(937)065-81-20, mari.meshkova.95@mail.ru, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky str., 3.
Svetlana V. Mukhtarulina, Dr. Med. Sci., Head of the Oncogynecology Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the NMRRC, Ministry of Health of Russia, +7(916)148-27-13, svmukhtarulina@yandex.ru, 105425, Russia, Moscow, 3rd Parkovaya str., 51.
Heda R. Maltsagova, Oncologist at the Department of Gynecology with Chemotherapy, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the NMRRC, Ministry of Health of Russia, +7(925)157-67-40, heda16@inbox.ru, 105425, Russia, Moscow, 3rd Parkovaya str., 51.
Elena G. Novikova, Dr. Med. Sci., Professor, Merited Scholar of the Russian Federation, Head of the Department of Reproductive and Urinary Tract Tumors, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of the NMRRC, Ministry of Health of Russia, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky str., 3.
Andrei D. Kaprin, Director General of the NMRRC of Ministry of Health of Russia, Director of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Chief Non-staff Oncologist of Ministry of Health of Russia, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky str., 3.

Е.Ю. ЛЕБЕДЕНКО[1], О.В. ГАЙДА[1], Я.В. МИХАЙЛЕНКО[2], В.Г. АНУФРИЕВА[1], М.А. РЫМАШЕВСКИЙ[1], Н.В. САБЛИНА[3], А.В. БЕСПАЛАЯ[4]

ВОЗМОЖНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К МОНОТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

[1]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия
[2]ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия
[3]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
[4]ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: *Представить собственный опыт применения вагинального геля (Вапигель) при бактериальном вагинозе у пациенток репродуктивного возраста.*

Материалы и методы: *Эффективность и комплаентность монотерапии бактериального вагиноза интравагинальным гелем (Вапигель) оценивали у 30 пациенток на основании динамики клинических симптомов, pH-метрии вагинальной жидкости, количественных характеристик представителей микробиоты влагалища, приверженности к лечению.*

Результаты: *Монотерапия бактериального вагиноза вагинальным гелем (Вапигель) устраняет субъективные жалобы и клинические симптомы заболевания у 29/30 (96,7%) больных, определяет частоту обнаружения Lactobacillus spp. в концентрации 10^7 КОЕ/мл у 26/30 (86,6%) и восстанавливает физиологические значения pH влагалищного отделяемого у 28/30 (93,3%) пациенток. Приверженность к применению Вапигеля отмечена у 25/30 пациенток (83,3%), отсутствие нежелательных явлений — у 30/30 (100,0%) больных.*

Заключение: *Клиническая эффективность, приемлемость, отсутствие нежелательных явлений и отказов от лечения определяют целесообразность применения Вапигеля в качестве монотерапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста как важного компонента в реализации мероприятий по сокращению назначения антимикробных препаратов в клинической практике.*

Ключевые слова: *бактериальный вагиноз, репродуктивный возраст, интравагинальный гель, пребиотики, растительные полисахариды.*

Вклад авторов: Лебеденко Е.Ю. — координатор исследования, разработка дизайна, протокола, ИРК, анализ полученных данных, редактирование текста; Гайда О.В., Рымашевский М.А. — сбор и анализ полученных данных, написание текста; Михайленко Я.В., Ануфриева В.Г., Саблина Н.В., Беспалая А.В. — сбор и анализ полученных данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Клиническое исследование проведено при поддержке компании ООО «Кинетик-Фарм», 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: Лебеденко Е.Ю., Гайда О.В., Михайленко Я.В., Ануфриева В.Г., Рымашевский М.А., Саблина Н.В., Беспалая А.В. Возможности альтернативных фармакологических подходов к монотерапии бактериального вагиноза у пациенток репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 129-134
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.129-134

E.YU. LEBEDENKO[1], O.V. GAIDA[1], YA.V. MIKHAILENKO[2], V.G. ANUFRIEVA[1], M.A. RYMASHEVSKY[1], N.V. SABLINA[3], A.V. BESPALAYA[4]

POSSIBILITIES OF ALTERNATIVE PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO MONOTHERAPY FOR BACTERIAL VAGINOSIS IN REPRODUCTIVE-AGED PATIENTS

[1]Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia
[3]Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[4]Rostov Regional Perinatal Center, Rostov-on-Don, Russia

Objective: *To present the authors' own experience with monotherapy for bacterial vaginosis with vaginal gel (Vapigel) in reproductive-aged patients.*

Materials and methods: *The efficiency and compliance of monotherapy for bacterial vaginosis with intravaginal gel (Vapigel) were evaluated in 30 patients on the basis of the time course of changes in clinical symptoms, vaginal fluid pH-metry, the quantitative characteristics of representatives of the vaginal microbiota, and treatment adherence.*

Results: *Vaginal gel (Vapigel) monotherapy for bacterial vaginosis eliminates subjective complaints and clinical symptoms of the disease in 29/30 (96.7%) patients, determines the detection rate for Lactobacillus spp. at a concentration of 10^7 CFU/ml in 26/30 (86.6%), and restores the physiological vaginal discharge pH level in 28/30 (93.3%). Adherence to the use of Vapigel was noted in 25/30 (83.3%) patients; no adverse events were observed in 30/30 (100.0%) patients.*

Conclusion: *Clinical efficacy, acceptability, absence of adverse events, and treatment refusals determine the advisability of using Vapigel as a monotherapy for bacterial vaginosis in reproductive-aged women as an important component in the implementation of measures to reduce the prescription of antimicrobial drugs in clinical practice.*

Keywords: *bacterial vaginosis, reproductive age, intravaginal gel, prebiotics, plant polysaccharides.*

Authors' contributions: Lebedenko E.Yu. – research coordinator, development of the design of the investigation and its protocol, IRC, analysis of the findings, editing the text; Gaida O.V., Rymashevsky M.A. – collection and analysis of the findings, writing the text; Mikhailenko Ya.V., Anufrieva V.G., Sablina N.V., Bespalaya A.V. – collection and analysis of the findings.
Conflicts of interest: The authors declare that there are possible conflicts of interest.
Funding: The clinical trial has been conducted with the support of the Kinetik-Farm LLC, Russian Federation.
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: Lebedenko E.Yu., Gaida O.V., Mikhailenko Ya.V., Anufrieva V.G., Rymashevsky M.A., Sablina N.V., Bespalaya A.V. Possibilities of alternative pharmacological approaches to monotherapy for bacterial vaginosis in reproductive-aged patients. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 129-134 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.129-134

Необходимость сдерживания употребления антибактериальных препаратов озвучена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) два десятилетия назад и представлена в общемировой Глобальной стратегии борьбы с антибиотикорезистентностью [1, 2].

Массовое «увлечение» антибактериальными препаратами запустило неуправляемый пандемический процесс формирования устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к применяемым антибактериальным препаратам. Данное явление приводит к многочисленным последствиям для общественного здравоохранения, в том числе и в экономической сфере. Это определило необходимость разработки Глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам, опубликованного ВОЗ в 2016 г. [3]. В числе пяти стратегических целей, провозглашенных в документе, озвучена необходимость оптимизации использования противомикробных препаратов в охране здоровья человека и животных. Создание эффективных и безопасных лекарственных средств отвечает данной глобальной цели.

Сегодняшние реалии подчеркивают актуальность сохраняющегося нерационального применения антимикробных препаратов. В документе ВОЗ указано, что только в Евросоюзе ежегодные потери от нескольких устойчивых штаммов составляют 25 тыс. человек. При прежних подходах к 2030 г. ВОЗ прогнозирует преждевременную гибель 100 млн человек, а к 2065 г. – 300 млн [4–7].

На фоне недостаточной активности в разработке новых антибактериальных средств и сохраняющегося роста антибиотикорезистентности перед акушером-гинекологом возникает сложная клиническая задача [8]. Патологические выделения из влагалища, сопровождающие большинство заболеваний генитального тракта, как правило, инициированы несколькими условно-патогенными типами возбудителей. Наиболее распространенным заболеванием, проявляющимся патологическими вагинальными выделениями, является бактериальный вагиноз (БВ), роль которого в увеличении риска гестационных осложнений, воспалительных заболеваний органов малого таза и рака шейки матки доказана многочисленными исследованиями [9, 10].

Наиболее распространенные способы коррекции нарушенной вагинальной микробиоты предполагают применение препаратов с антибактериальной активностью, клиническая эффективность которых ограничивается их воздействием на условно-патогенные микроорганизмы, снижения концентрации которых недостаточно для выздоровления. Антисептики и дезинфектанты, наряду с антибактериальными препаратами, не восстанавливают уровень облигатных представителей влагалищной микробиоты – лактобактерий, а значит, и оптимальный pH влагалищной жидкости. Применение для восстановления микробиоты влагалища препаратов, содержащих штаммы лактобацилл, зачастую также малоэффективно вследствие их низкой адгезивной активности к влагалищному эпителию [11].

Альтернативой антибиотикотерапии является восстановление эубиотического состояния влагалищной микробиоты селективными пребиотиками – питательным субстратом для лактобацилл, состоящим из растительных полисахаридов. Данные полисахариды имеют структуру, схожую с гликогеном, синтезируемым влагалищными эпителиоцитами. Расщепляясь в процессе естественного

метаболизма, полисахариды остаются непригодным субстратом для других (условно-патогенных) представителей микробиоты влагалища. Дотация во влагалищный биотоп селективных пребиотиков сопровождается быстрым и существенным увеличением популяции индигенных лактобактерий, обладающих высокой адгезивной способностью к клеткам влагалищного эпителия. Продуцируемая лактобактериями молочная кислота создает при этом уровень pH (3,5–4,5), который является крайне неблагоприятным для размножения и вегетирования условно-патогенной флоры (бактерии, грибы). Кроме того, бактериальная масса лактобацилл, проявляя свою высокую антагонистическую активность, синтезирует в высокой концентрации бактериоцины, которые оказывают прямое антимикробное воздействие на транзиторных представителей микробиоты влагалища. Совокупным результатом является существенное снижение титра условно-патогенной микрофлоры до физиологического уровня, что способствует восстановлению нормального соотношения представителей влагалищной микробиоты.

Цель исследования: представить собственный опыт клинической эффективности и комплаентности монотерапии БВ вагинальным гелем (Вапигель) у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациенток в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст 29,4±4,5 года), обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения гинекологического профиля с жалобами на патологические выделения из влагалища, зуд/жжение, диспареунию.

На первом приеме выполнены: сбор анамнеза, осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование.

Для постановки предварительного диагноза БВ были использованы критерии Амселя: наличие гомогенных сероватых влагалищных выделений; pH вагинальной жидкости ⩾4,5; наличие ключевых клеток по результатам микроскопии влагалищного мазка.

Для оценки состояния влагалищной микробиоты применяли исследование ПЦР и «Фемофлор-16» (оценка общего количества бактерий в материале, идентификация 16 показателей биоценоза урогенитального тракта: нормофлора – *Lactobaccillus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia/ Porphyromonas spp., Ureaplasma (urealyticum+parvum), Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Candida spp., Enterobacterium spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus agalactia, Enterococcus spp., Atopobium vaginae, Sneathia spp./ Leptotrichia spp./Fusobacterium spp., Megasphaera spp./ Veillonella spp./Dialister spp., Lachnobacterium spp./ Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp.).*

Забор влагалищного отделяемого производили при гинекологическом осмотре до проведения бимануального исследования. Соскоб выполняли стерильным одноразовым зондом, который помещали в пробирки с реагентом «Проба-Рапид» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Предобработку, транспортировку и хранение материала, выделение ДНК проводили в соответствии с инструкцией к комплекту реагентов для выделения ДНК из биологического материала. Оценку количественного и видового состава представителей влагалищной микробиоты проводили до и после проведенной терапии.

Все диагностические методики в рамках проводимого исследования являлись рутинными, применяемыми в рутинной клинической практике, что определяло наблюдательный (неинтервенционный) характер исследования.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст; БВ, подтвержденный на основании клинических и лабораторных данных; использование барьерных методов контрацепции во время участия в исследовании; информированное согласие пациентки на участие в исследовании и публикацию полученных результатов в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (2020).

Критерии исключения: нарушения влагалищной микробиоты, обусловленные заболеваниями, передаваемыми половым путем *(Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus 1, Herpes simplex virus 2)*; воспалительные заболевания органов малого таза на момент начала исследования; заболевания, требующие назначения антисептиков, антимикотиков, антибиотиков и бактериофагов на момент включения и менее чем за 30 дней до начала исследования; беременность и период лактации; отсутствие приверженности пациентки к терапии; непереносимость компонентов, входящих в состав препарата; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

После гинекологического осмотра, бактериоскопии, pH-метрии влагалищной жидкости, оценки состояния влагалищной микробиоты (ПЦР и «Фемофлор-16») всем пациенткам назначали вагинальный гель (Вапигель) в соответствии с утвержденной инструкцией к препарату: по 1 тюбику ежедневно во влагалище в течение 10 дней.

Рис. 1. Субъективные симптомы БВ и их динамика в ходе лечения

После лечения оценивали клиническую и микробиологическую эффективность монотерапии БВ препаратом «Вапигель» по динамике субъективных симптомов БВ (неприятный запах, зуд/жжение, патологические влагалищные выделения, диспареуния); критериям Амселя; изменению состава вагинальной микробиоты по данным теста «Фемофлор».

Для оценки безопасности терапии анализировали нежелательные явления в динамике лечения, их связь с приемом препарата и выраженность. Для оценки комплаентности всего курса лечения каждую пациентку просили оценить удобство использования препарата Вапигель по шкале комплаентности Мориски–Грина.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рост ГМУ» Минздрава России (Протокол №16/6 от 02 ноября 2020 г.).

Результаты и обсуждение

Характерные для БВ патологические выделения из половых путей с неприятным «рыбным» запахом отмечали до лечения все женщины (100%), включенные в исследование. Зуд и жжение в интимной зоне до лечения были у 25/30 больных (83,3%), диспареуния – у 17/30 пациенток (56,7%) (рис. 1).

По итогам монотерапии БВ Вапигелем отмечалась положительная динамика субъективных клинических симптомов, характеризующаяся снижением частоты жалоб больных на патологические выделения из половых путей: отсутствие таковых отметили 25/30 пациенток (83,3%). Только 5/30 больных (16,7%) отмечали прежний характер влагалищных выделений. Удобство применения препарата и ощущение комфорта, отмечаемое большинством женщин, обеспечивали стабильное психоэмоциональное состояние, что формировало приверженность к лечению. После лечения Вапигелем ни у одной из женщин не сохранялись жалобы на наличие неприятного запаха; зуд и жжение в интимной зоне сохранялись только у 1/30 пациенток (3,3%), прежний дискомфорт при половых контактах отмечали 3/30 больных (10%).

После оценки субъективных признаков БВ проводили объективный осмотр и лабораторную диагностику с использованием критериев Амселя до и после лечения (рис. 2).

При объективном осмотре до лечения наличие гомогенных сероватых влагалищных выделений

Рис. 2. Клинико-лабораторные параметры БВ и их динамика в ходе лечения

Таблица. Частота обнаружения микроорганизмов, идентифицированных в микробиоте влагалища пациенток в динамике лечения

Микроорганизмы	Частота обнаружения в 10^6–10^7 КОЕ/мл	
	до лечения	после лечения
Нормофлора		
Lactobacillus spp.	0	26/30 (86,6%)
Факультативно-анаэробные микроорганизмы		
Enterobacteriaceae spp.	9/30 (30,0%)	1/30 (3,3%)
Streptococcus spp.	8/30 (26,7%)	2/30 (6,6%)
Staphylococcus spp.	6/30 (20,0%)	–
Облигатно-анаэробные микроорганизмы		
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.	28/30 (93,3%)	1/30 (3,3%)
Eubacterium spp.	19/30 (63,3%)	1/30 (3,3%)
Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.	14/30 (46,6%)	–
Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.	19/30 (63,3%)	–
Lachnobacterium spp./Clostridium spp.	4/30 (13,3%)	–
Mobiluncus spp./Corinebacterium spp.	25/30 (83,3%)	1/30 (3,3%)
Peptostreptococcus spp.	26/30 (86,6%)	–
Atopobium vaginae	27/30 (90,0%)	1/30 (3,3%)

выявляли у всех пациенток (рис. 2). Кислотность влагалищной жидкости (pH) ⩾4,5 отмечена у 30 (100%) женщин. Наличие «ключевых клеток» по результатам микроскопии до лечения выявлено в 26/30 образцов (86,7%).

После проведенного лечения характерные для БВ гомогенные влагалищные выделения сохранялись только у 5/30 пациенток, уровень pH⩾4,5 – у 2/30 больных (6,7%). Большинство участниц проведенного исследования отмечали быстрое купирование имеющихся ранее симптомов заболевания. Патогномоничный для БВ признак – «ключевые клетки» после монотерапии Вапигелем не обнаруживали.

У всех 30 участниц исследования до лечения выявлены количественно низкие концентрации (менее 10^5 КОЕ/мл) *Lactobacillus spp.*, значимый уровень количества факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов (таблица). После монотерапии Вапигелем частота обнаружения *Lactobacillus spp.* в концентрации 10^7 КОЕ/мл увеличилась до 86,6% (у 26/30) пациенток, а доля больных с клинически значимым количеством факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов существенно снизилась (таблица).

Оценка комплаентности всего курса лечения показала высокую приверженность пациенток к применению Вапигеля: 25/30 пациенток (83,3%) набрали 4 балла по шкале комплаентности Мориски–Грина, что свидетельствовало о достижении цели лечения у большинства больных. В ходе исследования нежелательных явлений не выявлено ни у одной из 30 больных.

Рецидив клинических симптомов БВ в течение месяца после проведенной монотерапии БВ Вапигелем отметила только 1/30 пациенток (3,3%). Диспареуния и повышенный уровень pH влагалищного отделяемого у 3/30 больных (10,0%) потребовали продления основного курса лечения Вапигелем до 3 недель (1–2 раза в неделю).

Заключение

Результаты исследования показали, что применение Вапигеля – комплексного препарата, содержащего молочную кислоту и растительные полисахариды, устраняет субъективные жалобы и объективные клинические симптомы БВ (обильные влагалищные выделения, зуд/жжение, неприятный запах), восстанавливает оптимальные значения pH, формирует естественную среду для вегетирования эндогенных лактобактерий и сопровождается низкой частотой рецидивов заболевания.

Отсутствие нежелательных явлений и отказов от лечения, наряду с высокой эффективностью, демонстрирует безопасность, высокую комплаентность и целесообразность применения Вапигеля в качестве монотерапии БВ у женщин репродуктивного возраста как важного компонента в реализации мероприятий по сокращению назначения антимикробных препаратов в клинической практике.

Литература/References

1. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [интернет]. Женева: ВОЗ; 2001. [WHO global strate-gy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2001].
2. *Таточенко В.К.* Резистентность к антибиотикам и как ее преодолеть. Комментарий к статье С.В. Ильиной «Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать». Педиатрическая фармакология. 2017; 14(6): 514-9. [Tatochenko V.K. Antibiotic resistance and how to overcome it. Commentary on the article by S.V. Ilyina «Irrational use of antibiotics in medicine: the crisis of antibiotic resistance, and what we can do». Pediatric Pharmacology. 2017; 14(6): 514-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/pf.v14i6.1835.
3. ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [интернет]. Женева: ВОЗ; 2016. Доступно по: http://apps.who. int/iris/bitstre am/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf [WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (in Russian)]. Available at: http://apps.who. int/iris/bitstre am/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Last-line antibiotics are failing. 17 Nov 2016. Available at: https://ecdc. europa.eu/en/news-events/last-line-antibiotics-are-failing.
5. ВОЗ. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень ВОЗ; 2017. [WHO. Antibiotic resistance. WHO newsletter. 2017. (in Russian)].
6. *Давыдов Д.С.* Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018; 18(1): 50-6. [Davydov D.S. The National Strategy of the Russian Federation for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance: Challenges and Prospects of Controlling One of the Global Biological Threats of the 21st Century. BIO preparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2018; 18(1): 50-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56.
7. *Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.* Антибиотикорезистентность в современном мире. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(5): 341-54. https://dx.doi.org/10.15690/pf.v14i5.1782. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in the modern world. Pediatric Pharmacology. 2017; 14(5): 341-54 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/pf.v14i5.1782.
8. *Ventola C.L.* The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015; 40(4): 277-83.
9. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.: РОАГ; 2019. 56 с. [Russian Society of obstetricians-gynaecologists. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. 2nd ed. M.: RSOG; 2019. 56 p. (in Russian)].
10. *Кузнецова И.В., Чилова Р.А.* Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. Акушерство и гинекология. 2018; 5: 143-9. [Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 5: 143-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149.
11. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М.* Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: StatusPraesens; 2012. 16 с. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Two-step therapy for vaginal infections. M.: StatusPraesens; 2012. 16 p. (in Russian)].

Поступила 09.12.2021
Принята в печать 24.12.2021
Received 09.12.2021
Accepted 24.12.2021

Сведения об авторах:
Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, +7(863)252-24-65, Lebedenko08@mail.ru, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Гайда Оксана Владимировна, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, gajdaoksana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6966-1793, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Михайленко Яна Васильевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, Областная клиническая больница № 2, Ростов-на-Дону, +7(863)252-31-83, yanochka.podina@inbox.ru, 344023, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33.
Рымашевский Михаил Александрович, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, +7(863)285-32-13, mikhail.rymashevskiy@mail.ru, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Ануфриева Виталия Геннадьевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, +7(863)234-38-66, vitaliya@list.ru, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Саблина Наталья Валерьевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, +7(495)677-16-11, natalie_sablina@yahoo.de, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5.
Бесполая Ангелина Викторовна, врач акушер-гинеколог родового отделения, Перинатальный центр Ростовской области, +7(863)235-50-18, angelina-koshka@yandex.ru, 344068, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90.
Автор, ответственный за переписку: Елизавета Юрьевна Лебеденко, Lebedenko08@mail.ru

Authors' information:
Elizaveta Yu. Lebedenko, Doctor of Medicine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(863)252-24-65, Lebedenko08@mail.ru, 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nahichevanskiy, 29.
Oksana V. Gaida, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, gajdaoksana@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6966-1793, 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nahichevanskiy, 29.
Yana V. Mikhailenko, obstetrician-gynecologist of the Gynecological Department, Regional Hospital No. 2, Rostov-on-Don, +7(863)252-31-83, yanochka.podina@inbox.ru, 344023, Russia, Rostov-on-Don, 1st Cavalry Army str., 33.
Mikhail A. Rymashevskiy, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(863)285-32-13, mikhail.rymashevskiy@mail.ru, 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nahichevanskiy, 29.
Vitaliya G. Anufrieva, obstetrician-gynecologist of the Gynecological Department, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(863)234-38-66, vitaliya@list.ru, 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nahichevanskiy, 29. Tel.:
Natalya V. Sablina, obstetrician-gynecologist, Gynecological Department, Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department, +7(495)677-16-11, natalie_sablina@yahoo.de, https://orcid.org/0000-0002-8068-120X, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 5
Angelina V. Bespolaya, obstetrician-gynecologist of the Maternity Department, State Perinatal Center of the Rostov Region, +7(863)235-50-18, angelina-koshka@yandex.ru, 344068, Russia, Rostov-on-Don, Bodraya str., 90.
Corresponding author: Elizaveta Yu. Lebedenko, Lebedenko08@mail.ru

ВАПИГЕЛЬ

селективный пребиотик для восстановления и поддержания естественной микрофлоры влагалища

- создаёт оптимальные условия для размножения собственных лактобактерий
- нормализует значения pH влагалища
- устраняет симптомы бактериального вагиноза (БВ) – обильные выделения, зуд, неприятный запах, дискомфорт
- укрепляет и поддерживает местный вагинальный иммунитет
- минимизирует риск рецидивов БВ и заражения ИППП

ВАГИНАЛЬНЫЙ ГЕЛЬ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

www.vapigel.ru

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

С.К. ЗЫРЯНОВ[1,2], О.И. БУТРАНОВА[1]

ЛЕЧЕНИЕ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В УСЛОВИЯХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Candida albicans и non-albicans, возбудители самого распространенного инфекционного заболевания в гинекологической практике – вульвовагинального кандидоза, обладают значительным числом механизмов, позволяющих избегать действия широко распространенных групп противогрибковых препаратов. Лечение вульвовагинального кандидоза в условиях роста резистентности типичных возбудителей представляет актуальную проблему в современной гинекологии. Полиены, включая натамицин, реализуют эффекты путем непосредственной блокады синтеза эргостерола – жизненно необходимого компонента клеточной стенки гриба, в итоге механизмы резистентности основываются именно на изменении строения стеролов грибов. При применении, в том числе длительном, натамицина резистентность развивается, как правило, реже и в меньшей степени в сравнении с рядом прочих широко применяемых для терапии вульвовагинального кандидоза препаратов, что подтверждается данными международных и отечественных исследований.

Заключение: *Отсутствие побочных эффектов, отмеченное в результатах большинства исследований, наряду с быстрым купированием симптоматики и длительным сохранением достигнутого эффекта у женщин различных возрастных групп, а также беременных свидетельствует о целесообразности использования натамицина в терапии вульвовагинального кандидоза, включая хронически рецидивирующую форму, в большинстве случаев характеризующуюся высоким риском резистентности возбудителей.*

Ключевые слова: *натамицин, полиены, азолы, вульвовагинальный кандидоз, резистентность к противогрибковым препаратам.*

Вклад авторов: Зырянов С.К. – редактирование материалов публикации; Бутранова О.И. – обзор литературных источников, написание материалов статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Лечение вульвовагинального кандидоза в условиях резистентности. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 136-146
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.136-146

S.K. ZYRYANOV[1,2], O.I. BUTRANOVA[1]

TREATMENT FOR RESISTANT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

[1]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
[2]City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Candida albicans and non-albicans series, the causative agents of vulvovaginal candidiasis, the most common infectious disease in gynecological practice, have a significant number of mechanisms to avoid the action of widely used groups of antifungal drugs. To treat vulvovaginal candidiasis with the increasing resistance of typical pathogens is an urgent problem in modern gynecology. Polyenes, including natamycin, exert their effects by directly blocking the synthesis of ergosterol, a vital component of the fungal cellular wall; as a result, the mechanisms of resistance are based precisely on changes in the structure of fungal sterols. When natamycin is used, as well as long, its resistance generally occurs less frequently and to a lesser extent than that of a number of other drugs widely used to treat vulvovaginal candidiasis, as evidenced by international and Russian studies.

Conclusion: *The absence of adverse reactions observed in most studies along with rapid symptom relief and long-term preservation of the achieved effect in women of different age groups, as well as pregnant women suggests that it is advisable to use natamycin to treat vulvovaginal candidiasis, including its chronically recurrent type that is characterized by a high risk pathogen resistance.*

Keywords: *natamycin, polyenes, azoles, vulvovaginal candidiasis, antifungal drug resistance.*

Authors' contributions: Zyryanov S.K. – editing of publication materials; Butranova O.I. – review of literature sources; writing the article materials.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared without financial support.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Treatment for resistant vulvovaginal candidiasis. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 136-146 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.136-146

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, поражающих женщин фертильного возраста. Согласно результатам опросов, подавляющее большинство женщин встречаются на протяжении жизни минимум с одним эпизодом ВВК: по данным Farr A. (2021), их доля достигает 70–75% [1], по итогам исследования Yano J. (2019) – 77,5% [2]. Рецидивирующая форма ВВК занимает одно из первых место среди всех микозов в Российской Федерации, по данным Klimko N. et al. (2015), 2 487 215 российских женщин страдают данной патологией (3481/100 000) [3].

Грибы рода *Candida* широко распространены в качестве компонента оппортунистической микрофлоры. Избыточный рост, приводящий к развитию ВВК, может отмечаться на фоне состояний, приводящих к изменению морфофункционального состояния слизистой в вульвовагинальной области, а также состояний, характеризующихся выраженным изменением состава микрофлоры. Физиологическим фактором, провоцирующим в ряде случаев избыточный рост *Candida*, является беременность. По данным Leli C. (2013), достоверно более высокий уровень колонизации *Candida spp.* характерен для беременных в сравнении с небеременными женщинами (31,4% против 19,9%; χ^2=5,59; p=0,018) [4]. Избыточный рост грибов рода Candida в слизистой оболочке влагалища и вульвы приводит к появлению типичной клинической картины, включающей такие симптомы, как вагинальный зуд (91,2%), жжение (68,3%), боль и покраснение (58,1%), выделения из влагалища (55,6%), боль во время полового акта (40,5%), сухость влагалища (29,3%) [2]. Типичная для ВВК симптоматика является причиной значимого снижения качества жизни женщины, в особенности в случае рецидивирующих форм [5, 6]. Провоцировать развитие ВВК могут лечение антибиотиками широкого спектра действия, использование контрацептивов с высоким содержанием эстрогена, повышенная сексуальная активность, беременность и неконтролируемый сахарный диабет [2, 7]. В ретроспективном исследовании, включавшем 950 000 женщин [8], в качестве факторов риска развития ВВК были определены следующие: применение антибиотиков в гинекологии (ОШ=2,88), системных антибиотиков (ОШ=1,45), пероральных контрацептивов (ОШ=1,74), вагинальных контрацептивов (ОШ=1,84), наличие рака (ОШ=1,20) и состояние беременности (ОШ=1,59). Присутствие представителей *Lactobacilli spp.* во влагалище противодействует росту *Candida*, в частности, фунгицидная активность против *C. albicans* и *C. lusitaniae* была продемонстрирована для *L. crispatus* и *L. vaginalis* [9]. Также подавление роста *Candida* было отмечено в присутствии ацетата, бутирата, пропионата, возможное ингибирующее воздействие было продемонстрировано для низкого уровня pH (4–4,5) и высокого уровня лактата. Напротив, стимулирующий эффект в отношении роста *Candida* могут вызывать глюкоза, простагландин E2 и тромбоксан B2 [10].

Роль *Candida* в развитии инфекций слизистых невозможно переоценить. В исследовании [11] было продемонстрировано, что дрожжевые грибы доминировали в мазках из влагалища (40,2%), на 2-м месте по частоте обнаружения находились мазки из ротоглотки (24,9%). В мокроте определялось 20,1% всех изолятов, в соскобах с роговицы – 9,1%, в соскобах с ногтевых пластинок – 5,7% [11]. Среди всех изолятов 49,8% приходилось на долю *C. albicans*, 43,1% составляли прочие штаммы *Candida*, 7,2% – дрожжевые грибы других видов. Прочие штаммы *Candida* включали *C. krusei* (15,6%), *C. famata* (14,4%), *C. rugosa* (11,1%) и *C. lusitaniae* (10,0%). Среди дрожжевых грибов, не относящихся к *Candida*, основным был *Cryptococcus laurentii* (66,7%) [11]. Абсолютное доминирование *C. albicans* в структуре возбудителей ВВК подтверждается данными Moreira D. (2021): при первичных эпизодах ВВК частота выделения *C. albicans* составляет 68,5%, значительно реже встречаются прочие штаммы (*C. tropicalis* (7,5%) и *C. parapsilosis* (5,5%)). *C. albicans* остается основным возбудителем и в случае рецидивирующих форм ВВК (38,5%), другие штаммы включают *C. parapsilosis* (17%), C. glabrata (4%) и *C. tropicalis* (6%) [12]. В практике отечественного здравоохранения отмечается тенденция к снижению доли *C. albicans* в общей структуре грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов с урогенитальным кандидозом, с 90,2% в 2010 г. до 66,7% в 2020 г. (анализ 1927 штаммов дрожжевых грибов) на фоне возрастания распространения *C. glabrata* (с 6,5 до 16,7%), *C. krusei* (с 2,2 до 7,4%), *C. parapsilosis* (с 0 до 4,6%), *C. tropicalis* (с 1,1 до 2,8%) и *C. kefyr* (с 0 до 1,8%) [13].

Стандартные режимы фармакотерапии ВВК включают применение противогрибковых препаратов, относящихся преимущественно к группам азолов и полиенов [1, 14, 15]. Современные данные свидетельствуют о том, что полное излечение в случае ВВК является редко достижимым исходом, несмотря на подавление активной симптоматики; применение многих распространенных противогрибковых препаратов, в частности флуконазола, не всегда позволяет достичь полной эрадикации возбудителя [16]. Рост резистентности дрожжевых грибов – возбудителей ВВК связан с высокой частотой применения основ-

ных групп противогрибковых препаратов на фоне рецидивирующих форм заболевания, частота которых достигает 8% [17]. Отмеченные тенденции к росту резистентности возбудителей ВВК диктуют необходимость динамического мониторинга эффективности имеющихся в арсенале врачей-гинекологов инструментов фармакотерапевтического воздействия.

Основные группы противогрибковых препаратов и их мишени

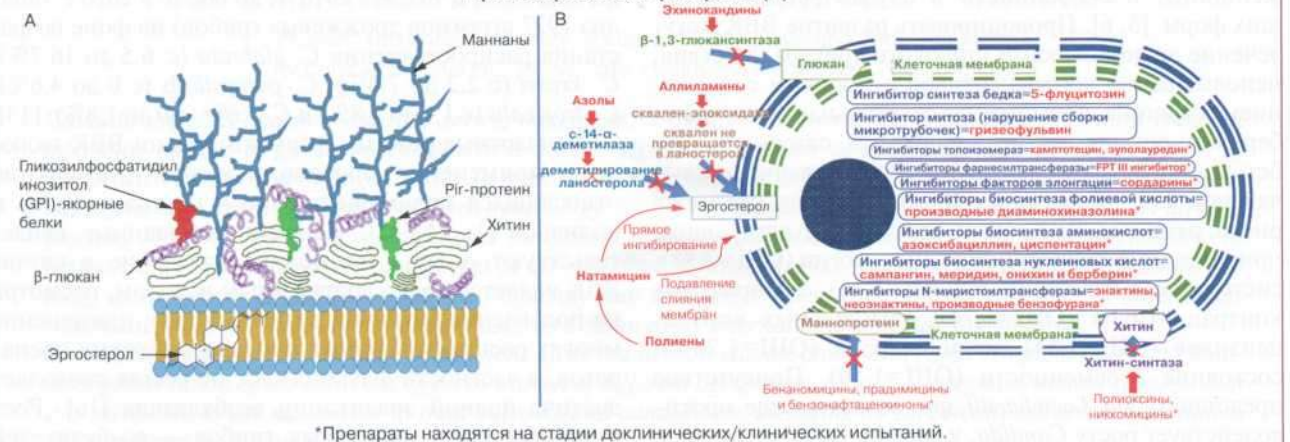
Существующие на фармацевтическом рынке противогрибковые препараты включают полиеновые антибиотики, азолы, эхинокандины, аллиламины и препараты различного происхождения (гризеофульвин, 5-флуцитозин, циклопирокс). Строение и состав мембраны грибковой клетки имеют значительные различия в сравнении с клетками млекопитающих и человека, в частности (рисунок, А). Согласно локализации мишени действия, все препараты можно условно разделить на действующие в зоне клеточной мембраны и действующие на различные внутриклеточные мишени и процессы (рисунок, В). Этот факт лежит в основе создания многочисленных препаратов, нарушающих строение мембраны грибов и не оказывающих аналогичного эффекта в отношении клеток макроорганизма.

Активность против дрожжевых грибов рода *Candida* в различной степени характерна для представителей описанных выше групп препаратов. Таблица содержит данные о спектре противогрибковой активности полиенов, азолов, аллиламинов, эхинокандинов и 5-флуцитозина.

Резистентность к основным группам противогрибковых препаратов

Высокий уровень распространенности ВВК в популяции и рецидивирующий характер течения заболевания лежат в основе роста резистентности грибов рода *Candida* к наиболее применяемым препаратам. Исследование Yassin M.T. (2020) обнаружило максимальный уровень резистентности, включая множественную лекарственную резистентность, в случае *C. glabrata*. Изоляты *C. albicans* характеризовались резистентностью к флуконазолу, клотримазолу и нистатину, наиболее чувствительными оказались изоляты *C. tropicalis*, у которых резистентность была отмечена только к нистатину [19]. При анализе чувствительности *C. albicans*, выделенных у пациенток с рецидивирующим ВВК, доля резистентных изолятов составила 94% [20]. В исследовании, включавшем 150 изолятов *C. albicans* и 89 прочих штаммов дрожжевых грибов, общий уровень резистентности к флуконазолу составил 76%, итраконазолу – 62%, кетоконазолу – 72%, клотримазолу – 55%, вориконазолу – 6%, позаконазолу – 7%, нистатину – 1%, амфотерицину В – 0% [21]. Анализ чувствительности *Candida spp.*, выполненный Bitew A. et al. (2018) [22], обнаружил, что наибольшая общая лекарственная устойчивость видов *Candida* наблюдалась в отношении флуконазола (17,2%) и флуцитозина (5,7%). Все 100% изолятов *Candida* были восприимчивы к вориконазолу, каспофунгину и микафунгину. Изоляты *C. albicans* продемонстрировали 100% чувствительность ко всем протестированным препаратам, за исключением флуконазола и флуцитозина (98% чувствительность для каждого). Изоляты *C. krusei* имели резистентность, равную 100%, в случае флуконазола и 33,3% – в случае флуцитозина. В работе Anh D.N. (2021) 100% чувствительность *C. albicans* была продемонстрирована в случае микафунгина, каспофунгина и миконазола. К амфотерицину В уровень чувствительности составил 95,65%, 5-флуцитозину – 91,3%, флуконазолу – 91,3%, итраконазолу – 82,61%, вориконазолу – 86,95% [23]. По данным Seyoum E. (2020), общее число резистентных к флуконазолу штаммов среди *Candida* составляло 10% [11]. По данным Hashemi S.E. et al. (2019), *C. albicans* характеризуются абсолютной резистентностью к итраконазолу (100%) и чрезвычайно высокой (85,7%) – к флуконазолу, резистентность к каспофунгину

Рисунок. Строение мембраны дрожжевых грибов рода Candida (А) и механизмы действия различных групп противогрибковых препаратов (В)



ᵃПрепараты находятся на стадии доклинических/клинических испытаний.

составила 42,8% [24]. В работе Мальбаховой Е.Т. (2012) оценивалась динамика изолятов дрожжевых грибов за период 2008–2010 гг. [25]. Среди изолятов, полученных от пациенток с ВВК за анализируемый период, снизилось число штаммов, абсолютно чувствительных к азолам: к флуконазолу – в 2,2 раза, к клотримазолу – в 1,9, к кетоконазолу – в 2,7, к итраконазолу – в 1,7 раза. Число штаммов, чувствительных к натамицину, повысилось в 3,4 раза. Анализ параметров динамики резистентности дрожжевых грибов – возбудителей урогенитальных кандидозов в РФ за период 2010–2020 гг. продемонстрировал, что уровень чувствительности *C. albicans* к флуконазолу снизился со 100% до 73,6%, к миконазолу – с 98,8% до 79,2%. Резистентность к итраконазолу возросла в случае *C. albicans* с 14,5 до 52,9%, *C. krusei* – с 0 до 37,5%, *C. parapsilosis* – с 0 до 60,0%. Изоляты *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* характеризовались более чем 50% уровнем резистентности к итраконазолу [13].

Особенности формирования резистентности к противогрибковым лекарственным средствам различаются в зависимости от групповой принадлежности препарата. Чем больше этапов включает механизм действия, тем потенциально большее число факторов может привести к развитию устойчивости грибов. Полиены реализуют действие посредством прямого связывания с эргостеролом клеточной мембраны гриба, в связи с чем основным механизмом приобретенной устойчивости является модификация структуры стеролов клеточной мембраны грибов вследствие мутаций в ERG генах грибов рода *Candida* (*ERG11, ERG3, ERG2 и ERG6*) [26–29]. В сравнении с азолами полиены характеризуются более низким уровнем устойчивости со стороны грибов, в частности возникающей в ответ на длительное применение препарата, что подтверждается работой Streekstra H. et al. (2016), исследовавшей феномен формирования резистентности в ответ на сверхдлительное применение натамицина в условиях эксперимента *in vitro* [30]. Длительность нагрузки натамицином, в зависимости от вида гриба, составила от 12 до 46 недель. После окончания эксперимента минимальная подавляющая концентрация для натамицина в ряде случаев была увеличена, тем не менее, чувствительность была сохранена. Максимальный рост минимальной подавляющей концентрации и, соответственно, резистентности отмечался в случае *Colletotrichum musae* (в 3,25 раза) и *Aspergillus ochraceus* (в 2,85 раза).

Снижение чувствительности к азолам является тревожной тенденцией, характерной как для международной клинической практики, так и для практики отечественного здравоохранения. В основе данного явления лежат комплексные процессы, вовлекающие как нарушения структуры и функции ферментов, необходимых для образования ланостерола (предшественника эргостерола), так и фено-

Таблица. Спектр противогрибковой активности представителей основных групп препаратов (из работы Du W. et al. (2021) [18], с изменениями)

Группа	Препарат	Спектр активности
Азолы	Миконазол	*Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Pseudallescheria boydii, Trichosporon*
	Тиоконазол	*Candida spp.*
	Кетоконазол	*Blastomyces, Candida spp., Histoplasma capsulatum*
	Клотримазол	*Candida spp., Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton*
	Итраконазол	*Aspergillus spp., Blastomyces, Histoplasma capsulatum*
	Позаконазол	*Aspergillus spp., Candida spp.*
	Флуконазол	*Candida spp., Cryptococcus spp.*
	Вориконазол	*Aspergillus spp., Candida spp., Fusarium spp., Scedosporium spp.*
Полиены	Амфотерицин В	*Aspergillus spp., Candida spp., Cryptococcus spp.*
	Нистатин	*Candida spp.*
	Натамицин	*Fusarium spp., Aspergillus spp., Candida spp.*
Эхинокандины	Анидулафунгин	*Candida spp.*
	Каспофунгин	*Candida spp., Aspergillus spp.*
	Микафунгин	*Candida spp.*
Аллиламины	Бутенафин	*Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton Aspergillus spp.*
	Тербинафин	*Trichophyton*
	Нафтифин	*Trichophyton*
Антиметаболит, аналог пиримидина	5-флуцитозин	*Candida spp., Cryptococcus spp.*

мен эффлюкса – обратного выброса молекул препарата из клетки гриба [31–34]. Опубликованы данные, свидетельствующие о повышении устойчивости изолятов грибов к азолам на фоне повышения образования в клеточной мембране сфинголипидов [35].

Устойчивость грибов рода *Candida* к 5-флуцитозину является следствием снижения его внутриклеточного содержания и нарушения процессов метаболизма нуклеотидов, приводящих к уменьшению токсичности препарата [36].

Фермент глюкансинтаза служит основной мишенью для эхинокандинов, связывание, в частности, происходит через белок Fks1. Изменение структуры фермента путем аминокислотных замен приводит к невозможности реализации действия препаратов данной группы [37–39]. Парадоксальный рост грибов в присутствии каспофунгина также может быть объяснен компенсаторным увеличением содержания хитина в клеточной стенке на фоне снижения глюкана [40].

Клиническая эффективность препаратов, активных против *Candida spp.*

Клиническая эффективность противогрибковых препаратов определяется уровнями их концентрации в тканях, которые, в свою очередь, зависят от молекулярной массы, пути введения, продолжительности контакта и способности соединения преодолевать клеточные барьеры. В терапии ВВК противогрибковые препараты могут применяться как системно (внутрь), так и местно, интравагинально. Эффективность обоих путей сопоставима: по данным Кохрановского обзора, местное применение противогрибковых препаратов характеризуется не меньшей эффективностью, но большей безопасностью, связанной со снижением риска системных нежелательных реакций [41]. Фармакотерапия урогенитального кандидоза, включая ВВК, основана на применении азолов и полиенов [1, 14, 15]. Проект Федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с урогенитальным кандидозом, разработанный Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (2020), в качестве препаратов выбора для интравагинального применения содержит клотримазол, натамицин, миконазол, бутоконазол, итраконазол; для перорального приема – флуконазол и итраконазол [42]. Более высокий уровень роста резистентности к азолам в сравнении с полиенами делает последние более привлекательной опцией для фармакотерапии ВВК. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики натамицина свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности при местном применении на коже и слизистых оболочках. В группе полиеновых антибиотиков натамицин характеризуется меньшей токсичностью в сравнении с нистатином при местном применении, системная абсорбция обоих препаратов близка к 0 [43]. Применение натамицина в гинекологии имеет достаточно длительную историю, подтверждающую клиническую эффективность препарата. Большое число работ было опубликовано в 80-е годы XX в., в частности, работа Ainsworth J.W. et al. (1980), демонстрировавшая результаты проспективного исследования, включавшего 50 женщин с вагинальной инфекцией, вызванной *C. albicans*, получавших вагинальные таблетки, содержащие натамицин, в течение 10 дней. Уровень излечения через 2 недели составил 76% и поддерживался в течение последующих 4 недель [44]. В исследовании Buch A. et al. (1982) оценивали эффективность натамицина у 33 пациенток с вагинальным кандидозом (интравагинальные таблетки, 10 дней), чьи партнеры получали либо крема с натамицином, либо плацебо. Последующие осмотры проводились через неделю после прекращения лечения и примерно через месяц. Частота излечения среди пациенток, у которых активно лечились партнеры, составляла 94%, что достоверно не отличалась от частоты 88% для пациенток, чьи партнеры получали плацебо [45]. Christensen E.S. (1982) опубликовал данные эффективности применения натамицина у 88 пациенток с влагалищным инфицированием *C. albicans* (вагинальный крем, 6 дней, по 5 мл (концентрации: 25 мг натамицина/5 мл, 50 мг натамицина/5 мл и 100 мг натамицина/5 мл)). Частота излечения, оцененная по отрицательным культурам мазков через 4–7 дней после прекращения лечения, составила 89,3, 85,7 и 96,9% соответственно для каждой концентрации. Мазки, взятые через 2 недели после следующего менструального периода, показали показатели излечения 67,9, 67,9 и 78,1% соответственно [46]. Результаты трехэтапного рандомизированного контролируемого исследования, включившего 423 пациентки с ВВК, опубликованы Wiedey K.D. et al. (1984). На первом этапе 168 пациенток были рандомизированы в 3 группы, получавшие 3-, 6- или 10-дневный курс лечения суппозиториями, содержащими 100 мг натамицина. На втором этапе 138 женщин были рандомизированы в 3 группы, получавшие либо 1 суппозиторий, содержащий 100 мг натамицина, однократно, либо в 1-й день лечения – суппозиторий 100 мг натамицина, а в 2 последующих – суппозитории, не содержащие активного вещества, либо по одному суппозиторию 100 мг натамицина в течение 3 дней. На третьем этапе 117 женщин были рандомизированы в 3 группы, получавшие либо 300 мг натамицина (по 1 суппозиторию 100 мг натамицина в течение 3 дней), либо суппозитории, содержащие 500 мг клотримазола однократно, либо 600 мг изоконазола однократно. Эффективность применения натамицина была высокой (85–96%) во всех группах, было отмечено положительное влияние натамицина на микробиоценоз влагалища [47]. Сравнение натамицина и миконазола было продемонстрировано в простом слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании (n=52: женщины детородного возраста с ВВК), методом рандомизации пациентки были распределены в 2 группы: 1-я получала суппозитории «Пимафуцин» (100 мг натамицина) 1 раз в день в течение 3 дней, 2-я – вагинальные капсулы «Гино-

Дактарин» (400 мг миконазола нитрата) в течение 3 дней. Результаты свидетельствовали о высокой эффективности обоих препаратов на фоне отсутствия значимых различий. Элиминация *Candida spp.* отмечалась у 81% пациенток в группе натамицина и у 85% пациенток, получавших миконазол ($p>0,7$). Полное купирование симптомов отмечалось у 42% пациенток 1-й группы и у 35% пациенток 2-й группы ($p>0,5$). Нежелательных лекарственных реакций в группе натамицина не было зарегистрировано, в группе миконазола у 1 пациентки был отмечен аллергический контактный дерматит [48]. Масштабное открытое многоцентровое исследование (n=2248, женщины с ВВК, 490 медицинских центров), оценивавшее эффективность 3-дневного курса интравагинального натамицина (суппозитории, 100 мг, 1 раз в день), обнаружило, что показатели эффективности лечения, оцениваемые как «очень хорошие» или «хорошие», были достигнуты в 90% случаев. Переносимость была оценена как «очень хорошая» или «хорошая» в 97% случаев. В 3% случаев было отмечено чувство жжения в вульвовагинальной области [49].

Среди работ, выполненных после 2010 г., стоит остановиться на следующих. Мальбахова Е.Т. и соавт. (2012) представили результаты проспективного исследования эффективности натамицина у пациенток с ВВК различных вариантов течения (1 группа – острое течение (n=11) – свечи вагинальные, 100 мг, 6 дней; 2 группа – пациентки с хроническим течением, разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1 (n=15, 100 мг натамицина в день, 9 дней), подгруппа 2 (n=15, суппозитории 100 мг в день плюс таблетированная форма натамицина, по 1 таблетке 2 раза в сутки, 10 дней с 1-го дня использования свечей с целью элиминации возбудителя из кишечника, а также натамицин в форме крема при симптомах дерматита (2 раза в сутки)). Контрольные визиты и обследование выполнялись через 3 и 6 недель после терапии. В подгруппе 1 повторный курс терапии ВВК в связи с рецидивом потребовался 4 пациенткам (26,7%); в подгруппе 2 рецидив ВВК наблюдался у 1 пациентки (6,7%) ($p<0,001$). При остром течении ВВК была продемонстрирована достаточность назначения натамицина в виде свечей циклом 6 дней, при хроническом рецидивирующем ВВК – необходимость удлиненного курса терапии в течение 9 дней с добавлением таблетированной формы и крема [25].

Высокая эффективность 6-дневного курса натамицина в лечении кандидозного вагинита была представлена в работе Карапетян Т.Э. и соавт. (2014). В рамках проспективного исследования (n=70, средний возраст 27,4±1,3 года) пациентки с лабораторно подтвержденным диагнозом «острый кандидозный вагинит» получали натамицин по 1 вагинальной свече (100 мг) в сутки в течение 6 дней. Контроль эффективности терапии осуществляли через 7–10 дней и через 1 месяц от начала терапии. Результаты продемонстрировали уровень элиминации дрожжевых грибов из вагинального отделяемого, равный 98,6%. При обследовании через 28–31 день было выявлено 0 рецидивов; побочных реакций, связанных с местным применением натамицина, не было отмечено [50].

Согласно данным Мозговой Е.В. и соавт. (2014), применение натамицина характеризовалось более высокой эффективностью на фоне добавления пре- и пробиотиков. В исследование были включены пациентки с первичным эпизодом кандидоносительства (n=24, концентрация *Candida* $<10^5$ КОЕ/мл) и минимальными клиническими проявлениями, получавшие 6-дневный курс препаратом «Примафунгин» («Авексима», Россия) интравагинально (монотерапия), а также пациентки с рецидивирующим ВВК с выраженной симптоматикой (n=36, концентрация *Candida* $<10^5$ КОЕ/мл, микроскопически большое количество лейкоцитов, присутствовали клинические признаки кольпита), получавшие 9-дневный курс в комбинации с пероральным приемом пробиотиков и пребиотиков [51].

Высокий уровень эффективности короткого курса натамицина (3 дня) приводится в результатах исследования Доброхотовой Ю.Э. и соавт. (2018). В рамках проспективного клинического исследования 30 пациенток с острым ВВК получали натамицин в течение 3 дней (Примафунгин («Авексима», Россия)). Положительный клинический результат лечения был отмечен у 91%, микологическая эрадикация – у 96%; был выявлен высокий уровень приверженности терапии [52].

Результаты применения натамицина у пациенток с хроническим рецидивирующим ВВК (проспективное наблюдательное исследование, n=150, средний возраст 30,5±3,5 года): группа 1 (n=50) – хронический рецидивирующий ВВК + кандидозный дисбиоз кишечника, грибы рода *Candida* выявлены в высоких титрах (t 10^4 КОЕ/мл) из влагалища и кишечника – получали натамицин в форме вагинальных свечей по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней + натамицин в кишечнорастворимых таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день перорально в течение 10 дней + поддерживающая терапия 6 месяцев; группа 2 (n=100) – хронический рецидивирующий ВВК, грибы рода *Candida* выявлены в высоких титрах (t 10^4 КОЕ/мл) только из влагалища – получали натамицин в форме вагинальных свечей по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней, из них подгруппа 2а (n=50) – дополнительно получали натамицин в форме вагинальных свечей по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней перед ожидаемым обострением ежемесячно; подгруппа 2б (n=25) – дополнительно получали флуконазол по 150 мг перорально 1 раз в неделю; подгруппа 2в (n=25) – дополнительно получали клотримазол в форме вагинальной таблетки по 500 мг 1 раз в неделю. Клиническое выздоровление было отмечено у 100% пациенток в группах 1 и 2; через 10 дней после окончания терапии у 86% пациенток рост грибов во влагалище отсутствовал, у 24% титр *Candida spp.* из влагалища составил менее 10^3 КОЕ/мл. Исследование материала из кишечника пациенток группы 1 обнаружило отсутствие роста в 100% случаев. Эффективность поддерживающей терапии натамицином составила 98% и достоверно

превосходила таковую в отношении флуконазола (p=0,008) и клотримазола (p=0,024) [53].

Интересны результаты открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов «Таржифорт», суппозитории вагинальные» (метронидазол 500 мг, хлорамфеникол 200 мг, натамицин 150 мг, гидрокортизона ацетат 15 мг; ОАО «Авексима», Россия) и «Тержинан», таблетки вагинальные» (тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 000 МЕ, преднизолона метасульфобензоат натрия 4,7 мг; «Лаборатории Бушара-Рекордати», Франция) в лечении вагинитов различной этиологии (женщины, n=360, 2 параллельные группы, возраст от 18 до 45 лет с клиническим диагнозом «вагинит в острой стадии», уточненный лабораторно). В работе было продемонстрировано отсутствие боли у 98,3%, жжения – у 97,8% и зуда – у 98,9% пациенток группы «Таржифорт» и 98,3, 97,8 и 95,4% пациенток группы «Тержинан»; скорость исчезновения симптомов «боль» и «жжение» – 4,3 и 4,8 дня соответственно, что статистически значимо выше, чем у пациенток, получавших «Тержинан» (5,6 и 5,8 дня) [54].

Эффективность применения натамицина у беременных оценивалась в проспективном когортном исследовании (n=173, из них у 77 – бактериальный вагиноз (БВ), у 37 – аэробный вагинит, у 39 – кандидозный вагинит (КВ), у 20 – БВ + КВ), в зависимости от времени обращения 76 беременных наблюдались с I, 45 – со II и 52 – с III триместра беременности. Пациентки с КВ получали натамицин, 1 вагинальная свеча (100 мг) в сутки в течение 6 дней. Эффективность натамицина составила 94,1%. На 22–23-й неделе рецидив был выявлен у 29,4%, на 33–34-й неделе – у 5,9% пациенток [55].

В работе Николаевой О.А. и соавт. (2016) также представлены данные о применении натамицина у беременных с ВВК (n=80, группа 1 (n=18): натамицин, 3 вагинальных суппозитория; группа 2 (n=20): натамицин, 6 вагинальных суппозиториев; группа 3 (n=24): натамицин, 3 вагинальных суппозитория + натамицин перорально в течение 3 дней (100 мг 4 раза в сутки); группа 4 (n=18): натамицин вагинальные суппозитории + натамицин перорально (100 мг 4 раза в сутки) в течение 6 дней). Лечение полового партнера (натамицин, 2% крем) осуществлялось во всех группах. Максимальная эффективность терапии ВВК была продемонстрирована в группе 4 (0% рецидивов на протяжении всей беременности). Режим, использованный в данной группе, также характеризовался минимальным числом гестационных, родовых и послеродовых осложнений среди всех прочих групп [56].

Эффективность и безопасность применения натамицина у беременных также подтверждаются результатами проспективного рандомизированного слепого исследования, включавшего 60 беременных с ВВК, возраст – от 18 до 37 лет (группа, получавшая Примафунгин («Авексима», Россия) – 30 человек, группа, получавшая Пимафуцин (Temmler Italia S.r.L., Италия) – 30 человек). Результаты продемонстрировали высокую эффективность натамицина в эрадикации *C. albicans* и *C. non-albicans*, а также высокий профиль безопасности применения на всех сроках беременности и лактации, даже при отягощенном гинекологическом анамнезе [57].

Обсуждение

Уникальный механизм действия натамицина характеризуется минимальным числом мишеней для возможного развития резистентности, что выгодно отличает его от многих других антимикотиков. Фунгицидный эффект и широкий спектр действия препарата, наряду с оптимальными фармакокинетическими характеристиками (минимальный уровень системной абсорбции при интравагинальном применении), лежат в основе высокого уровня эффективности и безопасности, продемонстрированного при применении натамицина у женщин репродуктивного возраста и беременных. Натамицин используется 1 раз в сутки на ночь, большинство клинических исследований обнаружило стойкое устранение острой симптоматики и эрадикацию возбудителя у пациенток при применении препарата в течение 6 дней [46, 47, 50–52, 54, 56], ряд работ приводит близкие данные в случае применения препарата коротким, 3-дневным курсом [47–49, 52]. Профиль безопасности препарата, согласно полученным данным, высокий, возникновение нежелательных лекарственных реакций нетипично не только для интравагинальных форм натамицина (суппозитории, крем), но и для системных (таблетки для приема внутрь).

Манифестация ВВК наиболее характерна для II и III триместров беременности [58], в связи с чем оптимальный препарат для местной терапии должен характеризоваться отсутствием рисков для плода. Опубликованные данные клинических исследований продемонстрировали практическое отсутствие нежелательных лекарственных явлений при применении натамицина у беременных. Важным является отмеченное в исследованиях отсутствие нежелательного эффекта натамицина на плод в случае его системного применения [56]. В целом группа полиенов характеризуется достаточно низким уровнем рисков применения у беременных в сравнении с прочими антимикотиками, включая азолы. Тератогенный потенциал натамицина при интравагинальном применении на 2-м и 3-м месяце беременности (критическом периоде для возникновения большинства серьезных врожденных аномалий) не был выявлен (парный анализ случай-контроль, 38 151 беременных женщин, родивших здоровых детей (контрольная группа) и 22 843 беременных, родивших детей с аномалиями/дефектами (скорректированное ОШ 0,9; 95% ДИ 0,4–1,8)). Средний вес при рождении был выше (на 72 г) у новорожденных в контрольной группе, рожденных от матерей, получавших лечение натамицином, по сравнению с данными для новорожденных в контрольной группе (p=0,01), несмотря на меньший гестационный возраст [59].

Анализ масштабной когорты беременных женщин (Квебек, Канада, 1998–2015) позволил оценить риски применения перорального флуконазола в низких и высоких дозах, ≤150 мг и >150 мг соответственно. Исследователями было продемонстрировано, что любое воздействие флуконазола на мать во время беременности приводило к увеличению риска самопроизвольного выкидыша, флуконазол в дозе ≤150 мг, примененный в течение I триместра, увеличивал риск аномалий закрытия перегородки сердца [60]. В работе Zhu Y. (2020) было продемонстрировано, что использование перорального флуконазола в I триместре провоцирует пороки развития опорно-двигательного аппарата. В исследовании анализировались 1 969 954 беременностей, из них 37 650 (1,9%) включали применение флуконазола внутрь и 82 090 (4,2%) – применение местных азолов в течение I триместра. Риск пороков опорно-двигательного аппарата составил 52,1 (95% ДИ 44,8–59,3) на 10 000 беременностей, подвергшихся воздействию флуконазола, по сравнению с 37,3 (95% ДИ 33,1–41,4) на 10 000 беременностей, подвергшихся воздействию местных азолов. Скорректированный относительный риск после точной стратификации оценки предрасположенности составил 1,30 (от 1,09 до 1,56) для скелетно-мышечных пороков развития [61].

Эффективность и безопасность натамицина делают его перспективным препаратом для дальнейшего использования в терапии ВВК, что подтверждается активным поиском новых лекарственных форм, обеспечивающих максимальный эффект при его интравагинальном введении. Высокий уровень эффективности и низкий риск развития резистентности со стороны дрожжевых грибов при использовании натамицина могут также объясняться наличием дополнительного фармакодинамического эффекта, состоящего в возможном противодействии образованию биопленок *Candida spp.* [62], являющихся одним из факторов резистентности и, как правило, включающих клетки грибов, гифы и псевдогифы, образующие подобие сети, покрытой внеклеточным матриксом. Дополнительным положительным терапевтическим эффектом натамицина является его возможное положительное влияние на микробиоценоз влагалища [47], что способствует снижению рисков дальнейшего активного роста *Candida spp.* и вносит вклад в снижение частоты рецидивов данного заболевания, в том числе у такой уязвимой категории больных, как беременные, для популяции которых было продемонстрировано достижение нулевого уровня обострений хронического рецидивирующего ВВК на протяжении всего периода беременности.

Заключение

Высокий уровень эффективности натамицина в отношении различных дрожжевых грибов, наряду с низким потенциалом развития резистентности, а также положительным влиянием на микробиоценоз влагалища, позволяет обеспечить быстрое устранение симптоматики при остром эпизоде ВВК и снизить риск рецидивов при хроническом рецидивирующем ВВК. Удобный режим использования (1 раз в сутки) предполагает высокий уровень приверженности фармакотерапии. Продемонстрированные в клинических исследованиях результаты применения интравагинальных форм натамицина (суппозитории) свидетельствуют о достаточности в большинстве случаев 6-дневного курса приема препарата. Токсические реакции при использовании препарата не характерны, что обеспечивается минимальной системной абсорбцией при интравагинальном применении вследствие высокой гидрофобности молекул. Отсутствие тератогенного потенциала натамицина, наряду с лучшими показателями новорожденных (более высокий вес, несмотря на меньший срок гестации), делает препарат одним из оптимальных фармакотерапевтических инструментов для ведения беременных пациенток с ВВК. Продемонстрированная в исследованиях безопасность системного приема натамицина косвенно свидетельствует о наличии высокого профиля безопасности применения интравагинального натамицина на фоне лактации. Доступные на фармацевтическом рынке РФ отечественные препараты натамицина для интравагинального применения включают монопрепарат «Примафунгин» (суппозитории вагинальные, 100 мг; «Авексима», Россия), а также комбинированный препарат «Таржифорт» (суппозитории вагинальные, метронидазол 500 мг, хлорамфеникол 200 мг, натамицин 150 мг, гидрокортизона ацетат 15 мг; «Авексима», Россия).

Литература/References

1. *Farr A., Effendy I., Frey Tirri B.* et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). Mycoses. 2021; 64(6): 583-602. https://dx.doi.org/10.1111/myc.13248.
2. *Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P.* et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. BMC Womens Health. 2019; 19(1): 48. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8
3. *Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzova Y., Burygina E., Vasilieva N., Denning D.W.* The burden of serious fungal diseases in Russia. Mycoses. 2015; 58 Suppl 5: 58-62. https://dx.doi.org/10.1111/myc.12388.
4. *Leli C., Mencacci A., Meucci M., Bietolini C., Vitali M., Farinelli S., D'Alò F., Bombaci J.C., Perito S., Bistoni F.* Association of pregnancy and Candida vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. Minerva Ginecol. 2013; 65(3): 303-9.
5. *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.
6. *Zhu Y.X., Li T., Fan S.R., Liu X.P., Liang Y.H., Liu P.* Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. Health Qual Life Outcomes. 2016; 14: 65. https://dx.doi.org/10.1186/s12955-016-0470-2
7. *Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., Xu Z., Peters B.M.* Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. J Fungi (Basel). 2020; 6(1): 27. https://dx.doi.org/10.3390/jof6010027.

8. *Jacob L., John M., Kalder M., Kostev K.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis in gynecological practices in Germany: A retrospective study of 954,186 patients. Curr Med Mycol. 2018; 4(1): 6-11. https://dx.doi.org/10.18502/cmm.4.1.27
9. *Jang S.J., Lee K., Kwon B., You H.J., Ko G.* Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of Candida albicans. Sci Rep. 2019; 9: 8121. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4
10. *Rosati D., Bruno M., Jaeger M., Ten Oever J., Netea M.G.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. Microorganisms. 2020; 8(2): 144. https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8020144.
11. *Seyoum E., Bitew A., Mihret A.* Distribution of Candida albicans and non-albicans Candida species isolated in different clinical samples and their in vitro antifungal susceptibility profile in Ethiopia. BMC Infect Dis. 2020; 20(1): 231. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4883-5.
12. *Moreira D., Ruiz L.S., Leite-Jr D.P., Auler M.E., Ramos R.T.B., Costa V.T., Lara B.R., Gasparetto A., Gandra R.F., Melhem M.S.C., Paula C.R.* Difference Between the Profiles Presented by Yeasts that Colonize the Vaginal Mucosa or Cause Primary or Recurrent Candidiasis. Mycopathologia. 2021; 186(3): 411-21. https://dx.doi.org/10.1007/s11046-021-00556-y.
13. *Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н.* Частота выявления грибов рода Candida у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020). Акушерство и гинекология. 2020; 7: 159-65. [Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N. The detection rate of fungi of the Candida genus in patients with urogenital candidiasis and an analysis of the indicators of their antimycotic resistance over a ten-year period (2010–2020). Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 159-65 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.159-165.
14. *Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р.* Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013. [Prilepskaya V.N., Mirzabalaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bairamova G.R. Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. M.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2013. (in Russian)].
15. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: 2019. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. M.: 2019. (in Russian)].
16. *Collins L.M., Moore R., Sobel J.D.* Prognosis and Long-Term Outcome of Women With Idiopathic Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Caused by Candida albicans. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(1): 48-52. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000496.
17. *Sobel J.D., Sobel R.* Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19: 971-7. https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1476490.
18. *Du W., Gao Y., Liu L., Sai S., Ding C.* Striking Back against Fungal Infections: The Utilization of Nanosystems for Antifungal Strategies. Int J Mol Sci. 2021; 22(18): 10104. https://dx.doi.org/10.3390/ijms221810104.
19. *Yassin M.T., Mostafa A.A., Al-Askar A.A., Bdeer R.* In vitro antifungal resistance profile of Candida strains isolated from Saudi women suffering from vulvovaginitis. Eur J Med Res. 2020; 25(1): 1. https://dx.doi.org/10.1186/s40001-019-0399-0.
20. *Nasrollahi Z., Yadegari M.H., Mohammadi S.R.* et al. Fluconazole Resistance Candida albicans in Females With Recurrent Vaginitis and Pir1 Overexpression. Jundishapur J Microbiol. 2015;8(9):e21468. https://dx.doi.org/10.5812/jjm.21468.
21. *Mohamadi J., Havasian M.R., Panahi J., Pakzad I.* Antifungal drug resistance pattern of Candida. spp isolated from vaginitis in Ilam-Iran during 2013-2014. Bioinformation. 2015; 11(4): 203-6. https://dx.doi.org/10.6026/97320630011203.
22. *Bitew A., Abebaw Y.* Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. BMC Womens Health. 2018; 18(1): 94. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-018-0607-z.
23. *Anh D.N., Hung D.N., Tien T.V.* et al. Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of Candida albicans causing vaginal discharge among symptomatic non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam. BMC Infect Dis. 2021; 21(1): 523. https://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06192-7.
24. *Hashemi S.E., Shokohi T., Abastabar M., Aslani N., Ghadamzadeh M., Haghani I.* Species distribution and susceptibility profiles of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of C. lusitaniae. Curr Med Mycol. 2019; 5(4): 26-34. https://dx.doi.org/10.18502/cmm.5.4.2062.
25. *Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Баев О.Р.* Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012, 11(3): 15-21. [Malbakhova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M., Baev O.R. Natamycin and azole agents: clinical and laboratory efficacy in vulvovaginal candidiasis in non-pregnant patients. Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2012; 11(3): 15-21. (in Russian)].
26. *Falconer D., Bille J.* Candida albicans mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(8): 2404-12. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.8.2404-2412.2003.
27. *Geber A., Hitchcock C.A., Swartz J.E., Pullen F.S., Marsden K.E., Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.* Deletion of the Candida glabrata ERG3 and ERG11 genes: effect on cell viability, cell growth, sterol composition, and antifungal susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39(12): 2708-17. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.12.2708.
28. *Hull C.M., Parker J.E., Bader O., Weig M., Gross U., Warrilow A.G., Kelly D.E., Kelly S.L.* Facultative sterol uptake in an ergosterol-deficient clinical isolate of Candida glabrata harboring a missense mutation in ERG11 and exhibiting cross-resistance to azoles and amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(8): 4223-32. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.06253-11.
29. *Ahmad S., Joseph L., Parker J.E.* et al. ERG6 and ERG2 Are Major Targets Conferring Reduced Susceptibility to Amphotericin B in Clinical Candida glabrata Isolates in Kuwait. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(2): e01900-18. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.01900-18.
30. *Streekstra H., Verkennis A.E., Jacobs R., Dekker A., Stark J., Dijksterhuis J.* Fungal strains and the development of tolerance against natamycin. Int J Food Microbiol. 2016; 238: 15-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.08.006.
31. *Revie N.M., Iyer K.R., Robbins N., Cowen L.E.* Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. Curr Opin Microbiol. 2018; 45: 70-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.005.
32. *Robbins N., Caplan T., Cowen L.E.* Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. Annu Rev Microbiol. 2017; 71: 753-75. https://dx.doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345.
33. *Rybak J.M., Dickens C.M., Parker J.E., Caudle K.E., Manigaba K.* et al. Loss of C-5 Sterol Desaturase Activity Results in Increased Resistance to Azole and Echinocandin Antifungals in a Clinical Isolate of Candida parapsilosis. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(9): e00651-17. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.00651-17.
34. *Branco J., Ola M., Silva R.M., Fonseca E., Gomes N.C., Martins-Cruz C.* et al. Impact of ERG3 mutations and expression of ergosterol genes controlled by UPC2 and NDT80 in Candida parapsilosis azole resistance. Clin Microbiol Infect. 2017; 23(8): 575.e1-575.e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.002.

35. *Gao J., Wang H., Li Z.* et al. Candida albicans gains azole resistance by altering sphingolipid composition. Nat Commun. 2018: 9(1): 4495. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06944-1.

36. *Costa C., Ponte A., Pais P.* et al. New Mechanisms of Flucytosine Resistance in C. glabrata Unveiled by a Chemogenomics Analysis in S. cerevisiae. PLoS One. 2015; 10(8): e0135110. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135110.

37. *Perlin D.S.* Echinocandin Resistance in Candida. Clin Infect Dis. 2015; 61 Suppl 6(Suppl 6): S612-S617. https://dx.doi.org/10.1093/cid/civ791.

38. *Coste A.T., Kritikos A., Li J.* et al. Emerging echinocandin-resistant Candida albicans and glabrata in Switzerland. Infection. 2020; 48(5): 761-6. https://doi.org/10.1007/s15010-020-01475-8.

39. *Al-Baqsami Z.F., Ahmad S., Khan Z.* Antifungal drug susceptibility, molecular basis of resistance to echinocandins and molecular epidemiology of fluconazole resistance among clinical Candida glabrata isolates in Kuwait. Sci Rep. 2020; 10(1): 6238. https://doi.org/10.1038/s41598-020-63240-z.

40. *Stevens D.A., Ichinomiya M., Koshi Y., Horiuchi H.* Escape of Candida from caspofungin inhibition at concentrations above the MIC (paradoxical effect) accomplished by increased cell wall chitin; evidence for beta-1,6-glucan synthesis inhibition by caspofungin. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(9): 3160-1. https://doi.org/10.1128/AAC.00563-06

41. *Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M., Bond C., Mollison J., Ludbrook A.* Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev. 2007; 4: CD002845. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002845.pub2.

42. https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/

43. *Carolus H., Pierson S., Lagrou K., Van Dijck P.* Amphotericin B and Other Polyenes-Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. J Fungi (Basel). 2020; 6(4): 321. https://doi.org/10.3390/jof6040321.

44. *Ainsworth J.W., Mellor G.P., Rutherford A.M.* Clinical efficacy of Pimafucin (natamycin) vaginal tablets in a ten-day course for vaginal candidiasis. The New Zealand Medical Journal. 1980; 91(661): 420-1.

45. *Buch A., Christensen E.S.* Treatment of vaginal candidosis with natamycin and effect of treating the partner at the same time. Acta Obstet Gynecol Scand. 1982; 61(5): 393-6. https://doi.org/10.3109/00016348209156578.

46. *Christensen E.S., Buch A.* Vaginal Candida albicans treated with three different concentrations of natamycin (Pimafucin) for 6 days. Acta Obstet Gynecol Scand. 1982; 61(4): 325-8.

47. *Wiedey K.D., Kompa H.E., Franz H.* Dosiswirkungs mit dem polyenantimykotikum Natamycin in einem galenish neu entwickelten Ovulum bei vaginalen Hefeinfektionen. Mycosen. 1984; 27(8): 415-20.

48. *Vartiainen E., Widholm O.* A single-blind, group-comparative study to compare the efficacy of Pimafucin 100 mg ovules and Gyno-Daktarin 400 mg vaginal capsules in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Gist-Brocades Documentation. 1987; 451: 1-16.

49. *Koch J.* Lokalbehandlung von Vaginalmykosen. Der Algemeinarzt 1987; 7: 460-5. German.

50. *Карапетян Т.Э., Анкирская А.С., Муравьева В.В.* Эффективная терапия при кандидозном вагините. Медицинский Совет. 2014; 7: 58-61. [Karapetyan T.E., Ankirskaya A.S., Muravyova V.V. Effective therapy of Candida vaginitis. Medical Council. 2014; 7: 58-61. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-7-58-61.

51. *Мозговая Е.В., Талалаева Н.Е., Маругина Е.А., Рыбина Е.В.* Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных. Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2014; 8-1(96): 57-63. [Mozgovaya E.V., Talalaeva N.E., Marugina E.A., Rybina E.V. Antifungals for Candida vulvovaginitis in pregnant women. Doctor.Ru. 2014; 8-1(96): 57-63. (in Russian)].

52. *Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И.* Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 1(1): 76-81. [Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Possibilities of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Mother and Child. Russian journal of woman and child health. 2018; 1(1): 76-81. (in Russian)]. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81.

53. *Малова И.О., Кузнецова Ю.А.* Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода Candida. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 91(2): 68-75. [Malova I.O., Kuznetsova Yu.A. Current features of the clinical course of uregenital candidosis and analysis of antifungal sensitivity of Candida fungi. Vestnik dermatologii i venerologii/ Bulletin of Dermatology and Venereology. 2015; 91(2): 68-75. (in Russian)]. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-2-68-75.

54. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Баранов И.И.* Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 143-50. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Kulikov I.A., Baranov I.I. The use of a new topical combination drug (metronidazole + chloramphenicol + natamycin + hydrocortisone acetate) for the treatment of vaginitides of various etiologies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 143-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150.

55. *Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Тютюнник В., Анкирская А.С.* Оценка эффективности лечения оппортунистических инфекций влагалища у беременных. Медицинский Совет. 2013; 4-2: 104-7. [Karapetyan T.E., Muravyova V.V., Tyutyunnik V.L., Ankirskaya A.S. Evaluating the effectiveness of treatment of opportunistic vaginal infections in pregnancy. Medical Council. 2013; 4-2: 104-7. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-4-2-104-107.

56. *Николаева О.А., Николаев И.И., Боровкова Л.В., Качалина Т.С., Варшавер Н.М., Семенников М.В., Мотовилова Т.М.* Опыт использования натамицина при беременности. Медицинский Совет. 2016; 5: 132-4. [Nikolaeva O.A., Nikolaev I.I., Borovkova L.V. et al. Experience using natamycin during pregnancy. Medical Council. 2016; 5: 132-4 (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-05-132-134.

57. *Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Кокоева Д.Н.* Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 2(1): 54-8. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Kokoeva D.N. Efficacy and compliance of vulvovaginal candidiasis therapy during pregnancy. Mother and Child. Russian journal of woman and child health. 2018; 2(1): 54-8. (in Russian)].

58. *Agin T.J., Sobel J.D.* Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. Curr Infect Dis Rep. 2015; 17(6): 462. https://doi.org/10.1007/s11908-015-0462-0.

59. *Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P.* A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. Reprod Toxicol. 2003; 17(4): 387-91. https://doi.org/10.1016/s0890-6238(03)00041-8.

60. *Bérard A., Sheehy O., Zhao J.P.* et al. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. CMAJ. 2019; 191(7): E179-E187. https://doi.org/10.1503/cmaj.180963.

61. *Zhu Y., Bateman B.T., Gray K.J.* et al. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. BMJ. 2020; 369: m1494. https://doi.org/10.1136/bmj.m1494.

62. *Agustin M.D.R., Viveconte F.R., Vela Gurovic M.S., Costantino A., Brugnoni L.I.* Effect of quorum sensing molecules and natamycin on biofilms of Candida tropicalis and other yeasts isolated from industrial juice filtration membranes. J Appl Microbiol. 2019; 126(6): 1808-20. https://doi.org/10.1111/jam.14248.

Поступила 17.12.2021
Принята в печать 12.01.2022
Received 17.12.2021
Accepted 12.01.2022

Сведения об авторах:
Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, РУДН,
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель главного врача, ГКБ № 24 ДЗМ, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10, +7(495)787-38-03, zyryanov_sk@rudn.university, https://orcid.org/0000-0002-6348-6867
Бутранова Ольга Игоревна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, РУДН,
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, +7(903)376-71-40, butranova-oi@rudn.ru, https://orcid.org/0000-0001-7729-2169

Authors' information:
Sergey K. Zyryanov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, RUDN University,
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6; Deputy Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department,
127015, Russia, Moscow, Pistsovaya str., 10, +7(495)787-38-03, zyryanov_sk@rudn.university, https://orcid.org/0000-0002-6348-6867
Olga I. Butranova, Ph.D, Associated Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, RUDN University,
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6, +7(903)376-71-40, butranova-oi@rudn.ru, https://orcid.org/0000-0001-7729-2169

ТАРЖИФОРТ®

ОРИГИНАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВАГИНИТОВ[1]

ШИРОКИЙ СПЕКТР ЛЕЧЕНИЯ В ОДНО НАЗНАЧЕНИЕ

www.targifort.ru

4 вещества

7 действий

- ЭТИО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
  1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ
  2. ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОЕ
  3. ПРОТИВОГРИБКОВОЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ (СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ)
  4. ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
  5. АНТИЭКССУДАТИВНОЕ
  6. ПРОТИВООТЕЧНОЕ
  7. ПРОТИВОЗУДНОЕ

Препарат для эмпирической терапии вагинитов, вызванных различной и/или смешанной флорой.

Препарат с более быстрым эффектом нивелирования клинических симптомов – боль и жжение – относительно препарата сравнения (на 1 сутки быстрее)[2].

Оптимальная основа для суппозиториев – СУППОЦИР АМ – способствует равномерному распределению действующих веществ по поверхности слизистой оболочки, повышает комфорт для пациенток[3].

1. Инструкция по медицинскому применению, (ТАРЖИФОРТ®, суппозитории вагинальные, ЛП-006231 от 02.06.2020); 2. Аполихина И.А., Саидова А.С., Куликов И.А. и соавт. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. Акушерство и гинекология, 2020, 7, 143.
3. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и соавт. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. РМЖ. Мать и дитя., 2019, 2, 113.

avexima ОАО «Авексима», 125284, г. Москва, Ленинградский пр., дом 31 А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Н. СТРИЖАКОВ[1], И.В. ИГНАТКО[1], И.М. БОГОМАЗОВА[1], Е.В. ТИМОХИНА[1], В.С. БЕЛОУСОВА[1], Е.Л. МУРАВИНА[2], Ю.А. САМОЙЛОВА[2], Т.В. РАССКАЗОВА[2]

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С ОТСУТСТВИЕМ ОБЕИХ ПОЧЕК

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Актуальность: *Снижение скорости клубочковой фильтрации у пациенток с хроническими болезнями почек при развитии почечной недостаточности приводит не только к возникновению бесплодия и аменореи, но также к высокому риску неблагоприятного течения и исходов беременности. Более половины детей, чьи матери нуждаются в проведении заместительной почечной терапии, рождаются недоношенными и имеют дефицит массы тела. Увеличение количества часов гемодиализа минимизирует риск антенатальной гибели плода благодаря улучшению контроля клиренса азота мочевины.*
Описание: *В настоящем клиническом наблюдении представлены данные анамнеза, а также особенности течения и перинатальный исход беременности 34-летней пациентки с отсутствием обеих почек после перенесенной двусторонней нефрэктомии в рамках одномоментной трансплантации почки донора, а затем и трансплантатэктомии вследствие развития терминальной почечной недостаточности на фоне быстропрогрессирующего гломерулонефрита и отторжения аллотрансплантата. В течение года до момента наступления беременности, а также на всем ее протяжении пациентка получала заместительную почечную терапию.*
Заключение: *Своевременная коррекция параметров гемодиализа и метаболических нарушений позволила пролонгировать беременность до срока, прогностически благоприятного с перинатальных позиций.*

Ключевые слова: *заместительная почечная терапия, отсутствие обеих почек, почечная недостаточность, программный гемодиализ, хронические болезни почек.*

Вклад авторов: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – концепция и дизайн исследования; Богомазова И.М., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В. – сбор и обработка материала; Игнатко И.В., Богомазова И.М. – статистическая обработка данных; Богомазова И.М. – написание текста; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В. Особенности течения и исход беременности у пациентки с отсутствием обеих почек. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 148-152
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.148-152

A.N. STRIZHAKOV[1], I.V. IGNATKO[1], I.M. BOGOMAZOVA[1], E.V. TIMOKHINA[1], V.S. BELOUSOVA[1], E.L. MURAVINA[2], YU.A. SAMOYLOVA[2], T.V. RASSKAZOVA[2]

THE FEATURES OF THE COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY IN A PATIENT WITH THE ABSENCE OF BOTH KIDNEYS

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[2]S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Background: *A decreased glomerular filtration rate in patients with chronic kidney diseases with the development of renal failure leads not only to infertility and amenorrhea, but also to a high risk for the unfavorable course and outcomes of pregnancy. More than half of babies whose mothers require renal replacement therapy are born prematurely and are underweight. An increasing number of hemodialysis hours minimize the risk of antenatal fetal death because of the improved monitoring of urea nitrogen clearance.*
Case report: *This clinical observation gives the history data of a 34-year-old patient with the absence of both kidneys after bilateral nephrectomy as part of a one-stage donor kidney transplantation and then transplantatectomy for end-stage renal failure in the presence of rapidly progressive glomerulonephritis and allograft rejection, as well as*

the features of the course of her pregnancy and perinatal outcomes. The patient received renal replacement therapy for a year before and throughout the pregnancy.

Conclusion: *Timely correction of hemodialysis parameters and metabolic disorders could prolong pregnancy to the period that was prognostically favorable from the perinatal points of view.*

Keywords: *renal replacement therapy; absence of both kidneys; renal failure; program hemodialysis; chronic kidney diseases.*

Authors' contributions: Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S. – concept and design of the investigation; Bogomazova I.M., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V. – material collection and processing; Ignatko I.V., Bogomazova I.M. – statistical data processing; Bogomazova I.M. – writing the text; Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belousova V.S. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The authors declare that there is no funding.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data.

For citation: Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V. The features of the course and outcome of pregnancy in a patient with the absence of both kidneys. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 148-152 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.148-152

Известно, что благоприятное течение беременности невозможно без соответствующих анатомо-функциональных изменений в организме матери [1]. Гестационная перестройка функциональной активности почек обусловлена прежде всего выраженным снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которое формируется к 6-й неделе беременности под воздействием гормонов релаксина и эндотелина и способствует увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 50–85% по сравнению с таковой у небеременных женщин [2]. Повышение СКФ, с одной стороны, приводит к уменьшению концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, а с другой – способствует возрастанию фракционной экскреции белка до 0,3 г в сутки, преимущественно за счет альбумина. Снижение интенсивности процессов реабсорбции в почечных канальцах провоцирует появление физиологической гестационной глюкозурии в объеме от 1 до 10 г глюкозы в сутки, а также повышение экскреции мочевой кислоты [3].

СКФ рассчитывается при помощи трех основных формул: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronicipal Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) и Cockcroft–Gault, однако если первые две (MDRD и CKD-EPI), как правило, недооценивают, то третья (Cockcroft–Gault) может как недооценивать, так и переоценивать СКФ в период гестации, особенно у пациенток с гипертензивными расстройствами. Поэтому объективная оценка фильтрационной способности почек у беременных возможна лишь при динамическом исследовании концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови [4].

Женщины с хроническими болезнями почек (ХБП) даже при отсутствии протеинурии и артериальной гипертензии подвержены риску неблагоприятного течения и исходов беременности – развитию преэклампсии, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, а также прогрессированию почечной недостаточности. Риск осложнений прямо пропорционален степени почечной дисфункции и наличию сопутствующих заболеваний – хронической гипопластической анемии, сахарного диабета и гипертензивных расстройств [5].

Клинически значимая протеинурия (⩾0,3 г/л) при наличии ХБП является показанием к проведению профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) посредством назначения антикоагулянтов (препаратов низкомолекулярных гепаринов) и антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты) [6].

Препараты, снижающие скорость экскреции белка и замедляющие прогрессирование почечной недостаточности, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II – продемонстрировали тератогенные эффекты в виде дисплазии почек плода и синдрома задержки его роста вплоть до антенатальной гибели, вследствие чего их применение во время беременности небезопасно [7]. Также тератогенным эффектом обладают некоторые иммуносупрессанты – микофенолата мофетил и циклофосфамид, используемые для лечения ХБП. Указанные препараты провоцируют развитие у плода пороков сердца, диафрагмальной грыжи, микрогнатии, расщелины верхней губы и неба, брахидактилии, гипоплазии ногтей, поэтому они должны быть отменены до наступления беременности или в ранние ее сроки [8]. Тем не менее кортикостероиды, азатиоприн и ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус), применяемые при поражении почек аутоиммунной этиологии, а также у пациенток после трансплантации почек, напротив, имеют хороший профиль безопасности и могут применяться во время беременности [9].

У детей, родившихся от матерей с ХБП, в 5 раз выше, чем в популяции, диагностируются задержка внутриутробного развития, недоношенность и ранняя неонатальная смертность и в 9 раз выше – мертворождение [10].

Сам факт наступления беременности у пациенток с ХБП весьма маловероятен, поскольку снижение СКФ способствует подавлению пикового выброса лютеинизирующего гомона (ЛГ), что приводит к отсутствию овуляции с развитием бесплодия и аме-

нореи [11]. Бесплодие также может быть результатом приема некоторых препаратов для лечения ХБП, таких как, например, циклофосфамид при волчаночном нефрите [12].

Беременность у реципиентов почечного трансплантата также наступает достаточно редко (5 случаев на 100 000 родов), однако проведение трансплантации почек увеличивает шансы на живорождение в 10 раз по сравнению с проведением заместительной почечной терапии [13–16]. На сегодняшний день зарегистрировано более 4700 успешно завершившихся беременностей у пациенток после трансплантации почки [17].

Взаимосвязь между снижением СКФ и фертильностью на сегодняшний день установлена и доказана. Многочисленные исследования показали, что 37–60% пациенток, которым проводится заместительная почечная терапия, страдают аменореей, и лишь у 42% из них наблюдаются регулярные менструальные циклы [18].

Вследствие достижения определенных успехов в проведении хронического гемодиализа в настоящее время мы наблюдаем увеличение числа беременных среди женщин, получающих заместительную почечную терапию [19]. За последние 60 лет число живорождений у пациенток, находящихся на гемодиализе, возросло с 25% в 1960 г. до 75% и более в настоящее время, хотя следует иметь в виду, что 53,4% детей рождаются недоношенными и 65% имеют дефицит массы тела при рождении. Несколько проведенных исследований доказывают, что увеличение количества часов гемодиализа уменьшает вероятность наступления преждевременных родов и минимизирует риск антенатальной гибели плода вследствие улучшения контроля клиренса азота мочевины [20].

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует не только возможность самопроизвольного наступления беременности, но и благоприятные ее исходы у пациентки с отсутствием обеих почек, получающей заместительную почечную терапию.

Клиническое наблюдение

Первобеременная А., 34 года, обратилась в приемное отделение акушерского стационара на сроке гестации 19–20 недель с жалобами на появление отеков нижних конечностей.

Из анамнеза пациентки известно, что в 15-летнем возрасте впервые в общем анализе мочи была выявлена микрогематурия. Через 2 года вследствие перенесенной острой респираторной вирусной инфекции произошло развитие гломерулонефрита, по поводу которого было проведено лечение антибиотиками, дезагрегантами и антикоагулянтами. В течение следующего года появились и стали нарастать симптомы хронической анемии, артериальной гипертензии и почечной недостаточности. При обследовании были обнаружены антитела к цитоплазме нейтрофилов – ANCA и миелопероксидазе, на основании чего диагностирован гломерулонефрит на фоне микроскопического полиангиита и проведена пульс-терапия кортикостероидами и циклофосфамидом, а также назначены антигипертензивные препараты. В 19-летнем возрасте при появлении признаков терминальной почечной недостаточности была выполнена билатеральная нефрэктомия с одномоментной трансплантацией почки от родственного донора (отца). Спустя 14 лет пациентке была произведена нефротрансплантатэктомия в связи с возникновением быстропрогрессирующего гломерулонефрита и отторжения аллотрансплантата. При гистологическом исследовании был обнаружен эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черга–Страусса – некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра). С этого времени пациентка находилась на программном гемодиализе с частотой 5–6 процедур в неделю.

Настоящая беременность – первая, одноплодная, желанная, наступила самопроизвольно в течение года с момента нахождения на заместительной почечной терапии, до 19–20 недель протекала без осложнений на фоне приема блокаторов «медленных» кальциевых каналов и низкомолекулярных гепаринов.

По данным лабораторного исследования крови во время пребывания в акушерском стационаре у пациентки были обнаружены анемия, гипопротеинемия, а также высокие показатели креатинина и мочевины (715 мкмоль/л и 28,2 ммоль/л соответственно). В рамках консультативного осмотра совместно с нефрологом и терапевтом было принято решение произвести коррекцию параметров гемодиафильтрации, в результате чего произошло снижение концентрации креатинина (до 402,4 мкмоль/л) и мочевины (до 13,2 ммоль/л). Беременной также была выполнена инфузия альбумина и введен препарат для стимуляции гемопоэза. Учитывая стабилизацию состояния женщины, принято решение о возможности пролонгирования беременности на данном этапе на фоне проведения заместительной почечной терапии в ежедневном режиме.

С этого момента регулярно осуществлялся динамический контроль основных лабораторных и инструментальных показателей пациентки. Параметры креатинина и мочевины находились в пределах физиологических значений. По данным УЗИ матки и плода на сроке 31–32 недели гестации впервые были выявлены признаки плацентарной недостаточности, проявившиеся синдромом задержки роста плода асимметричной формы. По результатам проведения эхографического исследования в динамике прирост фетометрических показателей отсутствовал.

Учитывая нецелесообразность дальнейшего пролонгирования беременности с перинатальных позиций, было принято решение о досрочном родоразрешении, в рамках подготовки к которому пациентка была переведена на нефракционированный гепарин под контролем показателей гемостаза.

На сроке 32–33 недели беременности в условиях спинальной анальгезии произведено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечена живая недоношенная девочка без видимых травм и пороков развития массой 1400 г, ростом 39 см, с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни – 6 и 7 баллов соответственно.

На 8-е сутки после родоразрешения в удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара на амбулаторный этап лечения.

Новорожденная девочка находилась на самостоятельном дыхании и энтеральном питании, с 3-х суток жизни переведена на второй этап выхаживания, а на 14-е сутки выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Данное клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное завершение беременности у пациентки с тяжелым прогрессирующим заболеванием, приведшим к развитию терминальной почечной недостаточности, стало возможным не только благодаря использованию высоких технологий (заместительной почечной терапии), но также слаженной и преемственной работе целой команды профессионалов, взявших на себя ответственность за жизнь матери и ребенка.

У пациентки с отсутствием обеих почек, находившейся на программном гемодиализе, самопроизвольное наступление беременности оказалось реальным благодаря отсутствию на тот момент нарушений менструальной функции. Вследствие своевременно и грамотно подобранных параметров и кратности процедур гемодиафильтрации, учитывая гестационные изменения концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, а также комплексной коррекции метаболических нарушений, появилась перспектива пролонгировать беременность до срока, прогностически благоприятного с перинатальных позиций.

Литература/References

1. *Van Balen V.A.L., Van Gansewinkel T.A.G., Haas S., Spaan J.J., Ghossein-Doha C., Van Kuijk S.M.J.* et al. Maternal kidney function during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(3): 297-307. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20137.
2. *Cheung K.L., Lafayette R.A.* Renal physiology of pregnancy. Adv. Chronic Kidney Dis. 2013; 20(3): 209-14. https://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.01.012.
3. *Hladunewich M.A.* Chronic kidney disease and pregnancy. Semin. Nephrol. 2017; 37(4): 337-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.005.
4. *Wiles K., Bramham K., Seed P.T., Nelson-Piercy C., Lightstone L., Chappell L.C.* Serum creatinine in pregnancy: a systematic review. Kidney Int. Rep. 2018; 4(3): 408-19. https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.015.
5. *Bramham K., Seed P.T., Lightstone L., Nelson-Piercy C., Gill C., Webster P.* et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. Kidney Int. 2016; 89(4): 874-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.012.
6. *Cabiddu G., Castellino S., Gernone G., Santoro D., Moroni G., Giannattasio M.* et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. J. Nephrol. 2016; 29(3): 277-303. https://dx.doi.org/10.1007/s40620-016-0285-6.
7. *Sarwar A.* Drugs in renal disease and pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019; 57: 106-19. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.03.006.
8. *Rengasamy P.* Congenital malformations attributed to prenatal exposure to cyclophosphamide. Anticancer Agents Med. Chem. 2017; 17(9): 1211-27. https://dx.doi.org/10.2174/1871520616666161206150421.
9. *Gerosa M., Meroni P.L., Cimaz R.* Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women. Expert Opin. Drug Saf. 2014; 13(12): 1591-9. https://dx.doi.org/10.1517/14740338.2014.951326.
10. *Nevis I.F., Reitsma A., Dominic A., McDonald S., Thabane L., Akl E.A.* et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6(11): 2587-98. https://dx.doi.org/10.2215/CJN.10841210.
11. *Burgner A., Hladunewich M.A.* Women's reproductive health for the nephrologist. Am. J. Kidney Dis. 2019; 74(5): 675-81. https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.017.
12. *Barrett P.M., McCarthy F.P., Kublickiene K., Cormican S., Judge C., Evans M.* et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2020; 3(2): e1920964. https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20964.
13. *Gouveia I.F., Silva J.R., Santos C., Carvalho C.* Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease. J. Bras. Nefrol. 2021; 43(1): 88-102. https://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0055.
14. *Пилия З.А., Ходжаева З.С., Кравченко Н.Ф., Кирсанова Т.В.* Проблемы беременности у реципиенток нефротрансплантата. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 14-20. [Piliya Z.A., Hodzhaeva Z.S., Kravchenko N.F., Kirsanova T.V Pregnancy problems in kidney transplant recipients. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 6: 14-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.14-20.
15. *Шаталова Е.А., Зубков В.В., Шмаков Р.Г., Подуровская Ю.Л., Кравченко Н.Ф., Ванько Л.В.* Беременность после трансплантации паренхиматозных органов: осложнения, исходы, перспективы. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 5-11. [Shatalova E.A., Zubkov V.V., Shmakov R.G., Podurovskaya Yu.L., Kravchenko N.F., Vanko L.V. Pregnancy after solid organ transplantation: Complications, outcomes, prospects. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2017; 7: 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.5-11.
16. *Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Кравченко Н.Ф., Мурашко А.В.* Родоразрешение беременных женщин с трансплантированной почкой. Акушерство и гинекология. 2010; 4: 41-4. [Murashko L.Ye., Kandidova I.Ye., Kravchenko N.F., Murashko A.V. Delivery in pregnant women with the grafted kidney. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2010; 4: 41-4. (in Russian)].
17. *Vijayan M., Pavlakis M.* Pregnancy and kidney transplant recipient. 2017; 26(6): 494-500. https://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000363.
18. *Palmer B.F., Clegg D.J.* Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017; 18(1): 117-30. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9385-9.
19. *Wiles K., Oliveira L.* Dialysis in pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019; 57: 33-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.11.007.
20. *Piccoli G.B., Minelli F., Versino E., Cabiddu G., Attini R., Vigotti F.N.* et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. Nephrol. Dial. Transplant. 2016; 31(11): 1915-34. https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv395.

Поступила 01.09.2021
Принята в печать 17.11.2021
Received 01.09.2021
Accepted 17.11.2021

Сведения об авторах:
Стрижаков Александр Николаевич, д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор РАН, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Богомазова Ирина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(926)305-04-03, Irinka.bogomazova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Белоусова Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Муравина Елена Львовна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Российская Федерация, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Самойлова Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности №1 родильного дома, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Российская Федерация, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Рассказова Татьяна Викторовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности №1 родильного дома, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, +7(499) 782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Российская Федерация, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Михайловна Богомазова, Irinka.bogomazova@mail.ru

Authors' information:
Alexander N. Strizhakov, Dr. Med. Sci., Academician of the RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Irina V. Ignatko, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of the RAS, Professor of the RAS, Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Irina M. Bogomazova, PhD., Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(926)305-04-03, Irinka.bogomazova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726, 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena V. Timokhina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Vera S. Belousova, PhD., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena L. Muravina, PhD., Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russian Federation, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Yulia A. Samoylova, PhD., Head of the Department of Pregnancy Pathology No. 1 of the maternity hospital, S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russian Federation, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Tatyana V. Rasskazova, obstetrician-gynecologist of the Department of Pregnancy Pathology No. 1 of the maternity hospital, S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russian Federation, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Corresponding author: Irina M. Bogomazova, Irinka.bogomazova@mail.ru

З.С. ХОДЖАЕВА, К.А. ГОРИНА, М.В. ЮРОВА, К.Т. МУМИНОВА,
М.С. ОШХУНОВА, Н.И. КЛИМЕНЧЕНКО

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ НАЛОЖЕНИЯ ЭКСТРЕННОГО СЕРКЛЯЖА ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Актуальность: *Преждевременные роды – одна из лидирующих медико-социальных проблем в акушерстве, несмотря на проводимые масштабные профилактические и превентивные программы, в том числе на государственном и международном уровнях. Прогностическим проявлением спонтанных преждевременных родов (сПР) является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая в ряде случаев протекает субклинически и при поздней диагностике или манифестации требует проведения экстренных мер, которыми являются «rescue cerclage» (экстренный, или «спасительный», серкляж).*

Описание: *Беременной с отягощенным акушерским анамнезом выполнена хирургическая коррекция критической ИЦН в пограничные сроки, что в сочетании с адекватно подобранной консервативной терапией и последующей установкой разгрузочного поддерживающего акушерского пессария, а также тщательным инфекционным мониторингом микробиоты влагалища позволило пролонгировать беременность до доношенного срока.*

Заключение: *Своевременная диагностика ИЦН позволяет в плановом порядке, после необходимого дообследования осуществлять весь спектр профилактических мероприятий; однако в ряде случаев, обусловленных клиническим сценарием, при достаточном опыте хирурга и возможностях акушерского стационара возможно проведение экстренного серкляжа как единственно возможной спасительной меры, направленной на пролонгирование беременности и улучшение перинатальных исходов.*

Ключевые слова: *критическая истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, «спасительный» серкляж, микробиологический мониторинг, перинатальные исходы.*

Вклад авторов: Ходжаева З.С., Горина К.А., Юрова М.В., Муминова К.Т., Ошхунова М.С., Клименченко Н.И. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Ходжаева З.С., Горина К.А., Юрова М.В., Муминова К.Т., Ошхунова М.С., Клименченко Н.И. Успешный опыт наложения «экстренного серкляжа» при критической истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 153-157
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.153-157

Z.S. KHODZHAEVA, K.A. GORINA, M.V. IUROVA,
K.T. MUMINOVA, M.S. OSHKHUNOVA, N.I. KLIMENCHENKO

SUCCESSFUL EXPERIENCE WITH RESCUE CERCLAGE FOR CRITICAL ISTHMICOCERVICAL INSUFFICIENCY

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

Background: *Preterm birth (PB) is one of the leading sociomedical problems in obstetrics, despite the ongoing large-scale prevention programs, including those implemented at national and international levels. The prognostic manifestation of spontaneous PB is isthmicocervical insufficiency (ICI) that occurs subclinically in some cases and, when its diagnosis is delayed or its manifestation is late, requires emergency measures that are rescue cerclage (emergency or salvage cerclage).*

Case report: *A pregnant woman with a family obstetric history underwent surgical correction of critical ICI within the borderline period, which in combination with adequately chosen medical therapy and subsequent insertion of an unloading obstetric pessary, as well as carefully monitoring the vaginal microbiota against infections, made it possible to prolong the pregnancy to full term.*

Conclusion: *The timely diagnosis of ICI makes it possible to implement a whole range of preventive measures in a planned manner after the necessary pre-examination; however, a rescue cerclage can be carried out as the only*

possible salvage measure aimed at prolonging pregnancy and improving perinatal outcomes in a number of cases due to the clinical scenario, with the surgeon's sufficient experience and the capabilities of an obstetric hospital.

Keywords: *critical ischemicocervical insufficiency, preterm birth, rescue cerclage, microbiological monitoring, perinatal outcomes.*

Authors' contributions: Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Iurova M.V., Muminova K.T., Oshkhunova M.S., Klimenchenko N.I. – development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; reviewing publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patient has signed an informed consent form to publish her data.

For citation: Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Iurova M.V., Muminova K.T., Oshkhunova M.S., Klimenchenko N.I. Successful experience with rescue cerclage for critical isthmicocervical insufficiency. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 153-157 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.153-157

Американская коллегия акушеров-гинекологов определяет истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН) как состояние, являющееся осложнением беременности, при котором развивается функциональная и/или анатомическая несостоятельность шейки матки, ведущая к возможной потере беременности [1]. Более точное определение ИЦН представлено в других публикациях, согласно которым «ИЦН характеризуется укорочением длины шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм (на всем протяжении) ранее 37 недель беременности без клинической картины преждевременных родов (ПР)» [2, 3]. ИЦН осложняет течение каждой сотой беременности [4, 5]; у женщин с повторными поздними выкидышами ИЦН встречается в каждом пятом случае и составляет 20% [5], а при ранних ПР – почти в каждом третьем случае и достигает 30% [1]. Патогенетические механизмы развития несостоятельности шейки матки начинаются с изменений, происходящих на биохимическом уровне, и приводят к структурно-функциональной реорганизации замыкательного аппарата стромы шейки матки, дезорганизации коллагеновых волокон, что клинически проявляется ее безболезненным укорочением и прогрессирующей дилатацией [6–8]. Все вышеуказанные изменения неминуемо приводят к «классическому сценарию» реализации ПР: пролабированию плодного пузыря и/или преждевременному разрыву плодных оболочек либо инициации родовой деятельности. Канадское общество акушеров-гинекологов регламентирует обязательное прохождение всеми беременными комплексного исследования вероятности развития ИЦН, которое включает детальную оценку данных акушерского анамнеза (внутриматочные вмешательства, хирургические манипуляции на шейке матки: конизация, трахелэктомия и т.д.), анализа течения и исходов предыдущих беременностей (ИЦН, спонтанные ПР, поздний выкидыш), наличия стигм дисплазии соединительной ткани (как частный случай – синдром Элерса–Данло, как общий и наиболее распространенный – недифференцированная дисплазия) [9]. При наличии совокупности факторов, указывающих на высокий риск реализации спонтанных ПР должна проводиться динамическая ультразвуковая цервикометрия (УЗ-цервикометрия), по результатам которой персонифицированно определяется тактика ведения пациентки [4]. Учитывая малосимптомную клиническую картину, в клинических рекомендациях Минздрава России «Истмико-цервикальная недостаточность» всем беременным в 18–20$^{0/6}$ недель в рамках экспертного ультразвукового исследования (УЗИ) рекомендовано проводить УЗ-цервикометрию [10]. Оправданной тактикой, гарантирующей благоприятный результат, является комплексное исследование шеечно-влагалищной микробиоты с идентификацией облигатных и факультативных анаэробов накануне хирургической коррекции ИЦН [11]. Хирургическим методом коррекции ИЦН является наложение швов на шейку матки, что с высокой степенью вероятности гарантирует успешное пролонгирование беременности при выполнении в плановом режиме. В то же время экстренный (ургентный, «спасительный») серкляж сопряжен с большими техническими трудностями и высоким риском прерывания беременности [4, 12]. Поэтому коррекция ИЦН должна проводится своевременно, в плановом порядке в сроках беременности 16$^{0/7}$–26$^{0/7}$ недель беременности [4]. В случае принятия данного решения необходимо тщательно взвесить пользу и риск от проводимой процедуры с учетом гестационного срока (сознавая, что с увеличением срока беременности повышаются риски), степени укорочения шейки матки и раскрытия цервикального канала, наличия/отсутствия пролабирования плодного пузыря, квалификации акушера-гинеколога и технологических возможностей стационара; после 24$^{0/7}$ недель данная процедура может выполняться только в стационаре III уровня [13]. Тем не менее, несмотря на вероятные риски, согласно данным крупного рандомизированного клинического исследования, выполнение экстренного серкляжа приводило к пролонгированию беременности минимум на 4 недели [14]. Ряд исследований продемонстрировал преимущество применения метода хирургической коррекции ИЦН в неотложном порядке перед консервативной тактикой (постельный режим, медикаментозная профилактика) [15–18].

В данной статье представляется поэтапное описание акушерского менеджмента, оказавшего ключе-

вое влияние на перинатальные исходы у повторнобеременной с отягощенным акушерским анамнезом и осложненным течением данной беременности.

Клиническое наблюдение

26 мая 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в экстренном порядке самотеком в приемный покой обратилась беременная И., 29 лет, с гестационным сроком 23–24 недели и жалобами на периодические тянущие боли внизу живота до 15–20 раз за сутки.

Из анамнеза известно, что данная беременность четвертая, наступила самопроизвольно, без преконцептуальной подготовки. Первая беременность в 2010 г. была медикаментозно прервана на ранних сроках по желанию пациентки. Впоследствии было выполнено выскабливание полости матки ввиду наличия остатков хориальной ткани, послеоперационный период протекал гладко, без клинически выраженных признаков инфекционно-воспалительных осложнений.

Вторая и третья беременности, наступившие последовательно в 2012 и 2013 гг. соответственно, завершились самопроизвольными полными выкидышами на ранних сроках.

Из особенностей соматического статуса обращает на себя внимание варикозное расширение вен нижних конечностей, осложненное хронической венозной недостаточностью С2 класса по CEAP, наличием миопии слабой степени.

Пациентка наблюдалась в женской консультации по месту жительства и проходила периодические осмотры и УЗИ в частном медицинском центре. С I триместра беременность протекала на фоне угрозы прерывания: в 10–11 недель гестации клинически отмечались периодические тянущие боли внизу живота, эхографически визуализировалась отслойка хориона, в связи с чем была госпитализирована в стационар, где проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности. С аналогичными жалобами была повторно госпитализирована в гинекологическое отделение г. Зеленограда во II триместре, по данным УЗ-цервикометрии, выполненной в сроке 13–14 недель, длина шейки матки составила 27 мм, с целью коррекции проявлений ИЦН был установлен акушерский пессарий (модель доктора Арабин). До 23 недель гестации еженедельно проводилась динамическая УЗ-цервикометрия (максимальное укорочение шейки матки до 15 мм), однако, со слов пациентки, хирургические методы коррекции предложены не были, инфекционный мониторинг состояния микробиоты влагалища не проводился (ни молекулярно-биологическими, ни микроскопическими, ни культуральными методами).

При осмотре в приемном покое: выраженный тонус матки, усиливающийся при пальпации и физической активности. При влагалищном исследовании определяется акушерский пессарий. Отмечены признаки преждевременного созревания шейки матки: ее центрирование, укорочение до 1,0 см и размягчение, а также расширение и размягчение области внутреннего зева. Через своды определялась низко расположенная предлежащая часть плода. Также было отмечено обильное количество светлых выделений, в связи с чем выполнен тест на подтекание околоплодных вод, детектирующий компоненты амниотической жидкости во влагалищном секрете, результат – отрицательный.

В связи с угрозой экстремально ранних ПР, ИЦН у повторнобеременной с отягощенным акушерским анамнезом было принято решение о немедленной госпитализации в отделение патологии беременности с целью дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

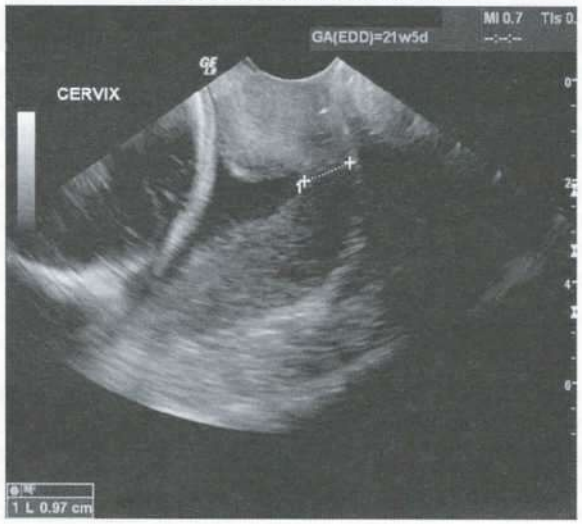
По данным клинико-лабораторных методов верифицировано выраженное укорочение шейки матки до 7 мм (рисунок) с воронкообразным расширением области внутреннего зева, что отражало данные физикального обследования (см. выше).

Учитывая высокий риск травматизации и нарушения целостности нижнего полюса плодного пузыря в связи с техническими трудностями при проведении хирургической коррекции ИЦН и начала экстремально ранних ПР, проведена антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода. С пациенткой и членами семьи проведена беседа о возможных высоких рисках экстремально ранних ПР и возможных неблагоприятных прогнозах для плода в случае начала родовой деятельности. Учитывая, что данная беременность была желанной, совместно принято решение о ее пролонгировании.

27 мая 2019 г. в условиях стационара проведена хирургическая коррекция ИЦН путем наложения одного циркулярного и одного П-образного шва на шейку матки по методу А.И. Любимовой и Н.М. Мамедалиевой.

По данным контрольного УЗИ, выполненного через 3 дня, отмечались структуризация шейки матки и увеличение длины до 20 мм, при осмотре в зеркалах швы сформировали шейку матки, погружения

Рисунок. УЗ-цервикометрия: укорочение шейки матки, длина сомкнутой части шейки матки до 7 мм (обозначено пунктирной линией)



и прорезывания их не отмечалось. Учитывая анамнез, методом выбора при рассмотрении препаратов токолического действия был выбран индометацин, обладающий не только расслабляющим эффектом на миометрий, но и блокирующий воспалительный каскад, являющийся ведущей доказанной причиной экстремально ранних ПР. Лечение проводилось под динамическим контролем количества околоплодных вод по данным УЗИ. По достижении клинического эффекта и снятия эпизода угрожающих ПР пациентка была выписана домой на поддерживающей терапии микронизированным прогестероном и офисным токолизом блокаторами Са-каналов.

На амбулаторном этапе проводился тщательный комплексный инфекционный мониторинг микробиоты нижнего генитального тракта с таргетной санацией согласно видовой идентификации микроорганизмов.

В III триместре беременности пациентка трижды находилась на стационарном лечении в отделении патологии беременности Центра, проводилась терапия, направленная на пролонгирование. В 27–28 недель гестации, несмотря на проведенную коррекцию ИЦН и тщательный динамический мониторинг за состоянием микробиоты нижнего генитального тракта, отмечались прогрессирующие признаки ИЦН (размягчение и укорочение шейки матки), погружение швов в толщу шейки матки вследствие низко расположенной предлежащей части растущего плода, в связи с чем был установлен поддерживающий разгрузочный акушерский пессарий (модели доктора Арабин).

В условиях стационара была продолжена комплексная терапия, направленная на пролонгирование беременности: гормональная (микронизированный прогестерон), токолитическая (блокаторы рецепторов окситоцина (трактоцил), повторный курс индометацина), спазмолитическая (миотропного действия). Клинический эффект был достигнут, пациентка выписана с рекомендациями в удовлетворительном состоянии.

В сроке 37 недель гестации, учитывая крайне осложненное течение беременности и состояние шейки матки, снятие швов и удаление акушерского пессария было решено провести в условиях стационара. После чего в 37–38 недель (что еще раз подтверждает «истинную» ИЦН) развилась спонтанная регулярная родовая деятельность, родился живой доношенный мальчик массой 2800 г, длиной 49 см, с оценкой состояния по шкале Апгар на 1-й минуте – 8 баллов, на 5-й минуте – 9 баллов. По данным катамнеза, ребенок находится на грудном вскармливании, растет и развивается соответственно возрасту, в раннем неонатальном периоде инфекционно-воспалительных осложнений не отмечалось.

Обсуждение

Стремительная картина развития ИЦН являлась прогностически неблагоприятным фактором для вынашивания данной беременности и сопровождалась высоким риском поздней потери и/или экстремально ранних ПР у пациентки с отягощенным акушерским анамнезом. Rescue cerclage («спасительный» серкляж) в данной клинической ситуации был, с одной стороны, единственным методом выбора, но с другой – и «терапией отчаяния», сопровождающейся высоким риском как для акушера, так и для пациентки. Представленный опыт при ретроспективном анализе показывает эффективность подобной тактики, но, учитывая высокие риски, хирургическую коррекцию ИЦН было бы более рационально провести раньше, в дебюте ИЦН. В качестве сопутствующей консервативной терапии в ситуации «поздней» хирургической коррекции препаратами выбора рекомендуется рассматривать токолитики с противовоспалительным эффектом, а также своевременную таргетную санацию дисбиотических процессов влагалища [19, 20]. Следует отметить, что в течение беременности не проводилась системная антибактериальная терапия, процедура серкляжа сопровождалась лишь проведением расширенного курса антибиотикопрофилактики, что согласуется с современными литературными данными о необходимости взвешенного подхода к назначению антибактериальной терапии с точки зрения перинатального программирования [21].

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможности пролонгирования беременности при условии комплексного подхода и динамического мониторинга в ведении пациенток с ИЦН. Применение комбинированных методов, хирургических, механических и консервативных, направленных на пролонгирование беременности, является обоснованным, так как разнонаправленные эффекты потенцируют действие друг друга. Крайне важным моментом является опыт хирурга, выполняющего операцию, что сопровождается возможностью достижения оптимального результата при ведении пациентов с угрозой экстремально ранних ПР, так как позволяет пролонгировать беременность до сроков, максимально улучшающих перинатальные исходы в первую очередь для будущей новой жизни.

Литература/References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet. Gynecol. 2014; 123(2, Pt. 1): 372-9. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
2. *Brown R., Gagnon R., Delisle M.-F.*; Maternal Fetal Medicine Committee. Cervical insufficiency and cervical cerclage. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(12): 1115-27. https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30764-7.
3. *Kagan K.O., Sonek J.* How to measure cervical length. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 45(3): 358-62. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14742.
4. *Brown R., Gagnon R., Delisle M.-F.* No. 373-Cervical insufficiency and cervical cerclage. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2019; 41(2): 233-47. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009.
5. *Thakur M., Mahajan K.* Cervical incompetence. StatPearls; 2020.
6. *Olson D.M.* The role of prostaglandins in the initiation of parturition. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2003; 17(5): 717-30. https://dx.doi.org/10.1016/s1521-6934(03)00069-5.
7. *Boyle A.K., Rinaldi S.F., Norman J.E., Stock S.J.* Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. J. Reprod. Immunol. 2017; 119: 62-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.008.

8. *Kim M.G., Shim J.Y., Pak J.H., Jung B.K., Won H.S., Lee P.R.* et al. Progesterone modulates the expression of interleukin-6 in cultured term human uterine cervical fibroblasts. Am. J. Reprod. Immunol. 2012; 67(5): 369-75. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01094.x.

9. *Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С.* Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2019; 8: 54-61. [Guseinova G.E., Khodzhaeva Z.S. Clinical and anamnestic features of women with preterm premature rupture of membranes. Obstetrics and Gynecology. 2019; 8: 54-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.54-61.

10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Normal pregnancy." 2020. (in Russian)].

11. *Ходжаева З.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Гусейнова Г.Э., Горина К.А.* Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 30-8. [Khodzhaeva Z.S., Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Guseinova G.E., Gorina K.A. The composition and stability of the vaginal microbiota in pregnant women during dynamic observation. Obstetrics and Gynecology. 2019; 7: 30-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.30-38.

12. *Başbuğ A., Doğan O.* A comparison of emergency and therapeutic modified Shirodkar cerclage: an analysis of 38 consecutive cases. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2019; 16(1): 1-6. https://dx.doi.org/10.4274/tjod.galenos.2018.33410.

13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преждевременные роды», 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines "Preterm Birth". 2021. (in Russian)].

14. *Althuisius S.M., Dekker G.A., Hummel P., van Geijn H.P.*; Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189(4): 907-10. https://dx.doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00718-x.

15. *O'Brien J.M.* Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes. Obstet. Gynecol. 2006; 107(6): 1421-2; author reply 1422. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000220657.00101.a2.

16. *Stupin J.H., Duvid M., Siedentopf J.-P., Dudenhausen J.W.* Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008; 139(1): 32-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.11.009.

17. *Schorr S.J., Morales W.J.* Obstetric management of incompetent cervix and bulging fetal membranes. J. Reprod. Med. 1996; 41(4): 235-8.

18. *Olatunbosun O.A., Al-Nuaim L., Turnell R.W.* Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilatation in pregnancy. Int. Surg. 1995; 80(2):170-4.

19. *Тетруашвили Н.К.* Привычный выкидыш. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 70-87. [Tetruashvili N.K. Recurrent abortion. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2017; 4:70-87. (in Russian)].

20. *Porter T.F., Scott J.R.* Evidence-based care of recurrent miscarriage. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2005; 19(1): 85-101. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.11.005.

21. *Kenyon S., Brocklehurst P., Jones D., Marlow N., Salt A., Taylor D.* MRC ORACLE Children Study. Long term outcomes following prescription of antibiotics to pregnant women with either spontaneous preterm labour or preterm rupture of the membranes. BMC Pregnancy Childbirth. 2008; 8(1): 14. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-8-14.

Поступила 01.09.2021
Принята в печать 20.09.2021
Received 01.09.2021
Accepted 20.09.2021

Сведения об авторах:

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)407-75-67, zkhodjaeva@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Горина Ксения Алексеевна, н.н.с. I отделения акушерского патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)649-77-32, k_gorina@oparina4.ru, http://orcid.org/0000-0001-6266-2067, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Юрова Мария Владимировна, врач-аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья ИПО, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(499)248-05-53, m_yurova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0179-7635, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Муминова Камилла Тимуровна, к.м.н., младший научный сотрудник I отделения акушерского патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)373-77-07, k_muminova@oparina4.ru, https:// orcid.org/0000-0003-2708-4366, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ошхунова Мадина Султановна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)407-75-67, m_ashunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7044-7962, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Клименченко Наталья Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник I отделения акушерского патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(903)756-45-72, n_klimenchenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9901-225X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Research of Obstetrics Institute of the Institution (Department of Obstetrics), Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(916)407-75-67, zkhodjaeva@mail.ru, https:// orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Ksenia A. Gorina, Junior Researcher the Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(926)649-77-32, k_gorina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6266-2067, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Maria V. Iurova, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(499)248-05-53, m_yurova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0179-7635, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Kamilla T. Muminova, PhD, Junior Researcher the Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(916)373-77-07, k_muminova@oparina4.ru, https:// orcid.org/0000-0003-2708-4366, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Madina S. Oshkhunova, PhD student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(916)407-75-67, m_ashunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7044-7962, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Nataly I. Klimenchenko, PhD, Senior Researcher the Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(903)756-45-72, n_klimenchenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9901-225X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

А.Р. ПЛОЦКИЙ[1], Е.П. ГАНЧАР[1], А.Л. ГУРИН[1], И.И. КУЗЬМИЧ[2], Е.В. КОНОНОВ[1]

АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ПРАВОГО РОГА АНОМАЛЬНО РАЗВИТОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ПЕРЕВЯЗКИ ВОСХОДЯЩЕЙ ВЕТВИ ПРАВОЙ МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ

[1]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
[2]Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Актуальность: *Пороки развития внутренних половых органов имеют различные клинические проявления. Отклонения в анатомическом строении половых органов могут служить причиной серьезных осложнений в акушерской практике.*
Описание: *Представлен случай некроза правого рога двурогой матки, возникший вследствие перевязки восходящей ветви правой маточной артерии. Описана клиническая картина, приведены данные дополнительных методов исследования. Особый акцент сделан на причинах запоздалой диагностики осложнения. Приведен краткий обзор литературы по данной проблеме.*
Заключение: *Причиной некроза матки явилась перевязка восходящей ветви правой маточной артерии, которая была единственным источником кровоснабжения правого маточного рога аномально сформированной матки. Своевременная диагностика некроза матки возможна при сопоставлении клинической картины с данными дополнительных методов диагностики — отсутствие нормальной архитектоники матки, наличие пузырьков газа в миометрии, аваскуляризация миометрия. Врожденные пороки развития внутренних половых органов сопровождаются не только изменением их анатомической формы, но и нарушением формирования сосудов в них, что следует учитывать при обследовании и родоразрешении пациенток с данной патологией.*

Ключевые слова: *некроз матки, беременность, врожденные аномалии развития внутренних половых органов.*

Вклад авторов: Плоцкий А.Р. — концепция, написание, оформление статьи, редактирование материала; Ганчар Е.П. — концепция статьи, сбор, обработка материала; Гурин А.Л., Кузьмич И.И., Кононов Е.В. — сбор материала.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Плоцкий А.Р., Ганчар Е.П., Гурин А.Л., Кузьмич И.И., Кононов Е.В. Асептический некроз правого рога аномально развитой матки после перевязки восходящей ветви правой маточной артерии. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 158-162
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.158-162

A.R. PLOTSKI[1], E.P. GANCHAR[1], A.L. GURIN[1], I.I. KUZMICH[2], E.V. KONONOV[1]

ASEPTIC NECROSIS OF THE RIGHT HORN OF AN ABNORMALLY DEVELOPED UTERUS AFTER LIGATION OF THE ASCENDING BRANCH OF THE RIGHT UTERINE ARTERY

[1]Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
[2]Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

Background: *Malformations of internal genital organs have various clinical manifestations. Anatomical structural abnormalities of the genitals can cause serious complications in obstetric practice.*
Case report: *The paper describes a case of necrosis of the right horn of a bicornuate uterus, which results from ligation of the ascending branch of the right uterine artery. It depicts the clinical presentations and presents the data of additional studies. Particular emphasis is placed on the causes of delayed diagnosis of complications. A brief review of the literature on this problem is given.*
Conclusion: *The cause of uterine necrosis was the ligation of the ascending branch of the right uterine artery, which was the only source of blood supply to the right uterine horn of the abnormally formed uterus. Uterine necrosis can be timely diagnosed, by comparing its clinical presentation with additional diagnostic test data (the absence of the normal uterine architectonics, the presence of gas bubbles in the myometrium, and its avascularization). Congenital malformations of the internal genital organs are accompanied not only by a change in their anatomical shape, but also by their impaired blood vessel formations, which should be taken into account when examining and delivering patients with this pathology.*

Keywords: *uterine necrosis, pregnancy, congenital malformations of the female internal organs.*

Authors' contributions: Plotski A.R. – concept, writing, design of the article; editing the material; Ganchar E.P. – concept of the article; material collection and processing; Gurin A.L., Kuzmich I.I., Kononov E.V. – material collection.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Plotski A.R., Ganchar E.P., Gurin A.L., Kuzmich I.I., Kononov E.V. Aseptic necrosis of the right horn of an abnormally developed uterus after ligation of the ascending branch of the right uterine artery. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 158-162 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.158-162

Врожденные пороки развития половых органов, возникающие вследствие нарушений эмбрионального развития мюллеровых протоков, наблюдаются в общей популяции женщин с частотой от 4 до 7% [1]. Клинические проявления врожденных аномалий могут быть весьма разнообразными – от полного отсутствия какой-либо симптоматики до серьезных нарушений в функционировании органов репродуктивной системы. Отклонения в анатомическом строении половых органов могут приводить к различным осложнениям в акушерской практике. Известно, что перевязка маточных и яичниковых артерий в сочетании с наложением гемостатических компрессионных швов широко применяется при лечении гипотонических маточных кровотечений. Использование указанных методик в большинстве случаев не приводит к негативным последствиям ввиду наличия обширных коллатералей, обеспечивающих восстановление кровоснабжения матки [2]. В нашем сообщении приводится клинический случай некроза правого рога аномально сформированной матки после изолированной перевязки правой маточной артерии.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 33 лет, поступила в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» 26.04.2018 с доношенной беременностью для планового родоразрешения. У пациентки имелась врожденная аномалия развития мочеполовой системы: удвоение матки и агенезия правой почки. Настоящая беременность четвертая: первая и вторая беременности закончились самопроизвольными выкидышами в 2013 и 2014 гг., третья – прервана в малом сроке. Диагноз аномалии половых органов у данной пациентки был установлен после прерывания первой беременности в 2013 г. при ультразвуковом исследовании. Со слов пациентки, все беременности развивались в правой матке. Каких-либо дополнительных методов диагностики для уточнения состояния органов мочеполовой системы не проводилось. Настоящая беременность не была запланирована, предгравидарная подготовка не осуществлялась. Беременность протекала без осложнений.

27.04.2018 произошел преждевременный разрыв плодных оболочек. В связи с неготовностью родовых путей к родам, отсутствием родовой деятельности, а также с учетом врожденной аномалии развития внутренних половых органов и отягощенного акушерского анамнеза, пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения. 27.04.2018 в 01.45 был извлечен плод женского пола массой 2850 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Во время оперативного вмешательства установлено, что беременность развивалась в правом роге матки, левая матка была слегка увеличена в размерах; придатки с обеих сторон не изменены. Оба маточных рога соединялись между собой в области нижнего сегмента тонкой соединительнотканной перегородкой, сообщения между полостями не установлено. Ввиду гипотонического состояния правого рога матки и в связи с наличием гематомы между листками широкой связки выполнена перевязка восходящей ветви маточной артерии на протяжении без выделения ее из окружающих тканей на фоне внутривенного введения утеротоников. Проведенные мероприятия дали положительный эффект (рис. 1). Операция закончена типично. Общая кровопотеря составила 650 мл.

В послеоперационном периоде пациентка предъявляла жалобы на постоянный субфебрилитет (37,2–37,4°С), незначительные боли в области послеоперационной раны. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию (цефотаксим, метронидазол, с 14-х суток – меропенем), сохранялась субфебриль-

Рис. 1. Матка после лигирования a. uterina dextra

ная температура, имели место лохии с неприятным запахом. При ультразвуковом исследовании, выполненном многократно, отмечалось отсутствие инволюции правого рога матки, в полости матки постепенно увеличивалось количество гиперэхогенного содержимого, а с 19-х суток послеродового периода создавалось впечатление о «разволокнении» миометрия при отсутствии четкой границы между ним и полостью матки (рис. 2). При инструментальном обследовании полости матки получен весьма скудный соскоб. При лабораторном обследовании обращали на себя внимание анемия (гемоглобин 70–78 г/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, постепенное прогрессивное увеличение содержания тромбоцитов (до 820–896×10^9/л); при этом уровни С-реактивного белка и прокальцитонина находились в пределах нормы.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, на 26-е сутки послеродового периода выполнена диагностическая гистероскопия. Под внутривенным наркозом после фиксации шейки матки слева от нее на стенке влагалища удалось обнаружить гипоплазированный вход в левый маточный рог, который первоначально и был осмотрен – визуализированы обычный бледно-розовый эндометрий и свободное устье левой маточной трубы. Затем через нормально сформированную шейку гистероскоп был введен в правый рог матки, где обнаружены многочисленные фибринозные наложения, формирующие широкие лентовидные спайки, препятствующие осмотру. После разрушения рыхлых сращений была визуализирована слизистая оболочка желто-серого цвета с мелкими пузырьками газа на стенках, устье правой маточной трубы было облитерировано. Выполнено выскабливание стенок полости правой матки. Гистологический ответ: бесструктурные некротические массы, гнойно-гранулезная ткань.

После гистероскопии была продолжена консервативная терапия линезолидом и метронидазолом, что, впрочем, не дало эффекта: сохранялся субфебрилитет при отсутствии болевого синдрома, ультразвуковая картина не претерпела существенных изменений, лабораторные показатели не имели тенденции к положительной динамике. В данной связи на 33-и сутки послеродового периода выполнена релапаротомия. Установлено, что правый рог матки темно-коричневого цвета, дряблой консистенции, к нему припаяны петли тонкой кишки и сальник, маточная труба резко отечна, яичник представлен образованием 5×6 см с гнойным содержимым внутри. Левый маточный рог и придатки не изменены. Учитывая интраоперационную картину, выполнена гистерэктомия с правыми придатками и левой маточной трубой, дренирование брюшной полости.

Гистологическое исследование: интрамуральные участки миометрия в состоянии асептического некроза с очаговыми кальцификатами; в субсерозных участках миометрия – демаркационное продуктивное воспаление (рис. 3); сосуды миометрия кавернозно расширены и тромбированы; ткань правого яичника в состоянии гнойного расплавления.

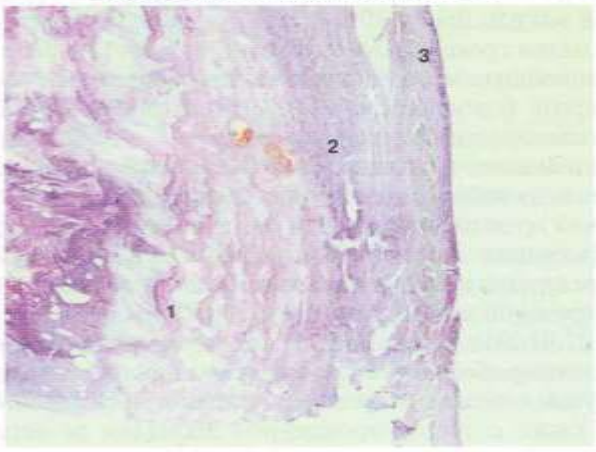
Послеоперационный период протекал без особенностей на фоне антибактериальной терапии линезолидом и колистатом. Пациентка выписана из стационара на 42-е сутки послеродового периода в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Некроз матки является редким осложнением, развивающимся вследствие эмболизации маточных артерий [3, 4], деваскуляризации матки с наложением компрессионных швов [5, 6], инфекции [7]. Факторами, способствующими некрозу при эмболизации маточных сосудов, являются размер эмболизирующих частиц, техника эмболизации (селективная, неселективная) [3], характер существующих анастомозов [4]. В случае наложения гемостатических компрессионных швов ишемия, возникающая после их применения, нивелируется благодаря инволюции послеродовой матки и наличию адекватно функционирующих сосудистых анастомозов [2]. Поэтому строение сосудистого русла имеет очень важный практический аспект. Посвященные изучению данного вопроса исследования свидетельствуют

Рис. 2. Гиперэхогенное содержимое полости матки и «разволокнение» миометрия (ультразвуковое исследование)

Рис. 3. Гистологическое изображение некроза миометрия: 1 – зона некроза, 2 – зона демаркационного воспаления, 3 – субсерозные слои миометрия. Окраска гематоксилином и эозином, ×200



о чрезвычайном разнообразии вариантов отхождения маточных артерий [8]. В основном они берут начало из переднего ствола внутренней подвздошной артерии, однако могут происходить из запирательной, внутренней половой, пупочной, пузырной, наружной подвздошной артерии. Описаны наблюдения полного отсутствия маточных артерий; основным источником кровоснабжения в данном случае являются увеличенные в диаметре яичниковые артерии. Следует отметить, что все указанные варианты описаны при анатомически нормально развитой матке. Исследований, посвященных изучению сосудистого русла при аномалиях развития матки, в доступной литературе мы не обнаружили.

Клинические проявления некроза матки могут быть различными в зависимости от степени возникающей ишемии. При полной деваскуляризации наблюдаются высокая температура, диффузная абдоминальная боль, диарея, зловонные лохии, что не вызывает затруднений в постановке диагноза [9]. При частичной же деваскуляризации клиническая картина весьма стертая, схожая по проявлениям с вялотекущим эндометритом. В данной ситуации весомую роль играют результаты дополнительных методов диагностики. При ультразвуковом исследовании следует обращать внимание на неоднородное изображение миометрия, наличие «неидентифицируемого эндометрия» и гиперэхогенного содержимого в полости матки [5]. Компьютерная томография позволяет выявить наличие пузырьков газа в структуре миометрия [9], а допплерометрия и магнитно-резонансная томография с контрастированием – аваскуляризацию миометрия [5]. Незнание врачами клинической картины некроза матки является причиной запоздалой диагностики. Клинический случай, практически идентичный с представленным нами, описан в работе E.J. Treloar et al. [5]. Диагноз некроза матки был установлен спустя 2 месяца (!) после родов у пациентки после кесарева сечения, в ходе которого использовался гемостатический шов по B-Lynch. Постоянные кровянистые выделения, незначительные боли и вздутие живота заставили авторов предполагать новообразование матки, выполнять неоднократные выскабливания стенок полости матки и настойчиво продолжать антибактериальную терапию. Лишь использование инструментальных методов диагностики позволило заподозрить некроз матки и выполнить в последующем гистерэктомию.

Поздней манифестацией некроза матки может быть появление на коже передней брюшной стенки свища, сообщающегося с полостью матки [6] – в описываемом авторами наблюдении массивное послеродовое кровотечение было купировано путем лигирования сосудистых пучков и применения шва по B-Lynch. Следует учитывать, что дополнительными факторами, усугубляющими ишемию при использовании указанных методик, могут быть как дефицит объема циркулирующей крови и коагулопатия, всегда имеющие место при массивных акушерских кровотечениях, так и быстрота выполнения мероприятий по достижению хирургического гемостаза [10].

Приведенное наблюдение наводит на следующие размышления. Во-первых, помимо порока развития матки, имело место и аномальное формирование сосудистого русла в ней. Правая маточная артерия, видимо, оказалась единственным источником кровоснабжения правого рога матки, правая же яичниковая артерия могла быть несостоятельной либо вообще отсутствовать по причине агенезии почки, что, вероятно, способствовало гнойному расплавлению правого яичника. Лигирование восходящего отрезка маточной артерии в данных условиях привело к некрозу миометрия даже при отсутствии дефицита объема циркулирующей крови. Именно аномальное развитие сосудистого русла матки явилось основным предрасполагающим фактором некроза в описываемой ситуации.

Во-вторых, течение асептического некроза было вялым, маскировалось массивнейшей антибактериальной терапией, что позволило предотвратить вторичную бактериальную инфекцию. Данная клиническая ситуация, по сути, поставила в тупик акушеров-гинекологов, использовавших все возможные способы лечения предполагаемого послеродового эндомиометрита (иных альтернатив не было!) и не получивших абсолютно никакого положительного результата. В этой связи следует признать, что именно неосведомленность врачей о возможности некроза матки и незнание вариантов его клинических проявлений послужили причиной ошибочной тактики – длительного наблюдения за пациенткой даже при неэффективности проводимой консервативной терапии. Ретроспективный анализ также позволяет сделать вывод и о том, что целесообразна была более активная тактика в отношении данной пациентки – выполнение релапаротомии или диагностической лапароскопии для уточнения диагноза. Наконец, необходимо было более активное использование дополнительных методов исследования, в частности, допплерометрических методик, магнитно-резонансной томографии [11], которые, вероятно, позволили бы выявить гипо- либо аваскуляризацию правого рога матки по сравнению с левым. Кроме того, видимо, есть смысл использовать указанные дополнительные методы исследования у всех пациенток с аномалиями развития половых органов не только при беременности, но и на этапе предгравидарной подготовки, учитывая разнообразие клинических вариантов пороков развития матки [11, 12].

Заключение

В соответствии с классификацией врожденных аномалий развития половых органов ESHRE/ESGE [1], представленное клиническое наблюдение можно охарактеризовать как U3 C3 V0 – полное удвоение тела матки с односторонней гипоплазией шейки матки. Лигирование восходящей ветви правой маточной артерии явилось причиной ишемии и последующего некроза правого рога матки. Правая маточная артерия являлась безальтернативным источником кровоснабжения маточного рога. Диагностика некроза матки возможна при сопоставлении клинической картины с данными дополнительных методов исследования, при которых следует обращать внимание на отсутствие нормальной архи-

тектоники матки и аваскуляризацию миометрия. При подозрении на некроз матки следует выполнять диагностическую лапароскопию или лапаротомию для своевременной диагностики этого осложнения.

Литература/References

1. *Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M.* et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum. Reprod. 2013; 28(8): 2032-44. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det098.
2. *Chai V.Y.K, To W.W.K.* Uterine compression sutures for management of severe postpartum haemorrhage: five-year audit. Hong Kong Med. J. 2014; 20(2): 113-20. https://dx.doi.org/10.12809/hkmj134023.
3. *Poujade O., Ceccaldi P.F., Davitian C., Amate P., Chatel P., Khater C.* et al. Uterine necrosis following pelvic arterial embolization for post-partum hemorrhage: review of the literature. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 170(2): 309-14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.016.
4. *Rohilla M., Singh P., Kaur J., Prasad G.R.V., Jain V., Lal A.* Uterine necrosis and lumbosacral-plexopathy following pelvic vessel embolization for postpartum haemorrhage: report of two cases and review of literature. Arch. Gynecol. Obstet. 2014; 290(4): 819-23. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3310-9.
5. *Treloar E.J., Anderson R.S., Andrews H.S., Bailey J.L.* Uterine necrosis following B-Lynch suture for primary postpartum haemorrhage. BJOG. 2006; 113(4): 486-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00890.x.
6. *Thakur M., Rathore S.S., Jindal A., Mahajan K.* Uterocutaneous fistula following B-Lynch suture for primary postpartum haemorrhage. BMJ Case Rep. 2018; 5. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-223518.
7. *Lurie S., Vaknine H., Izakson A., Levy T., Sadan O., Golan A.* Group A Streptococcus causing a life-threatening postpartum necrotizing myometritis: a case report. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2008; 34(4): 645-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00900.x.
8. *Liapis K., Tasis N., Tsouknidas I., Tsakotos G., Skandalakis P., Vlasis K.* Anatomic variations of the uterine artery. Review of the literature and their clinical significance. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2020; 17: 58-62. https://dx.doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.33427.
9. *Benkirane S., Saadi H., Serji B., Mimouni A.* Uterine necrosis following a combination of uterine compression sutures and vascular ligation during a postpartum hemorrhage: A case report. Int. J. Surg. Case Rep. 2017; 38: 5-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.07.005.
10. *McCluggage W.G., Sloan J.M., Traub A.I.* Postpartum diffuse calcification of the myometrium. Int. J. Gynecol. Pathol. 1996; 15(1): 82-4. https://dx.doi.org/10.1097/00004347-199601000-00014.
11. *Сыркашев Е.М., Аракелян А.С., Быченко В.Г., Лужина И.А., Адамян Л.В.* Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике мальформаций женских половых органов. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 61-73. [Syrkashev E.M., Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Luzhina I.A., Adamyan L.V. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of female genital malformations. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 61-73. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73.
12. *Хащенко Е.П., Аллахвердиева Э.З., Аракелян А.С., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Кулабухова Е.А., Лужина И.А., Учеваткина П.В., Мамедова Ф.Ш., Асатурова А.В.* Особенности дифференциальной диагностики и тактики ведения пациенток с редкой формой порока развития мюллеровых протоков ACUM и маточного рудиментарного рога в раннем репродуктивном возрасте. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 156-67. [Khashchenko E.P., Allakhverdieva E.Z., Arakelyan A.S., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Kulabukhova E.A., Luzhina I.A., Uchevatkina P.V., Mamedova F.Sh., Asaturova A.V. Differential diagnosis and management tactics in patients with a rare developmental müllerian duct anomaly ACUM and a rudimentary uterine horn at early reproductive age Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 6: 156-67. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.156-167.

Поступила 19.05.2021
Принята в печать 26.11.2021
Received 19.05.2021
Accepted 26.11.2021

Сведения об авторах:

Плоцкий Андрей Романович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь), +375 29 780 17 99, andrew1972rp@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9728-442X. 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80.

Ганчар Елена Петровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь), +375 29 160 00 41, lena-ganchar@rambler.ru, 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80.

Гурин Андрей Леонидович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь), +375 29 646 71 25, anlunag@rambler.ru, 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80.

Кузьмич Ирина Ивановна, заведующий акушерско-обсервационным отделением, Гродненский областной клинический перинатальный центр (Гродно, Беларусь), +375 29 140 37 88, perinatalcenter@mail.grodno.by, 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 77.

Кононов Евгений Васильевич, ассистент кафедры патологической анатомии, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь), +375 29 111 07 17, patan@grsmu.by, 230009 Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80.

Authors' information:

Andrei R. Plotski, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, +375 29 780 17 99, andrew1972rp@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9728-442X. 230009 Belarus, Grodno, Gorki str., 80.

Elena P. Ganchar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, +375 29 160 00 41, lena-ganchar@rambler.ru, 230009 Belarus, Grodno, Gorki str., 80.

Andrei L. Gurin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, +375 29 646 71 25, anlunag@rambler.ru, 230009 Belarus, Grodno, Gorki str., 80.

Irina I. Kuzmich, Head of Obstetric Observational Department, Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus, +375 29 140 37 88, perinatalcenter@mail.grodno.by, 230009 Belarus, Grodno, Gorki str., 77.

Evgeni V. Kononov, assistant of the Pathological Anatomy Department, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, +375 29 111 07 17, patan@grsmu.by, 230009 Belarus, Grodno, Gorki str., 80.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Н.Н. ВАН ГРИНСВЕН-ДМИТРИЕВА, А.Т.М. ВЕРХУВЕН

АНАЛИЗ ПОСОБИЙ ПО ЦОВЬЯНОВУ И БРАХТУ ПРИ ТАЗОВОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ

Клиника Изала, Зволле, Нидерланды

В России при родоразрешении через естественные родовые пути в тазовом предлежании плода используется ручное акушерское пособие по Н.А. Цовьянову (1928). Практически этот же метод применяется во многих странах Европы и Южной Америки, но назван в честь Брахта (1935). Мы провели исторический анализ пособия по Цовьянову и метода Брахта. Были изучены исходные тексты с описанием обоих методов, чтобы понять, есть ли между ними какие-либо сходства и/или различия, и определить, кто мог бы быть первым, если бы методы были полностью идентичны. Основная цель пособия по Цовьянову – попытаться сохранить физиологическое членорасположение плода (ножки плода вытянуты вдоль туловища и прижимают скрещенные ручки к грудной клетке) и обеспечить направление его туловища по оси родового канала. После прорезывания ягодиц их захватывают обеими руками так, чтобы большие пальцы легли на прижатые к животу бедра плода, а остальные пальцы – на поверхность крестца. Теоретическое обоснование метода Брахта заключалось в следующем: «Гравитация радикально нарушает рождение человека в положении лежа на спине с того момента, как рождается около половины туловища ребенка. Это нарушает физиологическое членорасположение плода и приводит к осложнениям... Этому нарушению препятствует предложенное мной (Брахтом) ручное пособие». Таким образом, это классический случай «множественного открытия».
Заключение: *Теоретическая основа обоих методов одинакова. Но Цовьянов, в отличие от Брахта, не применял надавливание на переднюю брюшную стенку над лоном роженицы.*

Ключевые слова: *тазовое предлежание, метод Брахта, метод Цовьянова, история медицины.*

Вклад авторов: Ван Гринсвен-Дмитриева Н.Н., Верхувен А.Т.М. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка текста статьи, перевод; Верхувен А.Т.М. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.

Содержание статьи частично совпадает с содержанием следующих публикаций:
1. Verhoeven A. De handgreep van Bracht. Een historische analyse van de onjuiste beschrijving in de verloskundige handboeken over stuitgeboorte. Ad fontes Cahier 3, TMGN. (Urk 2021) 37 pp.
LINK: https://tmgn.nl/uploaded_files/cahier3_Bracht.pdf.
2. van Grinsven-Dmitrieva N.N., Verhoeven A.T.M. Stuitgeboorte volgens Bracht (1935) of Covjanov (1928)... wie had de primeur? Ned Tijdschr Obst Gyn. 2013; 126: 245-250.
С разрешения редакции Голландского журнала акушерства и гинекологии.
Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.
Благодарность: Авторы выражают благодарность Егоровой Татьяне Ивановне за получение оригинала статьи Цовьянова и Одинцовой Веронике за помощь в переводе.

Для цитирования: Ван Гринсвен-Дмитриева Н.Н., Верхувен А.Т.М. Анализ пособий по Цовьянову и Брахту при тазовом предлежании. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 164-168
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.164-168

N.N. VAN GRINSVEN-DMITRIEVA, A.T.M. VERHOEVEN

A HISTORICAL ANALYSIS OF TSOVYANOV'S AND BRACHT'S MANOEUVRES FOR BREECH BIRTH

Isala Kliniek, Zwolle, Netherlands

In Russia vaginal breech deliveries are performed according to theTsovyanov method (1928). Practically the same method is used in many European and South American countries, but is named after Bracht (1935) .
We performed a historical analysis of the method and manoeuvres of Tsovyanov and Bracht. The source texts of both methods were examined to see if there were any similarities and/or differences and to see who might have been first if they were completely identical. The main purpose of Tsvyanov 's manoeuvre is to try to preserve the physiological position of the foetus (legs extended and pressed against the trunk like a splint, arms crossed in front of the chest), and ensure that the foetus is guided in the direction of the axis of the birth canal. After crowning of the breech, the gynaecologist grasps the buttocks of the foetus with both hands, so that the thumbs are placed on the thighs, while the other four fingers of both hands lie on the surface of the sacrum of the foetus.

Bracht's philosophy was as follows: 'Gravity drastically disturbs the birth in supine position in humans from the moment that about half of the child's trunk is born. The sensible arrangement of the individual foetal parts is disturbed and leads to complications. This disintegration is prevented by the manual manoeuvre introduced by me (= Bracht)'. This is a case of a "classic multiple discovery".

Conclusion: *The theory of both methods is the same. But Tsovyanov, unlike Bracht, did not use expression.*

Keywords: *breech birth, Bracht's method, Tsovyanov's method, history of medicine.*

Authors' contributions: van Grinsven–Dmitrieva N.N., Verhoeven A.T.M. – conception and design of the study, data collection and analysis, translation; Verhoeven A.T.M. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no potential conflicts of interest.
Portions of the content overlap with published content of :
1. Verhoeven A. De handgreep van Bracht. Een historische analyse van de onjuiste beschrijving in de verloskundige handboeken over stuitgeboorte. Ad fontes Cahier 3, TMGN. (Urk 2021) 37 pp.
LINK : https://tmgn.nl/uploaded_files/cahier3_Bracht.pdf.
2. van Grinsven-Dmitrieva N.N., A.T.M.Verhoeven A.T.M. Stuitgeboorte volgens Bracht (1935) of Covjanov (1928) wie had de primeur? Ned Tijdschr Obst Gyn. 2013; 126: 245-250.
With permission of the editors of the Dutch Journal of Obstetrics and Gynaecology.
Funding: There are no sources of funding.
Acknowledgements: We express our acknowledgements to Tatyana I. Egorova for obtaining the original paper of Tsovyanov and Veronika Odintsova for help in translation.

For citation: van Grinsven.Dmitrieva N.N., Verhoeven A.T.M.
A historical analysis of Tsovyanov's and Bracht's manoeuvres for breech birth.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 1: 164-168 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.164-168

Н.Н. Ван Гринсвен-Дмитриева работала гинекологом в клинике имени Груздева (родильный дом №3) г. Казани с 1994 по 2001 гг. Родоразрешение через естественные родовые пути при тазовом предлежании плода проводилось с применением ручного акушерского пособия по Н.А. Цовьянову. Практически этот же метод применяется в Нидерландах и во многих странах Европы и Южной Америки, но назван в честь Брахта, который продемонстрировал свой метод в 1935 г. для Берлинской ассоциации гинекологов [1].

В основном руководстве Маритуса (1958), в отличие от его учебника 1940 г., упоминается, что русский Цовьянов рекомендовал метод, аналогичный методу Брахта, в 1928 г. [2]. В голландских диссертациях 1930–1956 гг. о тазовом предлежании об этом не упоминалось [3–5]. Мы сравнили тексты с описаниями обоих методов, чтобы определить, есть ли между ними сходства и/или различия, и оценить, кто из авторов был первым.

Пособие по Цовьянову при чисто ягодичном предлежании плода (1928) [6]

Основная цель пособия по Цовьянову – сохранить физиологическое членорасположение плода (ножки плода вытянуты вдоль туловища и прижимают скрещенные ручки к грудной клетке) и обеспечить направление его туловища по оси родового канала (рис. 1).

Это обеспечивает правильную подготовку родовых путей к рождению плечевого пояса и последующей головки.

Рис. 1. Чисто ягодичное предлежание плода и плод как «фетальный цилиндр»

Основная цель пособия – предотвратить отделение ножек от туловища и их преждевременное рождение, а также поддержать нормальное физиологическое положение плода.

Кроме того, цель состоит в том, чтобы добиться полного раскрытия шейки матки и продвижения ягодиц в малый таз так, чтобы ягодицы опустились как можно глубже до того, как начались активные потуги.

После прорезывания ягодиц применяется пособие по Цовьянову, которое при полном тазовом предлежании состоит из 4 основных этапов:

- рождение плода до пупка;
- рождение от пупка до лопаток;
- рождение плечевого пояса и ручек;
- рождение головки.

С момента рождения ребенка до пупка плечи находятся у входа в малый таз, и может произойти сдавление пуповины. Если ребенок не родится в течение 5 минут после рождения до пупка, может возникнуть асфиксия. Если рождение ребенка от пупка займет больше 10 минут, ребенок может погибнуть.

Техника пособия по Цовьянову при чисто ягодичном предлежании

После прорезывания ягодиц их захватывают обеими руками так, чтобы большие пальцы легли на прижатые к животу ножки плода, а остальные пальцы – на поверхность крестца (рис. 2).

Это предотвращает преждевременное рождение ножек и свисание туловища вниз. Необходимо приложить все усилия, чтобы при рождении плода ножки оставались прижатыми к туловищу, тем самым не давая им родиться раньше времени.

После прорезывания плечевого пояса ручки обычно рождаются самопроизвольно. Если же они не появляются после рождения лопаток, туловище плода направляется дорсально, так, чтобы биакромиальная ось плода лежала в вертикальном направлении из выхода малого таза.

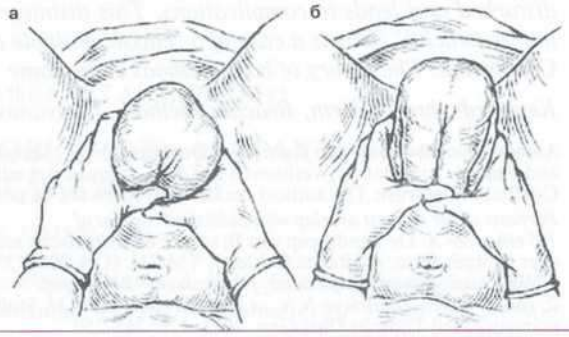
Сначала рождается передняя, затем задняя ручка и одновременно обе ножки. Если схватки хорошие, головка рождается самопроизвольно.

Для рождения головки важно, чтобы затылок был ниже симфиза и головка находилась в согнутом положении. Если рождение головки задерживается, ее выводят приемом Морисо–Левре. Во время рождения туловища очень важно, чтобы ножки плода оставались прижатыми к туловищу, тем самым не давая им родиться раньше времени.

Для этого акушер медленно перемещает руки вдоль крестца и бедер к половой щели женщины, продолжая при этом мягко прижимать вытянутые ножки к туловищу. При этом важно не тянуть, а направлять плод вдоль оси родовых путей.

Сначала ребенок рождается до пупка, а затем, при следующей схватке, – до лопаток. После рождения пуповины необходимо убедиться в отсутствии ее сдавления. Важно исключить тянущие движения, чтобы предотвратить рождение ножек плода раньше времени.

Рис. 2. Техника пособия по Цовьянову при чисто ягодичном предлежании [7]



Применение этого пособия предотвращает преждевременное рождение ножек, разгибание ручек и разгибание головки плода. При первой схватке туловище рождается до пупка, а при последующей – до лопаток.

Обсуждение

Описание чисто тазового предлежания практически идентично описанию Брахта [8–12]. Единственное отличие заключается в том, что Цовьянов не упоминает о надавливании на переднюю брюшную стенку над лоном роженицы и анестезию. Брахт сделал это позже. Есть большое сходство как в теоретическом обосновании, так и в технике пособия. Теоретическое обоснование Брахта заключалось в следующем: «Гравитация радикально нарушает рождение человека в положении лежа на спине с того момента, как рождается около половины туловища ребенка. Это нарушает физиологическое членорасположение плода и приводит к осложнениям. Когда ребенок с тазовым предлежанием проходит через узкий таз, его ручки и ножки располагаются перед туловищем близко друг к другу, образуя мозаику с гладкой ровной поверхностью; оба предплечья скрещены под подбородком. Подошвы ступней плотно прилегают к предплечьям. Близко расположенные ступни и предплечья заполняют пространство между подбородком и грудью, закрывая подбородок, в то время как ребенок продолжает опускаться. Они создают пространство для подбородка и выводят его над промежностью, как рожок для обуви. Таким образом, туловище с конечностями формируется в виде валика с гладкими поверхностями, который следует вдоль оси таза. Уже рожденная часть также естественным образом следует за виртуальным продолжением оси таза, которая поворачивается вокруг симфиза и разворачивается к животу матери. Теперь из-за положения лежа на спине, несомненно, возникает дилемма. Родившаяся часть туловища, подчиняясь закону гравитации, выходит за пределы кривизны тазовой оси и опускается вниз. Это сразу нарушает гармоничное взаиморасположение отдельных частей тела: грудь, опущенная над подбородком, отодвигает ручки в стороны и от пространства под подбородком. Поскольку сильный лордоз спины, изогнутой вокруг симфиза, исчезает при опускании туловища, гиперэкстензия ног также переносится в выпрямленное или слегка согнутое положение в коленях, так что стопы усиливают смещение руки из пространства под под-

Рис. 3. Двуручный охват «фетального цилиндра»; рука помощника надавливает на дно матки снаружи [8]

бородком. Если, однако, удалить один из элементов этой чудесной мозаики, из которой состоят конечности, вся конструкция разрушится. Этому разрушению препятствует предложенный мной (Брахтом) метод, который помогает поддерживать физиологический лордоз, плотно прижимает конечности и сохраняет тело плода как единое целое, включая все конечности («фетальный цилиндр»), и позволяет ему вращаться вокруг симфиза против силы тяжести. После появления головки, для предупреждения смещения ручек и разгибания головки можно применить надавливание на переднюю брюшную стенку над лоном роженицы» (рис. 3) [8]. В современной практике этот прием считается присущим методу Брахта [13–16].

Остается неясным, знал ли Брахт о методе Цовьянова. Новые разработки в науке иногда происходят одновременно и независимо друг от друга, как, например, теория эволюции Дарвина и Уоллеса (1858). Надо иметь в виду, что это были неспокойные времена, т.к. период 1919–1929 гг. был для России временем изоляции от остального мира, отмеченным глубоким недоверием [17].

Существуют большие культурные различия в использовании акушерских техник. Метод Брахта почти не нашел распространения в англосаксонских странах, таких как Соединенные Штаты Америки и Великобритания [18]. В то же время в странах бывшего Восточного блока оба автора упоминаются в библиографии [19–21].

В современном акушерстве тазовое предлежание остается актуальной проблемой, так как сочетается с высокой частотой осложнений и оперативного родоразрешения [22, 23].

Заключение

Таким образом, мы имеем дело с классическим случаем «множественного открытия». Можно сделать вывод о том, что теоретическая основа обоих методов одинакова. Но Цовьянов, в отличие от Брахта, не применял надавливание на переднюю брюшную стенку над лоном роженицы.

Биография Наполеона Аркадьевича Цовьянова (1882–1965) [24–26]

Рис.4. Портрет Наполеона Аркадьевича Цовьянова

Н.А Цовьянов (рис. 4) родился в 1882 г. в Тбилиси, Грузия. С 1902 по 1909 гг. он изучал медицину в Московском университете, с перерывом в 1905 г., когда продолжил учебу в Лейпциге из-за временного закрытия университета во время Первой русской революции. С 1909 по 1913 гг. Цовьянов проходил специализацию по гинекологии в акушерской клинике Московского университета. Он всегда совмещал научные исследования с практической работой в гинекологической сфере. В 1913–1918 гг. работал в акушерской клинике №6 г. Москвы. В 1914 г. был призван на военную службу и во время Первой мировой войны работал в военном госпитале. После демобилизации добровольно пошел в армию, где был врачом по транспортировке раненых.

С 1921 по 1952 гг. Цовьянов работал гинекологом, директором акушерской клиники №4 в Москве. С 1952 по 1960 гг. он был профессором и руководителем Университетской женской клиники в Москве. Опубликовал 22 научных труда.

В 1936 г. Цовьянов получил ученую степень кандидата медицинских наук, а в 1944 г. – доктора медицинских наук за диссертацию о высоких акушерских щипцах. Он стал известен двумя важными публикациями: диссер-

тацией по ручному акушерскому пособию при тазовом предлежании и диссертацией по наложению щипцов.

В 1928 г. Цовьянов впервые прочитал лекцию о своем новом методе – ручном акушерском пособии при тазовом предлежании плода на собрании Общества акушеров и гинекологов в Москве. После этого в 1929 г. он опубликовал описание этого метода в Российском журнале акушерства и гинекологии [6].

В 1949 г. Цовьянов опубликовал статью о своем методе ведения родов при тазовом предлежании [27]. Применение его техники привело к резкому снижению перинатальной смертности.

Литература/References

1. *Bracht E.* Zur Manualhilfe bei Beckenendlage. Z. Geburtsh. Gynäkol. 1936; 112: 271.
2. *Martius H.* Die geburtshilflichen Operationen. 8th Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1952.
3. *Freijer J.H.C.* On breech positions. Diss. University of Amsterdam; 1930.
4. *Sikkel-Buffinga A.J.* Breech presentation. Diss. University of Amsterdam; 1954.
5. *Hoogeveen A.J.A.* About breech presentation, especially treatment using the Bracht method. Diss. University of Utrecht; 1956.
6. *Цовьянов Н.А.* Течение и ведение родов при ягодичном предлежании. Журнал акушерства и женских болезней. 1929 ; 40(3): 372-9. [Tsovyanov N.A. The course and treatment in breech presentation. Zhurnal akusherstva i jenskikh boleznei/ Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 1929; 40(3): 372-9. (in Russian)].
7. *Бодяжина В.И., Шмакин К.Н., Кирющенков А.П.* Акушерство. М.; 1986. [Bodyazhina V.I., Shmakin K.N., Kiryuschenkov A.P. Obstetrics. Moscow; 1986. (in Russian)].
8. *Bracht E.* Zur Beckenendlage-Behandlung. Geburtsh. Frauenheilk. 1965; 25: 635-7.
9. *Verhoeven A.T.M.* Method of Bracht – 70 years. Ned. Tijdschr. Obstet. Gynaecol. 2006; 119: 8-12.
10. *Verhoeven A.T.M., De Leeuw J.P.* The theory of the Bracht method and its practical consequences. Ned. Tijdschr. Obstet. Gynaecol. 2008; 121: 58-60.
11. *Verhoeven A.T.M.* Eponyms and history of breech delivery. Haarlem: DCHG; 2010.
12. *Verhoeven A.* De handgreep van Bracht. Een historische analyse van de onjuiste beschrijving in de verloskundige handboeken over stuitgeboorte. Ad fontes Cahier 3, TMGN. (Utk 2021) 37 pp. ISBN 978-90-831338-2-9. Available at: https://tmgn.nl/uploaded_files/cahier3_Bracht.pdf
13. *Greenhill J.P., Friedman E.A.*, eds. Obstetrics. W.B.Saunders Company, Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1974.
14. *Künzel W.*, ed. Breech Delivery - European Practice Gynaecology and Obstetrics. Series. Elsevier; 2003.
15. *Dörr P.J., Khouw V.M., Chervenak F.A., Grunebaum A., Jacquemyn Y., Nijhuis J.G.*, eds. Obstetric interventions. 2017, Cambridge University Press; 2017.
16. *Dudenhausen J.W., Pschyrembel W.* Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen. 22nd ed. Berlin: Verlag; 2019.
17. *Enno van Gelder H.A.* Russia, Epos van leed en strijd, De geschiedenis van het Russische volk. Russia epos of song and strife. The history of the Russian people. Amsterdam: Elsevier; 1949.
18. *Cunningham F.G., Mac Donald P.C., Gant N.F.* et al., eds. Williams obstetrics. 20th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997.
19. *Vajdík J., Fabian T., Sum L.* Use of the Covjanov and Bracht method delivery technic in breech presentation. Cesk. Gynekol. 1977; 42(9): 682-5.
20. *Цвайнер Ж.П.* Ведение родов при тазовых предлежаниях по способу Цовьянова. Советская медицина. 1952; 3: 40-1. [Cvajner J.P. Die Geburtsleitung bei Beckenendlagen nach der Methode von Covjanov. Sovetskaya Meditsina/ Soviet Medicine. 1952; 3: 40-1. (in Russian)].
21. *Беляев И.Т.* К вопросу ведения родов по методу Цовьянова при ножных предлежаниях. Акушерство и гинекология. 1952; 1: 39-41. [Belyaev I.T. Zur Geburtsleitung bei Fusslagen nach der Methode von Covjanov. Akuš.ginek. 1952: 1: 39-41. (in Russian)].
22. *Черноха Г.Е., Пучко Т.К.* Всех ли женщин с тазовым предлежанием плода при доношенной беременности следует родоразрешать путем кесарева сечения? Акушерство и гинекология. 2007; 2: 8-14. [Chernukha G.E., Puchko T.K. Should all women with breech presentation at full-term be delivered by caesarean section? Akusherstvo i ginekologija/ Obstetrics and Gynecology. 2007; 2: 8-14. (in Russian)].
23. *Адамян Л.В., Артымук Н.В., Баев О.Р., Белокриницкая Т. Е., Красногольский В.Н., Логутова Л.С., Мельников А.П., Петрухин В.А., Пучко Т.К., Смольнова Т.Ю., Филиппов О.С., Шмаков Р.Г., Малышкина А.И.* Тазовое предлежание плода. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/626_1 [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bayev O.R., Belokrinitskaya T.E., Krasnopolskiy V.I., Logutova L.S., Melnikov A.P., Petrukhin V.A., Puchko T.K., Smolnova T.Yu., Filippov O.S., Shmakov R.G., Malyshkina A.I. Breech presentation of the fetus. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/626_1 (in Russian)].
24. *Цвелев Ю.В., Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф.* Связь времен. Акушеры-гинекологи России за три столетия. Биографический справочник. СПб: Изд-во Н-Л, 2010. 575 с. [Tsvelev Yu.V., Ailamazyan E.K., Bezenar V.F. The connection of the times. Obstetricians-gynecologists of Russia for three centuries. Biographical reference book. St. Petersburg: N-L Publishing House; 2010. 575 p. (in Russian)].
25. *Данилишина Е.И.* Жизнь и деятельность Наполеона Аркадьевича Цовьянова (к 100-летию со дня рождения). Акушерство и гинекология. 1982; 2: 60. [Danilishina E.I. Life and work of N.A. Tsovyanov. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 1982; 2: 60. (in Russian)].
26. Наполеон Аркадьевич Цовьянов (1882-1965). Некролог. Акушерство и гинекология. 1966; 1: 78. [Napoleon Arkadyevich Tsovyanov (1882-1965). Obituary. Akusherstvo i ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 1966; 1: 78. (in Russian)].
27. *Tsovyanov N.A.* A new method for performing a breech delivery. Akushtrstvo i ginekologiya. 1949: 2.

Поступила 21.10.2021
Принята в печать 01.12.2021
Received 21.10.2021
Accepted 01.12.2021

Сведения об авторах:
ван Гринсвен-Димитриева Надежда Николаевна, врач-гинеколог, больница Изала Клиник в Зволле; присяжный переводчик русского и голландского языков, n.n.van.grinsven@isala.nl, nadezjda@hotmail.com, Scharten-Antinkstraat 4, 8023 CD, Zwolle, Netherlands.
Верхувен А.Т.М., гинеколог, ранее работал в больнице Рейнстейт Арнем, член Рабочей группы по истории Голландского общества акушерства и гинекологии, atmverhoeven1@gmail.com, Van Heemstralaan 9, 6814KA Arnhem, Netherlands.
Authors' information:
Nadejda N. van Grinsven–Dimitrieva, gynaecologist, Isala Klinieken loc. Sophia in Zwolle; Sworn translator/interpreter Russian–Dutch, n.van.grinsven@isala.nl, Scharten-Antinkstraat 4, 8023 CD, Zwolle, Netherlands.
Dr. A.T.M. Verhoeven, gynaecologist n.p., formerly Rijnstate Ziekenhuis Arnhem, Working Group History of the Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology, atmverhoeven1@gmail.com, Van Heemstralaan 9, 6814KA Arnhem, Netherlands.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи принимаются на двух языках: русском и английском. Статья должна иметь официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью. Помимо документов сопровождения и самой статьи, оформленной в соответствии с правилами журнала, необходимо прислать статью без ФИО авторов, названия учреждения, сведений об авторах и другой идентифицирующей информации. Название файла «ослепленной» статьи должно содержать первое слово названия статьи и «для рецензии».

1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы. Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы могут быть направлены в отсканированном виде или обычной почтой.

1.2. На первой странице вначале пишут инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.

1.3. К каждой статье прилагается резюме. Резюме к оригинальной статье должно быть структурировано следующим образом: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. Резюме к обзорной статье должно содержать краткое изложение и соответствовать структуре статьи. Резюме к статье «Заметки из практики» включает актуальность, описание клинического наблюдения и заключение. После резюме следуют ключевые слова (при выборе ключевых слов рекомендуем руководствоваться словарем ключевых слов MeSH). Резюме и ключевые слова печатаются курсивом, без отступа, рубрики отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом, объемом 1500 знаков.

1.3.1. Реферат и аннотацию формируют по ГОСТ Р 7.0.99-2018 Реферат и аннотация. Общие требования. Объем реферата, как правило, не превышает 250 слов

Ключевые слова (словосочетания) должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Как правило, не применяют обобщенные и многозначные слова, а также словосочетания, содержащие причастные обороты.

Количество ключевых слов (словосочетаний), как правило, не должно превышать 10–15 слов (словосочетаний). Их приводят, предваряя словами «Ключевые слова:» («Keywords:») и отделяют друг от друга запятой. После ключевых слов точку не ставят.

1.4. После резюме должны быть представлены данные о каждом из авторов: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор; служебный почтовый адрес с индексом; телефон; e-mail (на русском и английском языке.

1.4.1. Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУВО, ПАО, АО и т. п.);
- адрес учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (город и страна);
- электронный адрес автора (e-mail);
- Открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации или учреждения, где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес и телефон автора приводят без слов «e-mail», «тел», после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет» (https://orcid.org/0000-0002-9166-9361). В конце ORCID точку не ставят.

Вариант 1

Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., заведующая лабораторией онкологической генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Olga V. Burmenskaya, Dr. Sci. (Bio), Head of the Laboratory of Oncological Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Вариант 2

Светлана Юрьевна Барсукова[1], Сергей Николаевич Левин[2]

[1] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия, svbars@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2696-4882

[2] Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия, levin.sergey.n@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3881-3579

Возможно приведение электронного адреса только одного автора, с которым планируется переписка, или отдельное указание автора для корреспонденции по форме: «Автор, ответственный за переписку:» («Corresponding author:»).

Это указание рекомендуется размещать после всех сведений об авторах на отдельной строке.

Пример

Автор, ответственный за переписку: Иван Васильевич Перов, ivp@mail.ru

Corresponding author: Ivan V. Perov, ivp@mail.ru

Авторам, публикующимся впервые, рекомендуется использовать стандарт BSI (Британский Институт Стандартов / British Standards Institution). Для транслитерации можно использовать сервис транслитерации на сайте https://translit.ru/ru/.

1.5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 12 стр., заметок из практики – 5. В статье должно быть не более 3 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.

1.6. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы. Для написания оригинальных статей используются рекомендации по представлению результатов конкретных видов исследований, размещенных в сети EQUATOR Network, например, CONSORT для рандомизированных испытаний, TRIPOD, STROBE и STARD для прогностических, обсервационных и диагностических исследований, соответственно, систематических обзоров и метаанализов – стандарты PRISMA. Также рекомендуется воспользоваться учебным пособием Н.Г. Поповой, Н.Н Коптяевой «Академическое письмо: статьи IMRAD» (Попова Н.Г., Коптяева Н.Н. Академическое письмо: статьи IMRAD. Учебное пособие для аспирантов и научных сотрудников естественнонаучных специальностей. Екатеринбург: ИФиП УрО РАН, 2015. 160 с.).

Середа А.П., Андрианова М.А. Рекомендации по оформлению дизайна исследования. Травматология и ортопедия России. 2019;25(3):165-184. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184

- Обратить внимание на введение, в частности, обоснование исследования

- Обратить внимание на представление методов исследования, в частности статистических

1.7. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Не рекомендуем использовать сокращения в названии статьи.

1.8. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.
1.9. Названия микроорганизмов прописываются на латыни и курсивом.
1.10. Требования к представлению статистического анализа:

Методы статистического анализа, использованные в исследовании, должны быть описаны в подразделе «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы». Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. Описание и представление результатов статистического анализа должны соответствовать Руководству "Статистический анализ и методы в публикуемой литературе" (САМПЛ).

2. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. В оригинальных статьях цитируется не более 30 источников, в обзорах – не более 50.
2.1. Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) (см. приложение).
2.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.
2.3. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.
2.4. Ссылки на диссертации, рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.
3. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.
4. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается по тексту и отдельным файлом.
4.1. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.
4.2. Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.
4.3. Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).
4.4. Размер снимка должен быть не менее 1500*1500 пикселей.
4.5. Объект съемки должен быть в фокусе.
5. Авторство.
5.1. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами с указанием роли каждого.

Пример:

- Концепция и дизайн исследования– И.И. Иванов, С.С. Сидоров
- Сбор и обработка материала– П.П. Петров
- Статистическая обработка данных– П.П. Петров
- Написание текста– С.С. Сидоров
- Редактирование– И.И. Иванов

Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.
5.2. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICJME.
6. Корректура авторам не высылается.
7. Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.
8. Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан предоставить редактору копию цитируемой статьи.
9. Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации.
10. Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных (например, Хельсинская Декларация ВМА; политика НИЗ по проведению исследований на животных; директива ЕС по исследованиям на животных). Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.
Одобрение Этического комитета для всех статей с изучением людей. Авторы должны указать, что исследование было одобрено Этическим Комитетом организации/учреждения
Согласие пациентов на публикацию. Пациент(ы) подписал(и) информированное согласие на публикацию своих данных (и изображений).
11.1. Благодарности. Авторы могут выразить благодарности персоналу и организациям, способствовавшим подготовке статьи.
11.2. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовки обзора или лекции (название выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
11.3. Информация о конфликте интересов. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (см. рекомендации ICJME).
12. При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.
13. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Редакционная коллегия журнала при рассмотрении статьи может произвести проверку материала с помощью системы Антиплагиат. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.
14. При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), принципами EASE и «Singapore Statement on Research Integrity».
15. Авторам рекомендуем предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID.
16. При получении рецензии следует внимательно ознакомиться и отвечать по пунктам, вносить исправления в полученный от редакции вариант статьи и выделять цветом измененный фрагмент.

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

17. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

Статьи направлять по адресу:
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»
E-mail: aig@oparina4.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. etal. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перионеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕД-пресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., 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

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Abbott – КОМПАНИЯ № 1

по препаратам женских половых гормонов для применения

В ЭНДОКРИННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ*

ДЮФАСТОН® – БРЕНД №1 В МИРЕ И В РОССИИ

для лечения прогестерондефицитных состояний**

ФЕМОСТОН®– БРЕНД №1 В МИРЕ И В РОССИИ

для лечения эстрогендефицитных состояний среди препаратов МГТ, содержащих эстрадиол**

РЕКЛАМА

* В Российской Федерации. Данные ООО «МИКЮЭЙЧ Солюшенс», полученные на баз данных «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит в РФ (госп. ДЛО и ВЛО)», «ДЛО (ОНЛС\ВЗН) в РФ» и «Региональный рынок в РФ», корпорация «Эбботт» занимала лидирующие по объему продаж в упаковках и в рублях в аптечных цепях и в целом производителя в направлении гинекологии (группы GO3C «Эстрогены», кодируемые G03A, G03B, G03F*, G03D «Прогестагены», кодируемые G03A, G03F*). G03F «Эстрогены в комбинации с прогестагенами, кодируемые G03A», G03D «Гонадотропины и прочие стимуляторы овуляции» и G03X «Прочие половые гормоны и их аналоги (классификация EphMRA) в 2019 и 2020 гг.

** На основании данных ООО «МИКЮЭЙЧ Солюшенс», полученных на баз данных «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит в РФ (госп. ДЛО и ВЛО)», «ДЛО (ОНЛС\ВЗН) в РФ» и «Региональная рынок в РФ», период 2019–2020 гг., IQVIA MIDAS формат Q4 2020 Release.

МГТ – заместительная гормональная терапия

RU.C.2186537.(v1.0)