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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология



9 /2023

■ Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Зуморина Э.М., Азаматов А.Р., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Чекаловец А.Л., Борисова А.И., Голоднова А.М. Клинико-патогенетическое обоснование двухэтапной профилактики преэклампсии у женщин высокого риска с применением инсулиносенситайзера для преконцепционной подготовки

■ Вострикова В.В., Назаренко Т.А. Репродуктивная функция больных с эндокринным бесплодием

■ Брызгалова О.Е., Армашевская О.В., Погонин А.В. Медико-социальный портрет современного медицинского работника

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zumorina E.M., Azamatov A.R., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Chekalovets A.L., Borisova A.I., Golodnova A.M. Clinical and pathogenetic rationale for two-stage prevention of preeclampsia in high-risk women using an insulin sensitizer for preconception preparation

■ Vostrikova V.V., Nazarenko T.A. Reproductive function in patients with endocrine infertility

■ Bryzgalova O.E., Armashevskaya O.V., Pogonin A.V. Medico-social profile of contemporary medical workers

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

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



акушерство и гинекология

9 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Редактор
по биостатистическому рецензированию
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н., Оренбург

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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 29.09.2023

bionika media

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

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 Инновации"

Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе: Н.И. Давлекеева

Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

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

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. Тираж 10 000 экз. Отпечатано в ООО "Салон оперативной печати", 300041, Тульская обл., г. Тула, ул. Сойфера, дом 6, литера Д, офис 2.16/эт.2

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

© ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

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



OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal
9 /2023
https://aig-journal.ru
Founded in 1922

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

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

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

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of Association of Science Editors and Publishers, Moscow

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

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

Biostatistical Review Editor
V.A. AKSENOV
MD, PhD, Orenburg

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

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

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

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

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 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 29.09.2023

bionika media

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

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

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

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. Printing 10 000 copies. Printed in LLC "Salon of operative printing", 300041, Tula region, Tula, Soifer str., house 6, letter D, office 2.16/fl.2
Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Innovations Ltd.)

© Bionika Media Innovations Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Жукова А.С., Николаева М.А., Кречетова Л.В. Активация тромбоцитов компонентами семенной плазмы в индукции механизмов формирования иммунологической толерантности при беременности 5

Хомякова Е.В., Зиганшина М.М., Баев О.Р. Факторы, регулирующие ангио/васкулогенез плаценты при осложненном течении беременности и родов 12

Ярыгина Т.А., Гасанова Р.М., Марзоева О.В., Сыпченко Е.В., Гус А.И. Все о венозном протоке – в помощь практикующим специалистам 22

Лаврухина М.А., Касьянова Г.В. Тератогенное действие цитомегаловируса 34

Шаповалова Е.А., Басос А.С., Шкарупа И.А., Глущенко Ж.В., Терёшин С.М., Бабина У.Ф., Савина А.А., Ширяева А.В. Болевой синдром в области плеча после лапароскопии: эпидемиология, патогенез, методы профилактики 44

Сулима А.Н., Булюк В.В., Митрофанова О.А. Постменопаузальный остеопороз 52

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Зуморина Э.М., Азаматов А.Р., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Чекаловец А.Л., Борисова А.И., Голоднова А.М. Клинико-патогенетическое обоснование двухэтапной профилактики преэклампсии у женщин высокого риска с применением инсулиносенситайзера для преконцепционной подготовки 60

Мох А.В., Леваков С.А. Стероидный профиль мочи у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и гиперандрогенией 72

Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Леонова А.А., Солдатова Е.Е. Клинико-анамнестические факторы в прогнозировании и диагностике задержки роста плода 82

Пекарев О.Г., Баранов И.И., Пекарева Е.О., Силачев Д.Н., Поздняков И.М. Особенности родоразрешения пациенток с рубцом на матке, которым в ходе предшествующего кесарева сечения применялись клеточные технологии 91

Вострикова В.В., Назаренко Т.А. Репродуктивная функция больных с эндокринным бесплодием 98

Лапина В.С., Мартазанова Б.А., Дуринян Э.Р., Амян Т.С., Королькова А.И., Гависова А.А. Эффективность программ донор-реципиент при овариальной стимуляции яичников у доноров ооцитов в разные фазы менструального цикла 107

Асфарова Г.Р., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Зингеренко Б.В., Калинина Е.А. Эффективность лечения бесплодия при переносе криоэмбрионов, полученных при аутологичном сокультивировании с клетками кумулюса у женщин с повторными неудачами имплантации 115

Леваков С.А., Обухова Е.А., Шешукова Н.А., Джафарова М.М., Кавиладзе М.Г. Клинико-анамнестические особенности заболеваний шейки матки 122

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

Подзолкова Н.М., Денисова Ю.В., Герасимов А.Н., Денисова Т.В. Ретроспективный анализ развития гипертермии, ассоциированной с проведением эпидуральной анальгезии, и ее связи с течением родов и типом родоразрешения 129

CONTENTS

REVIEWS

Zhukova A.S., Nikolaeva M.A., Krechetova L.V. Platelet activation by seminal plasma components in the induction of mechanisms of immunological tolerance in pregnancy 5

Khomyakova E.V., Ziganshina M.M., Baev O.R. Factors regulating placental angio/vasculogenesis in complications of pregnancy and childbirth 12

Yarygina T.A., Gasanova R.M., Marzoeva O.V., Sypchenko E.V., Gus A.I. All that practitioners should know about ductus venosus 22

Lavrukhina M.A., Kasyanova G.V. Teratogenic effect of cytomegalovirus 34

Shapovalova E.A., Basos A.S., Shkarupa I.A., Glushchenko Zh.V., Tereshin S.M., Babina U.F., Savina A.A., Shiryaeva A.V. Shoulder pain syndrome after laparoscopy: epidemiology, pathogenesis, prevention methods 44

Sulima A.N., Bulyuk V.V., Mitrofanova O.A. Postmenopausal osteoporosis 52

ORIGINAL ARTICLES

Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zumorina E.M., Azamatov A.R., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Chekalovets A.L., Borisova A.I., Golodnova A.M. Clinical and pathogenetic rationale for two-stage prevention of preeclampsia in high-risk women using an insulin sensitizer for preconception preparation 60

Mokh A.V., Levakov S.A. Urine steroid profile in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency and hyperandrogenism 72

Volochaeva M.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu., Leonova A.A., Soldatova E.E. Clinical and anamnestic factors in the prediction and diagnosis of fetal growth restriction 82

Pekarev O.G., Baranov I.I., Pekareva E.O., Silachev D.N., Pozdnyakov I.M. Delivery of patients with a uterine scar who have undergone cell technology in a previous caesarean section 91

Vostrikov V.V., Nazarenko T.A. Reproductive function in patients with endocrine infertility 98

Lapina V.S., Martazanova B.A., Durinyan E.R., Amyan T.S., Korolkova A.I., Gavisova A.A. Effectiveness of donor-recipient ovarian stimulation programs in oocyte donors at different phases of the menstrual cycle 107

Asfarova G.R., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P., Zingerenko B.V., Kalinina E.A. The effectiveness of infertility treatment involving transfer of cryopreserved embryos obtained after autologous embryo-cumulus cells co-culture in women with repeated inplantation failure 115

Levakov S.A., Obukhova E.A., Sheshukova N.A., Dzhafarova M.M., Kaviladze M.G. Clinical and anamnestic features of diseases of the cervix 122

DISCUSSION ARTICLE

Podzolkova N.M., Denisova Yu.V., Gerasimov A.N., Denisova T.V. Retrospective analysis of hyperthermia associated with epidural analgesia and its relationship with labor progression and delivery mode 129

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ступак М.В., Иванова М.А., Люцко В.В. Укомплектованность медицинских организаций Дальневосточного федерального округа Российской Федерации врачами акушерами-гинекологами, 2017–2021 гг. 139

ОБМЕН ОПЫТОМ

Брызгалова О.Е., Армашевская О.В., Погонин А.В. Медико-социальный портрет современного медицинского работника 147

Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Белоусова Т.Н., Бурденко М.В., Куликов И.А., Вдовиченко Е.А., Давыдова Д.С. Совершенствование тактики ведения пациенток с многоводием 154

Башмакова Н.В., Храмцова А.Ю., Джалилова Э.Р. Оценка терапевтической эквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона при интравагинальном применении в заместительной гормональной терапии у женщин в программах переноса размороженных эмбрионов 164

Пустотина О.А., Расулова И.А. Влияние миоинозитола и Д-хироинозитола в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические показатели у женщин с синдромом поликистозных яичников 170

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Будина А.Ю., Гордеев А.Б., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Припутневич Т.В., Ленюшкина А.А. Инфекция, вызванная стрептококком группы В, у беременных и новорожденных: клиническое наблюдение и современное состояние проблемы 180

Табеева Г.И., Сметник А.А., Ермакова Е.И. Принципы применения негормональных средств с целью коррекции климактерических нарушений: до, вместо или вместе с менопаузальной гормональной терапией 192

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Суханов А.А., Легалова Т.В., Обрядов М.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Опыт метропластики во втором триместре беременности при несостоятельности рубца на матке 200

ЮБИЛЕЙ

К Юбилею профессора Е.Н. Байбариной 207

HEALTH CARE MANAGEMENT

Stupak M.V., Ivanova M.A., Liutsko V.V. Staff complement for obstetricians-gynecologists in medical facilities in the Far Eastern Federal District of the Russian Federation in 2017–2021 139

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Bryzgalova O.E., Armashevskaya O.V., Pogonin A.V. Medico-social profile of contemporary medical workers 147

Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Belousova T.N., Burdenko M.V., Kulikov I.A., Vdovichenko E.A., Davydova D.S. Improving management strategy for patients with polyhydramnios 154

Bashmakova N.V., Khramtsova A.Yu., Dzhalilova E.R. Therapeutic equivalence evaluation of bioequivalent and original micronized vaginal progesterone preparations in hormone replacement therapy in women undergoing frozen-thawed embryo transfer 164

Pustotina O.A., Rasulova I.A. The effect of myoinositol and D-chiroinositol in a ratio of 40:1 on hormonal and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome 170

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Nikitina I.V., Krogh-Jensen O.A., Budina A.Yu., Gordeev A.B., Zubkov V.V., Degtyarev D.N., Priputnevich T.V., Lenyushkina A.A. Group B Streptococcus infection in pregnant women and newborns: clinical case and current state of the problem 180

Tabeeva G.I., Smetnik A.A., Ermakova E.I. The use of non-hormonal medications for the correction of menopausal disorders: before, instead or together with menopausal hormone therapy 192

CLINICAL NOTES

Sukhanov A.A., Legalova T.V., Obryadov M.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I. Experience of metroplasty in the second trimester in women with incompetent uterine scar 200

JUBILEE

To the jubilee of Professor E.N. Baibarina 207

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2023

А.С. ЖУКОВА, М.А. НИКОЛАЕВА, Л.В. КРЕЧЕТОВА

АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ КОМПОНЕНТАМИ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ В ИНДУКЦИИ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Негемостатическая функция тромбоцитов подтверждена многочисленными исследованиями. Помимо участия в патологических процессах, данные клетки играют важную роль в реализации менструального цикла женщины, имплантации эмбриона и пролонгировании беременности. Производные мегакариоцитов способствуют дифференцировке лейкоцитов, поляризации иммунного ответа и формированию иммунологической толерантности посредством секреции растворимых медиаторов и путем прямых межклеточных взаимодействий в процессе активации, происходящей как в ответ на изменение гемодинамики, так и при действии факторов, содержащихся в микроокружении тромбоцитов, на широкий спектр рецепторов на их поверхности. Подробный анализ состава семенной плазмы (СП) выявил наличие в ней обширного спектра компонентов, способных модулировать функциональную активность тромбоцитов: индуцировать миграцию, агрегацию, секрецию содержимого гранул, экспрессию маркеров активации, апоптоз. Локальное кратковременное воспаление, развивающееся вследствие попадания СП в женский репродуктивный тракт, способно определять характер тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, лежащий в основе последовательного рекрутинга нейтрофильных гранулоцитов в данную область, их своевременную элиминацию и миграцию Т-регуляторных лимфоцитов. Некорректная активация тромбоцитов компонентами СП может приводить к повышению их прокоагулянтного потенциала, что сопряжено с нарушением процессов васкуляризации, развитию микротромбов в сосудах матки и прогрессированию плацента-ассоциированных осложнений беременности.

***Заключение:** Компоненты СП обеспечивают регуляцию молекулярно-клеточных взаимодействий, в том числе включающих активацию тромбоцитов, при подготовке женского репродуктивного тракта к имплантации эмбриона и создании благоприятного для пролонгирования беременности микроокружения. Поэтому выяснение физиологических и патологических аспектов влияния СП на функциональное состояние тромбоцитов на протяжении репродуктивного цикла женщины имеет большую теоретическую и практическую значимость.*

***Ключевые слова:** тромбоциты, тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия, семенная плазма, имплантация, беременность, иммунорегуляция.*

Вклад авторов: Жукова А.С. – разработка концепции и плана статьи, поиск и анализ литературы, обобщение данных, написание текста рукописи; Николаева М.А. – поиск и анализ литературы, обобщение данных, редактирование текста рукописи; Кречетова Л.В. – рецензирование, финальное редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа поддержана финансированием государственного задания «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции» №22-A21-121040600410-7.

Для цитирования: Жукова А.С., Николаева М.А., Кречетова Л.В. Активация тромбоцитов компонентами семенной плазмы в индукции механизмов формирования иммунологической толерантности при беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 5-11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.151

©A group of authors, 2023

A.S. ZHUKOVA, M.A. NIKOLAEVA, L.V. KRECHETOVA

PLATELET ACTIVATION BY SEMINAL PLASMA COMPONENTS IN THE INDUCTION OF MECHANISMS OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE IN PREGNANCY

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

The non-hemostatic function of platelets has been confirmed by numerous studies. Besides their participation in pathological processes, these cells play an important role in the menstrual cycle, embryo implantation and maintaining the pregnancy. Megakaryocyte derivatives contribute to leukocyte differentiation, polarization of the immune response and the induction of immunological tolerance through the secretion of soluble mediators and through direct intercellular interactions in the activation process. The activation occurs both in response to changes in hemodynamics and due to the action of factors found in the platelet microenvironment on a wide spectrum of receptors on their surface. The thorough analysis of the composition of seminal plasma revealed a wide range of components that can modulate the functional activity of platelets, namely, induction of migration, aggregation, secretion of granule contents, expression of activation markers, apoptosis. A local short-term inflammation that develops after semen plasma enters the female reproductive tract is able to determine the nature of platelet-leukocyte interactions followed by the recruitment of neutrophil granulocytes in this area, their timely elimination and migration of T-regulatory lymphocytes. Incorrect platelet activation by seminal plasma components can lead to an increase in their procoagulant potential which is associated with impaired vascularization processes, the development of microthrombi in uterine vessels and the progression of placenta-associated pregnancy complications.

Conclusion: *Seminal plasma components provide regulation of molecular and cellular interactions including platelet activation involved in the preparation of the female reproductive tract for embryo implantation and the creation of a microenvironment favorable for maintaining the pregnancy.*

Keywords: *platelets, platelet-leukocyte interactions, seminal plasma, implantation, pregnancy, immunoregulation.*

Authors' contributions: Zhukova A.S. – developing the concept and plan of the article, searching and analyzing the literature, summarizing the data, writing the text of the manuscript; Nikolaeva M.A. – searching and analyzing the literature, summarizing the data, editing the text of the manuscript; Krechetova L.V. – reviewing, final editing.

Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.

Funding: The study was conducted within the framework of the state assignment "Solving the problem of infertility in modern conditions through the development of a clinical and diagnostic model of infertile marriage and the use of innovative technologies in assisted reproduction programs" No. 22-A21-121040600410-7.

For citation: Zhukova A.S., Nikolaeva M.A., Krechetova L.V. Platelet activation by seminal plasma components in the induction of mechanisms of immunological tolerance in pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 5-11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.151

В настоящее время на фоне растущего числа бесплодных супружеских пар и часто развивающихся осложнений беременности пристальное внимание специалистов в области репродукции направлено на исследование механизмов, лежащих в основе успешной имплантации эмбриона и пролонгирования беременности. В течение физиологической беременности принято выделять три иммунологические фазы [1–3]. Имплантация, инвазия трофобласта и плацентация (I) происходят в провоспалительную фазу на фоне повышенного числа Th-1 клеток и более высокой концентрации провоспалительных цитокинов [4, 5]. Большую часть децидуальных лейкоцитов, определяющих фето-материнские взаимодействия, на данном этапе составляют естественные киллерные (NK)-клетки (до 70%) и провоспалительные макрофаги M1 типа (до 20%). В период роста и развития плода (II) формируется противовоспалительный иммунный ответ у матери: подавление цитотоксической активности $CD8^+$-лимфоцитов и NK-клеток, дифференцировка макрофагов по M2 типу, инфильтрация децидуальной оболочки Т-регуляторными лимфоцитами и Th2-поляризация иммунного ответа являются наиболее значимыми механизмами защиты полуаллогенного плода от повреждения материнской иммунной системой [6]. Перед родами происходит смена противовоспалительного фона на провоспалительный (III) с инфильтрацией миометрия нейтрофилами, макрофагами, Т-клетками и повышением концентрации провоспалительных цитокинов [7, 8].

Поляризация иммунного ответа во время беременности происходит под действием различных стимулов, а результаты многочисленных исследований подтверждают значимость тромбоцитов в данном процессе [9, 10]. Они способны модулировать функциональную активность NK-клеток [11], нейтрофильных гранулоцитов [12], способствуют дифференцировке макрофагов по провоспалительному M1 или противовоспалительному M2 пути [13–15], снижают антиген-распознающий потенциал дендритных клеток [16], определяют поляризацию

иммунного ответа, формирование иммунологической толерантности. Активированные тромбоциты являются одним из главных источников трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [17] и тромбоцитарного фактора 4 (PF4), принимающих непосредственное участие в дифференцировке Т-клеток по регуляторному пути [18].

Обладая малым размером (2–3 мкм) и миграционной способностью, тромбоциты проникают через капилляроподобные каналы в рыхлых трофобластных пробках, образующихся при инвазии синцитиотрофобласта в стенки маточных артерий, и, таким образом, являются первыми клетками материнской крови, попадающими в межворсинчатое пространство [19]. Компоненты гранул тромбоцитов, секретируемые во внеклеточную среду при активации, способствуют формированию специфического микроокружения, необходимого для успешной имплантации плодного яйца, ремоделирования маточных артерий, инвазии вневорсинчатого трофобласта [20]. Тромбоциты вовлечены в процесс рекрутинга иммунных клеток, о чем свидетельствует тот факт, что искусственно вызванная тромбоцитопения приводит к значимому снижению количества лейкоцитарных клеток в месте локализации воспаления [21]. Подтверждено их участие в созревании фолликула, разрыве его стенки [22] и образовании желтого тела [23]. В процессе децидуализации тромбоциты выступают в роли источника ростового фактора для эндотелиальных клеток (PD-ECGF), индуцируя ангиогенез [24]. Следует отметить, что адекватная степень васкуляризации – одна из главных предпосылок для нормальной функции эндометрия, определяющей успех имплантации [25]. Из вышеизложенного следует, что активированные тромбоциты являются важнейшими участниками процессов, лежащих в основе наступления и пролонгирования беременности.

Активация данных клеток происходит как в ответ на изменение гемодинамики, так и при действии растворимых факторов, содержащихся в микроокружении тромбоцитов, на широкий спектр рецепторов на их поверхности [26]. Индукция воспалительной реакции является одним из факторов активации тромбоцитов [27]. В данном контексте следует отметить, что попадание семенной плазмы (СП) в женский репродуктивный тракт вызывает кратковременное воспаление эктоцервикса [28, 29] и непродолжительную дилатацию сосудов матки, являющуюся предпосылкой для транзиторного изменения гемодинамики в данной области [30].

Немаловажно, что особенностью кровоснабжения женских внутренних половых органов является наличие противоточного сосудистого обмена между сетью венозных капилляров влагалища и артериями, питающими матку [31], результатом чего является быстрое таргетное воздействие биологически-активных соединений, попадающих во влагалище, на структурные компоненты матки. Исходя из этого, можно предположить, что биологически активные вещества, содержащиеся в СП полового партнера, попадая в женский репродуктивный тракт, быстро проникают в сеть капилляров, где могут взаимодействовать с тромбоцитами, индуцировать высвобождение ростовых факторов, хемокинов, микровезикул, экспрессию поверхностных рецепторов на тромбоцитах для образования комплексов с лейкоцитарными клетками. Продукты активации тромбоцитов, в свою очередь, могут проникать в артерии и транспортироваться в матку.

Выраженное воздействие СП на женский репродуктивный тракт связано с ее способностью вызывать клеточные и молекулярные изменения в данной области, определяющие вероятность зачатия и успешного пролонгирования беременности [28, 29]. Подробно описан состав СП [32] и содержащихся в ней микровезикул [33, 34]. Определены различия в составе СП в зависимости от репродуктивного статуса мужчин, охарактеризовано влияние ее компонентов на фолликулогенез и овуляцию, рецептивность эндометрия, рекрутинг иммунных клеток в матку и лимфоузлы [29]. Исследования на животных демонстрируют, что иммунный ответ самок ослабевает после спаривания, а контакт с семенной жидкостью способствует развитию иммунологической толерантности к антигенам самцов. Регуляторные Т-клетки, индуцируемые СП, способствуют имплантации эмбриона, подавляя воспаление, ингибируя эффекторный иммунитет к эмбриону и стимулируя адаптацию сосудов матки, поддерживающую развитие плаценты [35].

Тем не менее было установлено, что эффект воздействия СП на репродуктивный тракт женщины определяется индивидуальным профилем содержания иммуногормональных факторов, и в ряде случаев отмечается отсутствие ее положительного влияния на имплантацию эмбриона [36–38]. Следует отметить, что функциональная активность тромбоцитов также во многом определяется концентрацией гормонов в микроокружении, что подтверждается наличием на их поверхности рецепторов к андрогенам, эстрогену [39, 40] и глюкокортикоидам [41]. Установлено, что у лиц с повышенным содержанием кортизола в сыворотке крови тромбоциты обладают сниженной агрегационной активностью в ответ на АДФ и арахидоновую кислоту [42]. Согласно результатам других авторов, при индукции острого стресса у добровольцев в течение 60 минут отмечалось сокращение количества $CD62P^+$- и $PAC\text{-}1^+$-тромбоцитов в периферической крови и подавление их агрегационной активности на фоне снижения уровня кортизола в данный промежуток времени [43]. Норадреналин индуцирует экспрессию поверхностного Р-селектина и внутриклеточных протромботических микрочастиц в тромбоцитах [44], что отражает их активацию. Таким образом, дисбаланс половых и стероидных гормонов в СП может приводить к некорректной активации тромбоцитов с последующим нарушением регулируемых ими процессов децидуализации, имплантации и плацентации.

Подробный анализ состава СП выявил наличие в ней обширного спектра компонентов, способных модулировать функциональную активность тромбоцитов [45–48]. Так, АДФ наряду с тромбином является важнейшим активатором тромбоцитов.

Его действие реализуется посредством связывания с рецепторами P2Y1 и P2Y12 и ведет к усилению секреции проангиогенного васкуло-эндотелиального ростового фактора (VEGF) тромбоцитами [49].

Фактор активации тромбоцитов (PAF) индуцирует экспрессию P-селектина [50], участвует в формировании стабильного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофильных гранулоцитов [51], повышает проницаемость сосудов [52], стимулирует секрецию тромбоцитами в периовуляторный период серотонина и гистамина, оказывающих протективное действие на стероидогенез в клетках гранулезы [9]. Низкая концентрация данного фактора в СП коррелирует с низкой фертильностью [53]. Пациенты с повышенным содержанием PAF-ацетилгидролазы (PAF-AH) – фермента, расщепляющего PAF, обладают сниженной фертилизацией [54].

Интересно, что в СП обнаружено высокое содержание связанного с фактором некроза опухоли (TNF) лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL) [48]. Задокументировано негативное воздействие TRAIL на фертилизацию, связанное с его выраженным эмбриотоксическим действием [55]. Однако важной характеристикой данного фактора является его способность индуцировать апоптоз тромбоцитов и подавлять секрецию ими TGF-β. Следствием данного воздействия, согласно результатам Wu L. et al. [56], явилось снижение тромбоцит-опосредованной инвазии опухолевых клеток. Принимая во внимание тот факт, что инвазия трофобласта также во многом определяется взаимодействиями с тромбоцитами [57], можно предположить, что негативное воздействие TRAIL на фертилизацию может быть обусловлено также нарушением плацентации вследствие ингибирования тромбоцит-опосредованной инвазии трофобласта.

На основании имеющихся данных о содержании простагландинов в СП Garsía-Montalvo I.A. et al. предположили, что СП может вызывать повышение прокоагулянтного потенциала тромбоцитов и способствовать развитию преэклампсии вследствие тромботических нарушений в плаценте [58]. В то же время было отмечено, что после полового контакта снижается агрегация тромбоцитов периферической крови женщин [59], что согласуется с обнаруженной ранее способностью СП активировать аденилатциклазу тромбоцитов – фермента, участвующего в превращении АТФ в цАМФ [60]. Результатом данной активации является накопление цАМФ, приводящее к ингибированию агрегации тромбоцитов.

Ряд компонентов СП выступает в роли хемоаттрактантов в отношении тромбоцитов, миграционная активность которых в настоящее время не вызывает сомнений [61]. Так, фракталкин (CX3CL1) напрямую инициирует миграцию тромбоцитов посредством связывания с рецептором CXCR1 [62], а стромальный фактор роста (SDF-1, CXCL12) – с CXCR4 [63]. Следует отметить, что в течение 2 ч после спаривания происходит заметное снижение количества тромбоцитов в периферической крови самок мышей [64]. Данная тромбоцитопения может происходить как вследствие миграции тромбоцитов в ткани женского репродуктивного тракта под действием хемокинов, так и в результате более интенсивного процесса образования комплексов тромбоцитов с лейкоцитами вследствие активации тромбоцитов. Связывание тромбоцитов с лейкоцитарными клетками осуществляется посредством взаимодействия P-селектина на поверхности тромбоцитов и его лиганда (PSGL-1) на лейкоцитах, тромбоцитарного гликопротеина GPIb с лейкоцитарным MAC-1, молекулы межклеточной адгезии ICAM-2 с лейкоцитарным функциональным антигеном (LFA-1), а также связывания CD40L с CD40 на лейкоцитах [65]. Количество тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов и фенотип образующих их клеток различаются как в течение менструального цикла [66], так и при наступлении беременности и развитии ее осложнений [67]. Формирование межклеточных взаимодействий тромбоцитов с лейкоцитарными клетками той или иной популяции определяется фазой воспалительной реакции: в течение первых 2–3 дней после индукции воспаления отмечается более выраженное образование комплексов тромбоцитов с нейтрофильными гранулоцитами, а на 4–5-й день – с Т-регуляторными клетками. Содержание тромбоцитарно-моноцитарных комплексов при этом остается относительно стабильным [21].

В данном контексте, безусловно, важным является тот факт, что попадание семенной жидкости в женский репродуктивный тракт ведет к развитию локального воспаления и хемотаксису в данную область нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов M1 типа, характеризующихся преимущественной продукцией интерлейкинов (IL)-6, IL-12, IL-23 и TNFα [29]. Согласно результатам, представленным в работе Song Z.-H. et al., индукция миграции нейтрофильных гранулоцитов в матку на фоне воспаления осуществляется посредством активации γδ-Т-клеток, являющихся основным источником IL-17A, и нейтрализация данного цитокина ведет к значимому снижению количества нейтрофилов в матке [68]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что данный цитокин является стимулятором активации тромбоцитов, повышая экспрессию на их поверхности P-селектина, ответственного за связывание с лейкоцитами [69], и секреции растворимых факторов, направляющих дифференцировку эндотелиальных клеток по проангиогенному пути [70]. Своевременное разрешение воспаления необходимо для предотвращения неконтролируемого повреждения тканей, находящихся в месте его локализации. Элиминация нейтрофилов из очага воспаления реализуется за счет их апоптоза и последующего фагоцитоза макрофагами. Показано, что тромбоциты индуцируют запрограммированную гибель нейтрофильных гранулоцитов, а искусственно вызванная деплеция тромбоцитов ведет к снижению числа апоптотических гранулоцитов в месте локализации воспаления [21]. Критически важную роль в сдерживании воспалительного процесса играют Т-регуляторные клетки, миграция которых в матку реализуется в течение пролиферативной фазы каждого менструального

цикла [71]. Подтверждено участие СП в привлечении Т-регуляторных клеток в женский репродуктивный тракт [35], однако динамика изменения содержания Т-регуляторных клеток у женщин во многом определяется составом СП их полового партнера [72]. Одним из важнейших этапов рекрутинга Т-регуляторных клеток является их связывание с тромбоцитами, доказательством чего является тот факт, что индукция тромбоцитопении ведет к значимому снижению числа Т-регуляторных клеток в области воспаления [21]. На основании вышеизложенного можно предположить, что посткоитальная воспалительная реакция является одним из механизмов активации тромбоцитов и последовательной миграции их комплексов с иммунными клетками различных популяций в женский репродуктивный тракт для формирования микроокружения, благоприятного для имплантации эмбриона и пролонгирования беременности.

Заключение

Таким образом, на основании существующих данных о взаимосвязи факторов, содержащихся в СП, с функциональным состоянием тромбоцитов, а также многочисленных исследований, подтверждающих значимость тромбоцитов в поддержании репродуктивной функции женщин, можно предположить, что компоненты СП обеспечивают регуляцию молекулярно-клеточных взаимодействий, в том числе включающих активацию тромбоцитов, при подготовке женского репродуктивного тракта к имплантации эмбриона и создании благоприятного для пролонгирования беременности микроокружения. Поэтому выяснение физиологических и патологических аспектов влияния СП на функциональное состояние тромбоцитов на протяжении репродуктивного цикла женщины имеет большую теоретическую и практическую значимость.

Литература/References

1. *Dutta S., Sengupta P.* Defining pregnancy phases with cytokine shift. J. Pregnancy Reprod. 2017; 1(4): 1-3. https://dx.doi.org/10.15761/JPR.1000124.
2. *Mor G., Cardenas I.* The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am. J. Reprod. Immunol. 2010; 63(6): 425-33. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
3. *Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M.* Maternal immunological adaptation durind normal pregnancy. Front. Immunol. 2020; 11: 575197. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197.
4. *Dekel N., Gnansky Y., Granot I., Racicot K., Mor G.* The role of inflammation for a successful implantation. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 72(2): 141-7. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12266.
5. *Bert S., Ward E.J., Nadkarni S.* Neutrophils in pregnancy: new insights into innate and adaptive immune regulation. Immunology. 2021; 164(4): 665-76. https://dx.doi.org/10.1111/imm.13392.
6. *Li X., Zhou J., Fang M., Yu B.* Pregnancy immune tolerance at the maternal-fetal interface. Int. Rev. Immunol. 2020; 39(6): 247-63. https://dx.doi.org/10.1080/08830185.2020.1777292.
7. *Sivarajasingam S.P., Imami N., Joh M.R.* Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. J. Endocrinol. 2016; 231(3): R101-19. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-16-0157.
8. *Jarmund A.H., Giskeødegård G.F., Ryssdal M., Steinkjer B., Stokkeland L.M.T., Madssen T.S.* et al. Cytokine patterns in maternal serum from first trimester to term and beyond. Front. Immunol. 2021; 12: 752660. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.752660.
9. *Ящук А.Г., Масленников А.В., Даутова Л.А., Галимов Ш.Н., Гурова З.Г., Валиева Л.К., Берг Э.А.* Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(4): 20-4. [Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Dautova L.A., Galimov Sh.N., Gurova Z.G., Valieva L.K., Berg E.A. The role of platelets in female reproductive function. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 17(4): 20-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717420-24.
10. *Жукова А.С., Ванько Л.В., Кречетова Л.В., Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К.* Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 47-52. [Zhukova A.S., Vanko L.V., Krechetova L.V., Khoroshkeeva O.V., Tetruashvili N.K. The role of platelets in the formation of immunological tolerance in recurrent miscarriage. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 47-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52.
11. *Du Y., Liu X., Guo S.-W.* Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. Hum. Reprod. 2017; 32(4): 794-810. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex014.
12. *Lisman T.* Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. Cell Tissue Res. 2018; 371(3): 567-76. https://dx.doi.org/10.1007/s00441-017-2727-4.
13. *Mehrpouri M., Bashash D., Mohammadi M.H., Gheydari M.E., Satlsar E.S., Hamidpour M.* Co-culture of platelets with monocytes induced M2 macrophage polarization and formation of foam cells: shedding light on the crucial role of platelets in monocyte differentiation. Turk. J. Haematol. 2019; 36(2): 97-105. https://dx.doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0449.
14. *Song N., Pan K., Chen L., Jin K.* Platelet derived vesicles enchance the TGF-beta signaling pathway of M1 macrophage. Front. Endocrinol. 2022; 13: 868893. https:/dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.868893.
15. *Linke B., Schreiber Y., Picard-Willems B., Slattery P., Nüsing R.M., Harder S.* et al. Activated platelets induce an anti-inflammatory response of monocytes/macrophages through cross-regulation of PGE2 and cytokines. Mediators Inflamm. 2017; 2017: 1463216. https://dx.doi.org/10.1155/2017/1463216.
16. *Singh M.V., Suwunnakorn S., Simpson S.R., Weber E.A., Singh V.B., Kalinski P.* et al. Monocytes complexed to platelets differentiate into functionally deficient dendritic cells. J. Leukoc. Biol. 2021; 109(4): 807-20. https://dx.doi.org/10.1002/JLB.3A0620-460RR.
17. *Karolczak K., Watala C.* Blood platelets as an important but underrated circulating source of TGFβ. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(9): 4492. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22094492.
18. *Liu C.Y., Battaglia M., Lee S.H., Sun Q.H., Aster R.H., Visentin G.P.* Platelet factor 4 differentially modulates CD4+CD25+(regula-tory) versus CD4+CD25- (nonregulatory) T cells. J. Immunol. 2005; 174(5): 2680-6. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.5.2680.
19. *Forstner D., Maninger S., Nonn O., Guettler J., Moser G., Leitinger G.* et al. Platelet-derived factors impair placental chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis. J. Mol. Med. (Berl.). 2020; 98(2): 193-207. https://dx.doi.org/10.1007/s00109-019-01866-x.
20. *Forstner D., Guettler J., Gauster M.* Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(19): 10732. https://dx.doi.org/10.3390/ijms221910732.
21. *Rossaint J., Thomas K., Mersmann S., Skupski J., Margraf A., Tekath T.* et al. Platelets orchestrate the resolution of pulmonary inflammation in mice by T reg cell repositioning and macrophage education. J. Exp. Med. 2021; 218(7): e20201353. https://dx.doi.org/10.1084/jem.20201353.
22. *Bódis J., Papp S., Vermes I., Sulyok E., Tamás P., Farkas B.* "Platelet-associated regulatory system (PARS)" with particular reference to female reproduction. J. Ovarian Res. 2014; 7: 55. https://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-7-55.
23. *Furukawa K., Fujiwara H., Sato Y., Zeng B-X., Fujii H., Yoshioka S.* et al. Platelets are novel regulators of neovascularization and luteinization during

human corpus luteum formation. Endocrinology. 2007; 148(7): 3056-64. https://dx.doi.org/10.1210/en.2006-1687.

24. *Osuga Y., Toyoshima H., Mitsuhashi N., Taketani Y.* The presence of platelet-derived endothelial cell growth factor in human endometrium and its characteristic expression during the menstrual cycle and early gestational period. Hum. Reprod. 1995; 10(4): 989-93. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136083.
25. *Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С.* Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия. Проблемы репродукции. 2012; 2: 57-62. [Volkova E.Iu., Korneeva I.E., Silant'eva E.S. The role of uterine hemodynamics in the assessment of endometrial receptivity. Russian Journal of Human Reproduction. 2012; (2): 57 62. (in Russian)].
26. *Lam F.W., Vijayan K.V., Rumbaut R.E.* Platelets and their interactions with other immune cells. Compr. Physiol. 2015; 5(3): 1265-80. https://dx.doi.org/10.1002/cphy.c140074.
27. *Theofilis P., Sagris M., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Tsioufis C., Tousoulis D.* Inflammatory mediators of platelet activation: focus on atherosclerosis and COVID-19. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(20): 11170. https://dx.doi.org/10.3390/ijms222011170.
28. *Тагирова А.А., Субханкулова А.Ф.* Репродуктивный потенциал семенной жидкости. Акушерство, гинекология и репродукция. 2023; 17(1): 138-47. [Tagirova A.A., Subkhankulova A.F. Semen reproductive potential. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2023; 17(1): 138-47. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.267.
29. *Schjenken J.E., Robertson S.A.* The female response to seminal fluid. Physiol. Rev. 2020; 100(3): 1077-117. https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00013.2018.
30. *England G.C.W., Russo M., Freeman S.L.* The bitch uterine response to semen deposition and its modification by male accessory gland secretions. Vet. J. 2013; 195(2): 179-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.04.027.
31. *Cicinelli E., de Ziegler D.* Transvaginal progesterone: evidence for a new functional "portal system" flowing from the vagina to the uterus. Hum. Reprod. Update. 1999; 5(4): 365-72. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/5.4.365.
32. *Ahmadi H., Csabai T., Gorgey E., Rashidiani S., Parhizkar F., Aghebati-Maleki L.* Composition and effects of seminal plasma in the female reproductive tracts on implantation of human embryos. Biomed. Pharmacother. 2022; 151: 113065. https:/dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113065.
33. *Ayaz A., Houle E., Pilsner J.R.* Extracellular vesicle cargo of the male reproductive tract and the paternal preconception environment. Syst. Biol. Reprod. Med. 2021; 67(2): 103-11. https://dx.doi.org/10.1080/19396368.2020.1867665.
34. *Yu K., Xiao K., Sun Q., Liu R., Huang L., Zhang P.* et al. Comparative proteomic analysis of seminal plasma exosomes in buffalo with high and low sperm motility. BMC Genomics. 2023; 24: 8. https://dx.doi.org/10.1186/s12864-022-09106-2.
35. *Robertson S.A., Guerin L.R., Bromfield J.J., Branson K.M., Ahlström A.C., Care A.S.* Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. Biol. Reprod. 2009; 80(5): 1036-45. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.108.074658.
36. *Nikolaeva M.A., Babayan A.A., Stepanova E.O., Smolnikova V.I., Kalinina E.A., Krechetova L.V.* et al. The retationship of seminal transforming growth factor-β1 and interleukin-18 with reproductive success in women exposed to seminal plasma during IVF/ICSI treatment. J. Reprod. Immunol. 2016; 117: 45-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.03.006.
37. *Арефьева А.С., Бабаян А.А., Калинина Е.А., Николаева М.А.* Цитокиновый профиль семенной плазмы и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Российский иммунологический журнал. 2021; 24(3): 391-8. [Arefieva A.S., Babayan A.A., Kalinina E.A., Nikolaeva M.A. Cytokine profile of seminal plasma and effectiveness of assisted reproductive technology programs. Russian Journal of Immunology. 2021; 24(3): 391-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.46235/1028-7221-1031-CPO.
38. *Nikolaeva M., Arefieva A., Krechetova L., Sukhikh G., Babayan A., Kalinina E.* et al. Immunoendocrine markers of stress in seminal plasma at IVF/ICSI failure: A preliminary study. Reprod. Sci. 2021; 28(1): 144-58. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00253-z.
39. *Roşca A.E., Vlădăreanu A., Mititelu A., Popescu B.O., Badiu C., Căruntu C.* et al. Effects of exogenous androgens on platelet activity and their thrombogenic potential in supraphysiological administration: a literature review. J. Clin. Med. 2021; 10: 147. https://dx.doi.org/10.3390/jcm10010147.
40. *Dupuis M., Severin S., Noirrit-Esclassan E., Arnal J.-F., Payrastre B., Valéra M.-C.* Effects of estrogens on platelets and megakaryocytes. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(12): 3111. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20123111.
41. *Moraes L.A., Paul-Clark M.J., Rickman A., Flower R.J., Goulding N., Perretti M.* Ligand-specific glucocorticoid receptor activation in human platelets. Blood. 2005; 106(13): 4167-75. https:/dx./doi.org/10.1182/blood-2005-04-1723.
42. *Karolczak K., Konieczna L., Soltysik B., Kostka T., Witas P.J., Kostanek J.* et al. Plasma concentration of cortisol negatively associates with platelet reactivity in older subjects. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(1): 717. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24010717.
43. *Koudouovoh-Tripp P., Hüfner K., Egeter J., Kandler C., Giesinger J.M., Sopper S.* et al. Stress enhances proinflammatory platelet activity: the impact of acute and chronic mental stress. J. Neuroimmune Pharmacol. 2021; 16(2): 500-12. https://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09945-4.
44. *Tschuor C., Asmis L.M., Lenzlinger P.M., Tanner M., Härter L., Keel M.* et al. In vitro norepinephrine significantly activates isolated platelets from healthy volunteers and critically ill patients following severe traumatic brain injury. Crit. Care. 2008; 12(3): R80. https://dx.doi.org/10.1186/cc6931.
45. *Liu C., Liu H., Wang X., Xinbo S.* Clinical significance and expression of PAF and TNF-alpha in seminal plasma of leukocytospermic patients. Mediators Inflamm. 2012; 2012: 639735. https://dx.doi.org/10.1155/2012/639735.
46. *Zhang Q., Shimoya K., Ohta Y., Chin R., Tenma K., Isaka S.* et al. Detection of fractalkine in human seminal plasma and its role in infertile patients. Hum. Reprod. 2002; 17(6): 1560-4. https://doi.org/dx.10.1093/humrep/17.6.1560.
47. *Hakimi H., Zainodini N., Khorramdelazad H., Arababadi m.K., Hassanshahi G.* Seminal levels of pro-inflammatory (CXCL1, CXCL9, CXCL10) and homeostatic (CXCL12) chemokines in men with asymptomatic Chlamidia trachomatis infection Jundishapur J. Microbiol. 2014; 7(12): e11152. https://dx.doi.org/10.5812/jjm.11152.
48. *Zauli G., Celeghini C., Monasta L., Martinelli M., Luppi S., Gonelli A.* et al. Soluble TRAIL is present at high concentrations in seminal plasma and promotes sperm survival. Reproduction. 2014; 148(2): 191-8. https://dx.doi.org/10.1530/REP-14-0144.
49. *Battinelli E.M., Markens B.A., Italiano J.E.* Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. Blood. 2011; 118(5): 1359-69. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-02-334524.
50. *Taylor M.L., Misso N.L., Stewart G.A., Thompson P.J.* Differential expression of platelet activation markers CD62P and CD63 following stimulation with PAF, arachidonic acid and collagen. Platelets. 1995; 6(6): 394-401. https://dx.doi.org/10.3109/09537109509078478.
51. *Kulkarni S., Woollard K.J., Thomas S., Oxley D., Jackson S.P.* Conversion of platelets from a proaggregatory to a proinflammatory adhesive phenotype: role of PAF in spatially regulating neutrophil adhesion and spreading. Blood. 2007; 110 (6): 1879-86. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-08-040980.
52. *Ma X., Xiaokaiti Y., Lei H., Liu W., Xu J., Sun Y.* Epinephrine inhibits vascular hyperpermeability during platelet-activating factor- or ovalbumin-induced anaphylaxis. RSC Adv. 2017; 7: 52762. https://dx.doi.org/10.1039/c7ra09268g.
53. *Levine A.S., Kort H.I., Toledo A.A., Roudebush W.E.* A review of the effect of platelet-activating factor on male reproduction and sperm function. J Androl. 2002; 23(4): 471-6.
54. *Letendre E.D., Miron P., Roberts K.D., Langlais J.* Platelet-activating factor acetylhydrolase in human seminal fluid. Fertil. Steril. 1992; 57(1): 193-8.
55. *Riley J.K., Heeley J.M., Wyman A.H., Schlichting E.L., Moley K.H., Notes A.* TRAIL and KILLER are expressed and induce apoptosis in the murine preimplantation embryo. Biol. Reprod. 2004; 71(3): 871-7. https:/dx./doi.org/10.1095/biolreprod.103.026963.

56. *Wu L., Wang X., He W., Ma X., Wang H., Han M.* et al. TRAIL inhibits platelet-induced colorectal cancer cell invasion. J. Int. Med. Res. 2019; 47(2): 962-72. https://dx.doi.org/10.1177/0300060518820785.
57. *Guettler J., Forstner D., Gauster M.* Maternal platelets at the first trimester maternal-placental interface – small players with great impact on placenta development. Placenta. 2022; 125: 61-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.009.
58. *García-Montalvo I.A., Andrade G.M., Mayoral L.P.-C., Canseco S.P., Cruz R.M., Martínez-Cruz M.* et al. Molecules in seminal plasma related to platelets in preeclampsia. Med. Hypotheses. 2016; 93: 27-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.009.
59. *Mayoral-Andrade G., Pérez-Campos-Mayoral L., Majluf-Cruz A., Pérez-Campos-Mayoral E., Pérez-Campos-Mayoral C., Rocha-Núñez A.* et al. Reduced platelet aggregation in women after intercourse: a possible role for the cyclooxygenase pathway. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2017; 44(8): 847-53. https://dx.doi.org/10.1111/1440-1681.12783.
60. *Jakobs K.H., Johnson R.A., Schultz G.* Activation of human platelet adenylate cyclase by a bovine sperm component, Biochim. Biophys. Acta. 1983; 756(3): 369-75. https://dx.doi.org/10.1016/0304-4165(83)90347-1.
61. *Gaertner F.* Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria. Cell. 2017; 171(6): 1368-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.001.
62. *Miao S., Lu M., Liu Y., Shu D., Zhu Y., Song W.* et al. Platelets are recruited to hepatocellular carcinoma tissues in a CX3CL1-CX3CR1 dependent manner and induce tumour cell apoptosis. Mol. Oncol. 2020; 14(10): 2546-59. https://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12783.
63. *Kraemer B.F., Borst O., Gehring E.M., Schoenberger T., Urban B., Ninci E.* et al. PI3 kinase-dependent stimulation of platelet migration by stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). J. Mol. Med. (Berl.). 2010; 88(12): 1277-88. https://dx.doi.org/10.1007/s00109-010-0680-8.
64. *O'Neil C.* Thrombocytopenia is an initial maternal response to fertilization in mice. J. Reprod. Fert. 1985; 73(2): 559-66. https://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0730559.
65. *Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П.* Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. Медицинская иммунология. 2019; 21(1): 9-20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. Medical Immunology (Russia). 2019; 21(1): 9-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
66. *Rosin C., Brunner M., Lehr S., Quehenberger P., Panzer S.* The formation of platelet-leukocyte aggregates varies during the menstrual cycle. Platelets. 2006; 17(1): 61-6. https://dx.doi.org/10.1080/09537100500227021.
67. *Селютин А.В., Чепанов С.В., Павлов О.В., Корнюшина Е.А., Сельков С.А.* Роль тромбоцитарно-моноцитарных комплексов периферической крови в репродуктивных процессах и методы их исследования. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 50-8. [Selyutin A.V., Chepanov S.V., Pavlov O.V., Kornyushina E.A., Selkov S.A. The role of peripheral blood platelet-monocyte aggregates in reproductive processes and their study methods. Obstetrics and Gynecology. 2021; (8): 50-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.50-58.
68. *Song Z.H., Li Z.Y., Li D.D., Fang W.N., Liu H.Y., Yang D.D.* et al. Seminal plasma induces inflammation in the uterus through the γδ T/IL-17 pathway. Sci. Rep. 2016; 6: 25118. https://dx.doi.org/10.1038/srep25118.
69. *Zhang S., Yuan J., Yu M., Fan H., Guo Z-Q., Yang R.* et al. IL-17A facilitates platelet function through the ERK2 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome. PLoS One. 2012; 7(7): e40641. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040641.
70. *Gatsiou A., Sopova K., Tselepis A., Stellos K.* Interleukin-17A triggers the release of platelet-derived factors driving vascular endothelial cells toward a pro-angiogenic state. Cells. 2021; 10(8): 1855. https://dx.doi.org/10.3390/cells10081855.
71. *Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L.* Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. J. Immunol. 2007; 178(4): 2572-8. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2572.
72. *Nikolaeva M., Stepanova E., Arefieva A., Krechetova L., Sukhikh G., Babayan A.* et al. The link between seminal cytokine interleukin 18, female circulating regulatory T cells, and IVF/ICSI success. Reprod. Sci. 2019; 26(8): 1034-44. https://dx.doi.org/10.1177/1933719118804404.

Поступила 14.06.2023
Принята в печать 20.07.2023
Received 14.06.2023
Accepted 20.07.2023

Сведения об авторах:
Жукова Анастасия Сергеевна, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, anastasia.s.belyaeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1155-014X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Николаева Марина Аркадьевна, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, nikolaeva_ma@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1251-6755, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, k_l_v_@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anastasia S. Zhukova, PhD (Bio), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, anastasia.s.belyaeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1155-014X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Marina A. Nikolaeva, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Imunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, nikolaeva_ma@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1251-6755, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Lubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, k_l_v_@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Е.В. ХОМЯКОВА[1], М.М. ЗИГАНШИНА[1], О.Р. БАЕВ[1,2]

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ АНГИО/ВАСКУЛОГЕНЕЗ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

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

Для нормального морфогенеза и функционирования плаценты важно адекватное формирование сосудистого дерева, развитие которого регулируется процессами васкулогенеза и ангиогенеза. Факторами, регулирующими васкулогенез и ангиогенез, являются семейство VEGF и их рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Дисбаланс этих факторов приводит к аберрантному развитию плацентарных сосудов, что лежит в основе патологических нарушений плацентации и ассоциируется с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды, задержка роста плода, острая гипоксия плода. В зависимости от степени выраженности, нарушения ангиогенеза могут не иметь явных клинических проявлений, которые развиваются при преэклампсии и задержке роста плода. Однако в результате воздействия триггерных факторов в родах неполноценность ангиогенеза может реализоваться в декомпенсацию плацентарного кровообращения, что клинически проявляется острой гипоксией плода. В данном обзоре представлена краткая характеристика и основные функции факторов, регулирующих ангиогенез, – семейства VEGF (VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E VEGF-F, PlGF) и их рецепторов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3). Описана их роль в физиологическом и патологическом васкуло- и ангиогенезе при развитии плаценты. Представлена динамика изменения ангиогенных факторов в крови матери при нормальной беременности/родах и в случае патологии, а также при разных методах родоразрешения. Показано влияние родовой деятельности, индукции родов на изменение уровней ангиогенных факторов и описаны патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих изменений. Представлен современный взгляд на возможности прогнозирования осложнений беременности и родов на основании мониторинга этих факторов.

***Заключение:** Уровень ангиогенных факторов в периферической крови матери коррелирует с морфофункциональным состоянием плаценты. Вероятно, профиль ангиогенных факторов отражает ту или иную клиническую картину плацентарной недостаточности, в том числе скрытую форму, которая не проявляется во время беременности, но ведет к гипоксии плода в родах.*

***Ключевые слова**: ангиогенные факторы, ангиогенез, васкулогенез, плацента, преэклампсия, задержка роста плода, гипоксия плода.*

Вклад авторов: Хомякова Е.В. – концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Баев О.Р., Зиганшина М.М. – доработка материала и редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хомякова Е.В., Зиганшина М.М., Баев О.Р. Факторы, регулирующие ангио/васкулогенез плаценты при осложненном течении беременности и родов. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 12-21
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.149

©A group of authors, 2023

E.V. KHOMYAKOVA[1], M.M. ZIGANSHINA[1], O.R. BAEV[1,2]

FACTORS REGULATING PLACENTAL ANGIO/VASCULOGENESIS IN COMPLICATIONS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH

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

The normal development and functioning of the placenta can be due to the proper regulation of the vasculogenesis and angiogenesis processes. Factors that regulate vasculogenesis and angiogenesis are the VEGF family and their receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3). The disbalance of these factors leads to aberrant development of placental vessels which results in pathological disorders of placentation and can be associated with pregnancy complications such as preeclampsia, gestational hypertension, preterm birth, fetal growth retardation, acute fetal

hypoxia. Mild placental angiogenesis disorders may not have obvious clinical manifestations, such as those that develop in preeclampsia and fetal growth retardation. However, due to the influence of trigger factors in childbirth, inadequate angiogenesis can lead to decompensation of placental circulation which is clinically manifested as acute fetal hypoxia. This review presents a brief characteristic and description of the main functions of the factors regulating angiogenesis, namely the VEGF family (VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, PlGF) and their receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3), their role in physiological or pathological vasculogenesis and angiogenesis of the placenta. The changes in angiogenic factors in the maternal blood in normal pregnancy/childbirth and in pathology, as well as in different methods of delivery, are presented. The effect of labor and induction of labor on changes in angiogenic factors is shown and the pathophysiological mechanisms underlying these changes are described. This review presents a modern perspective on the possibilities of predicting complications of pregnancy and childbirth based on monitoring of these factors.

Conclusion: *The level of angiogenic factors in the maternal peripheral blood correlates with the morphofunctional state of the placenta. The profile of angiogenic factors is likely to reflect a particular clinical picture of placental insufficiency including a latent form that does not manifest itself during pregnancy but leads to fetal hypoxia during childbirth.*

Keywords: *angiogenic factors, angiogenesis, vasculogenesis, placenta, preeclampsia, fetal growth retardation, fetal hypoxia.*

Authors' contribution. Khomyakova E.V. – developing the design of the study, obtaining the data for analysis, reviewing the publications, processing and analyzing the material on the issue, writing the text of the manuscript; Baev O.R., Ziganshina M.M. – reviewing, editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Khomyakova E.V., Ziganshina M.M., Baev O.R. Factors regulating placental angio/vasculogenesis in complications of pregnancy and childbirth. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 12-21 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.149

Современные исследования показали, что многие патологические состояния, реализующиеся в различных клинических нозологиях, связаны в той или иной степени с нарушениями ангиогенеза. В частности, чрезмерный ангиогенез сопровождает развитие и может усугубить течение рака, ретинопатии, артрита или атеросклероза, а недостаточный ангиогенез сочетается с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, диабетом, гипертонией и заболеваниями почек [1, 2]. Особый аспект в исследовании ангиогенеза отводится патологии беременности, поскольку плацентарный ангиогенез определяет функционирование фетоплацентарной системы как обменного органа между матерью и плодом и адекватное развитие последнего.

Плацента – орган, который определяет нормальное развитие плода во время беременности, поскольку опосредует обмен питательных веществ и газов между материнским и фетальным кровообращением. Нормальный морфогенез плаценты как органа определяется эффективностью процессов инвазии трофобласта, васкулогенеза и ангиогенеза. Наружным слоем ворсин плаценты служит многоядерная структура – синцитиотрофобласт, который в комплексе со стромой и фетальным эндотелием составляет плацентарный барьер, посредством которого происходит двунаправленный транспорт. Способность плаценты обеспечивать питательными веществами и кислородом плод по мере его роста зависит от разветвленной сосудистой сети в плацентарных ворсинках [3–5].

Для нормального развития и функционирования плаценты важным фактором является равновесие механизмов ангиогенеза, т.е. развитие сосудистой сети в соответствии со сроком беременности, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, который поддерживается факторами, регулирующими ангиогенез. Изменение баланса ангиогенных факторов лежит в основе патологических нарушений плацентации и ассоциируется с такими осложнениями беременности, как преэклампсия (ПЭ), гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды, задержка роста плода (ЗРП), острая гипоксия плода [6, 7]. Баланс ангиогенных факторов нарушен в крови матерей, а также миокарде плодов с врожденными пороками сердца [8–11].

Характеристика факторов, регулирующих ангиогенез во время беременности

Важнейшими регуляторами процессов васкулогенеза и ангиогенеза являются ангиогенные факторы, к которым относятся семейство VEGF и их рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3) [12]. VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) – ключевой ангиогенный фактор, который, помимо физиологического ангиогенеза, значим в патологическом ангиогенезе. Он индуцирует развитие и прогрессирование некоторых патологических состояний в постнатальном периоде, таких как рост и метастазирование опухолей, макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, воспалительные процессы (например, ревматоидный артрит), ишемические процессы (ишемия миокарда), ПЭ и т.д. [12–14]. Начиная с ранних сроков беременности VEGF вместе с Ang-1 (ангиопоэтином-1) обеспечивают формирование плацентарной сосудистой сети [3].

Члены семейства VEGF являются гомодимерными гликопротеинами, содержащими мотив цистин-узла, характеризующийся расположением определенных бисульфидных мостиков в структуре белка [12, 15]. Белки семейства VEGF образуются в результате альтернативного сплайсинга матричной мРНК одного гена, содержащего 8 экзонов. Причем альтернативный сплайсинг 6-го и 7-го экзонов изменяет не только состав их аминокислотной последовательности, но и гепарин-связывающие свойства, которые обусловливают связывание белков VEGF с гликокаликсом и внеклеточным матриксом (ВКМ), в которых в изобилии представлены гепарансульфат протеогликаны (HSPGs). У человека семейство VEGF включает несколько членов, которые выполняют различные функции: VEGF-A (представлен несколькими изоформами ($VEGF_{121}$, $VEGF_{121b}$, $VEGF_{145}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{165b}$, $VEGF_{189}$, $VEGF_{206}$, из которых преобладает $VEGF_{165}$), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты (PlGF) [12, 16]. Недавно к семейству был добавлен новый член – эндотелиальный фактор роста эндокринных желез (EG-VEGF) [12].

В научной литературе под аббревиатурой VEGF наиболее часто описывают VEGF-A, который играет важную роль в васкулогенезе, ангиогенезе и неоангиогенезе, стимулируя пролиферацию клеток, апоптоз, увеличение проницаемости сосудов, вазодилатацию, привлечение воспалительных клеток к месту повреждения [12, 16, 17]. Он может депонироваться в межклеточном пространстве и обладает способностью к диффузии, но 50–70% фактора находится в связанной форме [18].

Ген *VEGFA* содержит 8 экзонов. В результате альтернативного сплайсинга VEGF образуются различные по длине изоформы: $VEGF_{121}$, $VEGF_{145}$, $VEGF_{148}$, $VEGF_{162}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{165b}$, $VEGF_{183}$, $VEGF_{189}$ и $VEGF_{206}$. Эти изоформы обладают различными биологическими свойствами, в зависимости от структуры и количества содержащихся аминокислот, а также от их сродства к HSPGs. Все изоформы имеют общую область, кодируемую экзонами 1–5. Предполагается, что экзоны 6 и 7 (отсутствующие в некоторых изоформах) отвечают за сродство факторов к HSPGs, за счет чего обеспечивается их связывание с гликокаликсом клетки в области ее мембраны и ВКМ. А экзон 8, присутствующий во всех изоформах, обеспечивает пролиферацию эндотелиальных клеток. $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$ и $VEGF_{189}$ являются наиболее экспрессируемыми формами. Из них $VEGF_{165}$ – преобладающая изоформа, которая наиболее активна в васкулогенезе. $VEGF_{165}$ имеет умеренное сродство к HSPGs, так как не содержит аминокислот, кодируемых экзоном 6, но имеет аминокислотные остатки, кодируемые экзоном 7, и по этой причине может существовать как в свободной, так и в связанной с HSPGs форме. Однако большая часть $VEGF_{165}$ остается ассоциирована с поверхностью клетки. $VEGF_{121}$, не имеющий аминокислот, кодируемых экзонами 6 и 7, не имеет сродства к HSPGs, по этой причине существует в свободной форме. $VEGF_{189}$ и $VEGF_{206}$ являются самыми длинными изоформами, они имеют высокое сродство к HSPGs и полностью секвестрированы в ВКМ. Считается, что по этой причине $VEGF_{189}$ и $VEGF_{206}$ менее активны, чем $VEGF_{121}$ и $VEGF_{165}$. Изоформы $VEGF_{145}$, $VEGF_{183}$, $VEGF_{162}$ и $VEGF_{165b}$ встречаются гораздо реже. Было обнаружено, что $VEGF_{165b}$ ингибирует VEGF-A_{165}, т.е. обладает подавляющим действием на васкуло- и ангиогенез. Изоформы VEGF-A_{121b}, $VEGFA_{183b}$, VEGF-A_{145b} и VEGF-A_{189b} также встречаются редко. Исследования *in vivo* и *in vitro* также показали их подавляющее действие на процессы васкуло- и ангиогенеза, которое наиболее выражено у VEGF-A_{165b} и VEGF-A_{121b} [12, 14].

В ответ на гипоксию VEGF секретируют не только эндотелиальные, но и другие клетки: опухолевые клетки, макрофаги, тромбоциты, кератиноциты, почечные мезангиальные клетки, активированные Т-клетки, лейкоциты, дендритные клетки, пигментные эпителиальные клетки сетчатки, клетки Мюллера в сетчатке глаза, астроциты, остеобласты, бронхиальные и альвеолярные эпителиальные клетки, перициты [12, 19–21]. При гипоксии синтез VEGF стимулируется в результате активации транскрипции гена *VEGF* и увеличения времени полураспада мРНК. Длительный период гипоксии ведет к накоплению VEGF. Обнаружено, что VEGF экспрессируется в миофибробластах миокарда, что позволяет предположить его участие в постинфарктном восстановлении и ремоделировании тканей [12, 16].

VEGF-B экспрессируется в раннем эмбриональном периоде; у взрослых обнаруживается в различных тканях, главным образом в миокарде, скелетных мышцах и поджелудочной железе [12]. Установлено, что VEGF-B не влияет на рост сосудов, но опосредованно влияет на ангиогенез, поддерживая жизнеспособность гладкомышечных клеток перицитов и способствуя их выживанию [22].

Максимальная экспрессия VEGF-C обнаружена в лимфатических сосудах, вследствие чего он позиционируется как маркер лимфангиогенеза. Высокая экспрессия VEGF-C выявляется в эмбриональных тканях, где начинается развитие лимфатических сосудов (яремная, периметанефрическая, аксиллярная области), в то время как у взрослых он детектируется в сердце, яичнике, плаценте, кишечнике, щитовидной железе и др. VEGF-C способствует формированию сосудистых анастомозов между плодами при многоплодной беременности [23].

VEGF-D обладает сходными свойствами с VEGF-C, поскольку регулирует лимфангиогенез, но не имеет существенного значения для ангиогенеза [12, 24]. Высокий уровень VEGF-D выявляется в легких эмбриона, где он участвует в развитии лимфатических сосудов [12]; у взрослых обнаруживается в сердце, легких, скелетных мышцах, тонком кишечнике [12].

PlGF – гликопротеин семейства VEGF, который преимущественно воздействует на процессы ангиогенеза, чем васкулогенеза. В результате альтернативного сплайсинга гена *PlGF* образуются 4 изоформы: PlGF-1 ($PlGF_{131}$), PlGF-2 ($PlGF_{152}$), PlGF-3 ($PlGF_{203}$) и PlGF-4 ($PlGF_{224}$), которые отличаются

молекулярной структурой и биологическими свойствами [12]. PlGF-1 ($PlGF_{131}$) и PlGF-2 ($PlGF_{152}$) – две количественно преобладающие формы, они отличаются друг от друга вставкой 21 основной аминокислотной последовательности в терминальной части, которая придает PlGF-2 сильную HSPGs-связывающую способностью, что снижает его секрецию во внеклеточную среду [25].

Влияние PlGF на васкулогенез проявляется опосредованно через стимуляцию мобилизации мезенхимальных предшественников эндотелиальных клеток, которые участвуют в васкулогенезе. PlGF вовлечен в имплантацию бластоцисты, рост, дифференцировку и инвазию трофобласта [12, 26]. PlGF синтезируется преимущественно клетками цитотрофобласта, но также был обнаружен в слизистой оболочке матки: в стромальных децидуальных клетках, железистом и люминальном эпителии матки, предецидуальных стромальных клетках в секреторной фазе маточного цикла. Также он детектируется в сердце, легких, коже (кератиноциты, эндотелий сосудов дермы) [12, 26]. Стимулами для повышения экспрессии PlGF служит секреция факторов роста, гормонов и провоспалительных цитокинов. PlGF не обладает прямым митогенным действием и не увеличивает сосудистую проницаемость, но в патологических условиях связывается со специфическим рецептором VEGFR-1, вытесняя VEGF-A из связавшегося с VEGFR-1 комплекса, и способствует связыванию VEGF-A с VEGFR-2, косвенно усиливая эффекты VEGF-A (увеличение проницаемости сосудов, миграции и пролиферации клеток, и т. д.) [12]. То есть циркулирующий PlGF стимулирует ангиогенез как путем прямой активации внутриклеточных сигнальных путей, так и косвенно, путем увеличения биодоступности VEGF-A.

Вне беременности у здоровых людей экспрессия PlGF отсутствует или выявляется на низком уровне, но возрастает при патологических состояниях, таких как воспаление или ишемия [27, 28]. Уровень экспрессии PlGF повышается в условиях канцерогенеза и ишемии [27, 29–31]. Однако, в отличие от опухолевого роста, при беременности транскрипционная активность PlGF в трофобласте подавляется гипоксией, но, напротив, усиливается при нормоксии, что указывает на специфический механизм регуляции фактора в этих клетках. При воздействии гипоксии трофобласт подвергается апоптозу, что приводит к прекращению синтеза PlGF [27]. В норме после имплантации, на ранних сроках беременности экспрессия PlGF значительно возрастает [28]. Аномальная экспрессия PlGF во время беременности влияет как на функции трофобласта, так и на формирование и развитие сосудов плаценты [32–35].

Все члены семейства VEGF связываются с тирозинкиназными рецепторами, за счет чего проявляется их биологический эффект на сосуды [12]. Описаны три типа рецепторов VEGF: VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 [12]. Преимущественная экспрессия VEGFR-1 и VEGFR-2 выявляется на эндотелиальных клетках сосудов; VEGFR-3 – на эндотелиальных клетках лимфатических капилляров [16].

VEGFR-1 (Fms-подобная тирозинкиназа 1 (Flt-1)) имеет молекулярную массу 180 кДа и обладает высоким сродством к VEGF-A, VEGF-B [36]. К VEGFR-1 имеют сродство все изоформы PlGF. PlGF-2 также связывается с NRP-1 и NRP-2, которые являются корецепторами VEGFR-1 [27]. Кроме эндотелиальных клеток, VEGFR-1 могут экспрессировать клетки, участвующие в воспалении, гемопоэтические клетки, прогениторные клетки костного мозга, трофобласт, мезангиальные клетки почки, опухолевые клетки, гладкомышечные клетки сосудов. VEGFR-1 играет важную роль в миграции эндотелиальных клеток, моноцитов, макрофагов и гемопоэтических стволовых клеток, способствуя патологическому ангиогенезу во взрослом возрасте (опухоли, воспаление, ишемия, ПЭ и др.). VEGFR-1 имеет в 10 раз большее сродство к VEGF, чем VEGFR-2, но обладает слабой тирозинкиназной активностью. Предполагается, что высокоаффинное взаимодействие VEGFR-1 с лигандом ингибирует проангиогенные сигналы на ранней стадии, предотвращая связывание VEGF с VEGFR-2, который экспрессируется на *de novo* сформированных эндотелиальных клетках, поскольку взаимодействие VEGF с VEGFR-2 оказывает более выраженный стимулирующий эффект на пролиферацию эндотелиальных клеток [12].

Растворимая форма VEGFR-1 (sVEGFR-1 или sFlt-1) является результатом альтернативного сплайсинга гена *VEGFR-1*. У sVEGFR-1 отсутствуют трансмембранный и внутриклеточный домены, которые имеются у VEGFR-1. Однако он сохраняет способность связываться с VEGF и PlGF. Его сродство к VEGF в 10 раз выше, чем к PlGF. Связываясь с циркулирующими в крови PlGF и VEGF, sFlt-1 снижает их биодоступность для мембранных рецепторов Flt-1 и Flk-1(KDR, VEGFR-2) и, таким образом, является ингибитором ангиогенеза. У взрослых повышенный уровень sFlt-1 в крови наблюдается при нарушенном ангиогенезе (например, при ПЭ) и играет негативную роль в васкулогенезе, действуя, скорее, как «ловушка рецептора» для VEGF [37].

VEGFR-2 (рецептор, содержащий домен вставки киназы (KDR)/Flk-1) обладает наиболее выраженной активностью тирозинкиназы и, соответственно, проангиогенной активностью, чем VEGFR-1, имеет молекулярную массу 200–230 кДа, связывается с более высокой аффинностью с VEGF-A и VEGF-E, чем с VEGF-C и VEGF-D.

VEGFR-2 предпочтительно экспрессируется на эндотелиальных клетках кровеносных и лимфатических сосудов, но также имеет слабую экспрессию в гемопоэтических клетках, мегакариоцитах, прогениторных клетках сетчатки, нейронах, остеобластах, протоковых клетках поджелудочной железы, опухолевых клетках. Связывание VEGF с VEGFR-2 запускает сигнальный каскад, который ведет к ослаблению межклеточных соединений, дестабилизации цитоскелета эндотелиальных клеток, образованию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и стимуляции выработки оксида азота (NO) эндотелием, что вызывает вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости.

VEGFR-3 (Fms-подобная тирозинкиназа 4 (Flt-4)) имеет молекулярную массу 195 кДа, стимулирует морфогенез сети лимфатических сосудов во время эмбрионального развития, участвует в формировании новых лимфатических сосудов во взрослом организме.

Динамика изменения факторов, регулирующих ангиогенез при беременности

Регуляторы ангиогенеза при физиологическом течении беременности находятся в определенном равновесии. При нормально протекающей беременности уровень PlGF в крови повышается в течение первых двух триместров, что соответствует периоду наиболее активного формирования сосудистой сети плаценты. Динамика повышения концентрации PlGF составляет от значений приблизительно 20 пг/мл в I триместре, достигая максимума, в среднем около 500 пг/мл к 29–32-й неделе беременности [38, 39]. С 32 недель и до родов уровень PlGF значительно снижается; вне беременности его концентрация составляет около нескольких десятков пг/мл [40]. Снижение уровня PlGF в материнской крови к концу беременности связано с уменьшением его продукции синцитиотрофобластом плаценты, а также снижением уровня VEGF в крови вследствие повышения sFlt-1, что ведет к связыванию PlGF с sFlt-1 и снижает его биодоступность [25].

Секреция VEGF остается практически постоянной на протяжении беременности и постепенно снижается в течение III триместра [41, 39]. Уровень sFlt-1 в крови увеличивается в течение беременности, достигая максимальных показателей (в 57,3 раза больше по отношению к показателям вне беременности) в III триместре. Уровень растворимой формы VEGFR-2 (sFlk-1) снижается в течение беременности; в III триместре его уровень в 2,5–2,9 раз ниже, чем вне беременности [39]. Уровень циркулирующего sFlt-1 постепенно увеличивается с начала беременности до родов (с 500 пг/мл в I триместре до 2000 пг/мл в III), с максимальным увеличением в последние 2 месяца беременности [38]. Быстрое снижение уровня sFlt-1 в материнской крови после родов свидетельствует, что плацента является основным источником sFlt-1. Вне беременности концентрация sFlt-1 ниже 100 пг/мл [35]. Выявлена взаимосвязь между уровнем факторов, регулирующих ангиогенез и сроком наступления родов, что свидетельствует об их потенциальном значении для прогнозирования срока родоразрешения. Низкий уровень PlGF, высокий уровень sFlt-1 и высокое соотношение sFlt-1/PlGF значительно чаще выявлялись при родах на 37–38-й неделе беременности, реже на 39–40-й неделе беременности и практически не определялись при родах на 41-й неделе беременности и позже [42].

Сбалансированное взаимодействие VEGF, PlGF, VEGF-R-1 определяет смену ангиогенеза в ворсинах от преимущественно разветвляющего типа (определяет быстрый рост плаценты в I–II триместрах) к неразветвляющему (увеличение длины капилляров для образования терминальных ворсин в III триместре), что является отражением генетически детерминированной регуляции динамики изменения их уровней в крови в различные сроки гестации при нормальной беременности. VEGF-A обеспечивает формирование разветвленной капиллярной сети в I, II триместрах беременности, а с 24-й недели беременности неразветвленный ангиогенез становится доминирующим механизмом развития плацентарных сосудов, что опосредовано PlGF и рецептором VEGFR-1 [3].

Факторы, регулирующие ангиогенез при осложнениях беременности

Баланс между секрецией VEGF-A и PlGF может регулироваться напряжением кислорода. Так, экспрессия VEGF и его рецепторов как *in vivo*, так и *in vitro* возрастает в условиях гипоксии. Противоположное влияние оказывает гипоксия на экспрессию PlGF [41]. Нарушение развития плаценты создает в тканях провоспалительную и относительную гипоксическую среду с высоким сопротивлением и турбулентной плацентарной перфузией. В ответ на гипоксию трофобласт подвергается апоптозу и снижается продукция PlGF. Эти изменения прогрессируют в родах [43].

Из-за нарушения плацентарной перфузии вследствие неполноценного ремоделирования спиральных артерий у женщин с ПЭ уровень sFlt-1 в крови увеличивается, а уровень PlGF уменьшается [33]. Уровень PlGF также снижается при беременности, осложненной гестационной артериальной гипертензией [44], и при преждевременных родах [45]. При потерях беременности на ранних сроках установлено снижение уровней PlGF и sVEGF-R1 в крови, что связывается с дисбалансом факторов ремоделирующих матрикс: (матриксных металлопротеиназ, ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), что создает микроокружение, недостаточное для адекватного сроку беременности ангиогенеза [46].

Снижение PlGF в крови является следствием синергичного действия двух факторов: уменьшения экспрессии PlGF в плаценте из-за чрезмерной плацентарной гипоксии и уменьшения свободного PlGF, что обусловлено повышенным синтезом sFlt-1. Вследствие этого для прогнозирования ПЭ определение соотношения sFlt-1/PlGF является более эффективным, чем только PlGF [29]. Тяжесть ПЭ коррелирует с повышением уровня sFlt-1 и снижением уровня PlGF в крови беременной. Аналогичная тенденция наблюдается при ЗРП. При высоком сопротивлении в маточных сосудах по данным допплерографии и повышенном соотношения sFlt-1/PlGF показатель специфичности для прогнозирования поздней формы ЗРП составляет 98% [47].

Как и при ПЭ, при ЗРП, начиная с ранних сроков беременности, выявляется снижение уровней VEGF и PlGF в материнской крови [7], что свидетельствует об общих патофизиологических механизмах этих осложнений беременности. Однако для

ЗРП не характерны выраженная системная материнская эндотелиальная дисфункция, гипертензия и чрезмерно высокая степень повышения sFlt-1 и снижения PlGF, как при ПЭ [3]. По-видимому, преодоление определенных пороговых уровней концентраций ангиогенных факторов в крови ведет к дисбалансу ангиогенеза, является следствием неблагополучия в плаценте и сигнализирует о развитии системной дисфункции эндотелия с клиническими проявлениями ПЭ.

Установлено, что масса плаценты положительно коррелирует с уровнем PlGF [48]. Положительная корреляция также выявлена между уровнями VEGF, PlGF и sFlt-1 в материнской периферической крови и с экспрессией каждого из этих факторов в плацентарных лизатах [49]. Экспрессия VEGF в синцитиотрофобласте и его содержание в крови снижены у женщин с ПЭ. Понижение уровня свободного VEGF в периферической крови женщин с ПЭ, вероятно, является результатом увеличения sFlt-1 как в синцитиотрофобласте, так и в материнской крови [50]. Данные *ex vivo* демонстрируют значительно меньшее количество мРНК PlGF в плацентах женщин при ПЭ по сравнению с нормальным контролем [51].

Таким образом, нарушение баланса факторов ангиогенеза обусловливает антиангиогенное состояние с угнетением роста плацентарных сосудов, стимулирует пролиферацию цитотрофобласта, подавляет инвазию трофобласта во II триместре, усугубляет плацентарную ишемию, индуцирует эндотелиальную дисфункцию, клинически манифестируя в III триместре в виде ПЭ, ЗРП, преждевременных родов.

Значение факторов, регулирующих ангиогенез для акта родов

Неблагоприятный исход беременности может иметь место также у женщин с клинически неосложненным ее течением. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей васкуло/ангиогенеза у таких пациенток. Результаты последних исследований показывают, что женщины с доношенным, нормально развитым плодом, чьи роды осложнились острой интранатальной гипоксией плода, имеют значимо низкие средние уровни PlGF по сравнению с женщинами с неосложненными самопроизвольными родами [52].

Уровень PlGF, исследованный в материнской крови до родов, ниже у пациенток с такими неблагоприятными перинатальными исходами, как низкая оценка по шкале Апгар, неонатальный ацидоз, необходимость наблюдения в палате интенсивной терапии новорожденных [53]. Bowe S. et al. показали, что более низкий уровень PlGF в крови, выявленный до родов, и значимо более высокое соотношение sFlt-1/PlGF связаны с неблагоприятным исходом родов, за который они считали экстренное оперативное родоразрешение в связи с развившимся дистрессом плода. Отмечается, что в исследование включались здоровые беременные, а пациентки с ПЭ и ЗРП были исключены, и, таким образом, измененные показатели содержания ангиогенных факторов не могут быть обусловлены наличием таких пациенток в когорте исследования [54].

При маточных сокращениях во время активной фазы родов на 60% снижается маточно-плацентарная перфузия, вызывая преходящую гипоксемию у плода. Здоровый доношенный плод с нормально развитой плацентой приспосабливается за счет активации периферического хеморефлекса, особенностей собственного кровообращения и фетального гемоглобина. При неполноценности плацентарного ангиогенеза высокое сопротивление и турбулентность кровотока усиливают дефицит перфузии, что сопровождается глубоким нарушением оксигенации плода, которое он не может компенсировать физиологическими механизмами, вследствие чего испытывает гипоксию. В результате повторяющихся и продолжительных маточных сокращений с частичной окклюзией маточно-плацентарных сосудов развиваются гипоксически-реперфузионное повреждение и окислительной стресс в плаценте, приводящий к высвобождению воспалительных цитокинов и факторов, ингибирующих ангиогенез [55, 56]. Усиленный апоптоз трофобласта под действием гипоксии сочетается со снижением продукции PlGF в родах [43].

Во время родов в ряде исследований установлено снижение содержания ангиогенных факторов в крови матери. При инициации акта родов, даже при неосложненном его течении, уровень PlGF в крови матери снижается на 25%, что указывает на постепенное ухудшение плацентарной функции и подтверждает существенное влияние родовой деятельности на плацентарную перфузию [43]. Уровень PlGF значительно выше у женщин с самопроизвольными родами, по сравнению с беременными, которые были родоразрешены путем кесарева сечения [57]. Содержание PlGF, выделенного из плаценты женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути, значительно ниже, чем в плацентах женщин, родоразрешенных путем планового кесарева сечения [58]. Согласно исследованию Dunn L. et al., уровень PlGF ниже у женщин, которым проводилась индукция родов, по сравнению с женщинами, вступившими в роды самопроизвольно. Авторы объясняют это тем, что при индукции имеет место продолжительный прелиминарный период, латентная фаза родов более длительная, и это подтверждает факт постепенного снижения плацентарной функции на фоне маточных сокращений [43].

Mizuuchi M. et al., используя *in vitro* модель повреждения ишемии-реперфузии на культурах клеток плаценты человека, показали, что повторяющиеся эпизоды гипоксии с последующей оксигенацией снижают мРНК PlGF в клетках на 50% [59]. Авторы также предполагают, что окислительный стресс наряду с гипоксией способствует высвобождению sFlt-1, что приводит к значительному снижению уровня циркулирующего PlGF за счет его связывания [59]. Результаты, полученные Dunn L. et al., могут свидетельствовать, что периодическая плацентарная гипоксия и последующее ишемически-реперфузионное повреждение, которое про-

исходит во время родов, приводит к значительным изменениям в функции трофобласта и последующему снижению экспрессии и секреции PlGF [43]. Низкий уровень PlGF у женщин, чьи роды осложнились острой гипоксией плода, свидетельствует, что в течение беременности имело место нарушение ангиогенеза плаценты, реализующееся снижением ее способности обеспечивать обмен кислорода во время схваток. Результаты морфологических исследований подтверждают данное заключение. При исследовании ткани плаценты у женщин, перенесших в родах острую гипоксию плода, обнаружено преобладание умеренной и тяжелой степени гиперкапилляризации терминальных ворсин. Гиперкапилляризация ворсин (разветвленный ангиогенез), наряду с увеличением количества синцитиокапиллярных мембран, увеличением количества синцитиальных узелков (признак Тенни–Паркера), отражают компенсаторные изменения плаценты, которые развиваются в условиях гипоксии. В родах наступает декомпенсация с развитием гипоксии плода [60].

Интересно, что у первородящих женщин уровень PlGF ниже, чем у повторнородящих [43, 61]. Bdolah Y. et al. установили, что первородящие имеют значительно более высокие уровни sFlt-1 и, следовательно, более высокое соотношение sFlt-1/PlGF по сравнению с повторнородящими женщинами [62]. Известно, что первая беременность чаще, чем повторная, ассоциируется с различными неблагоприятными исходами, включая ПЭ, ЗРП и гипоксию плода [63]. Litwin S. et al. продемонстрировали на модели у животных, что у повторнородящих мышей, по сравнению с первородящими, значительно эффективнее проходили процессы инвазии трофобласта и наблюдалась сбалансированная экспрессия VEGF [64]. Данные свидетельствуют об ангиогенном дисбалансе, который чаще наблюдается при первой беременности, что аналогично наблюдающемуся у пациенток с осложнениями, связанными с плацентарной дисфункцией [65–67].

Установлено, что уровень PlGF коррелирует с показателями интранатальной кардиотокографии (КТГ), которая отражает состояние плода, его оксигенацию в родах. Tanaka H. et al. пришли к выводу, что существует связь между низким уровнем PlGF и сомнительным и патологическим типами КТГ [58]. Dunn L.и Kumar S. показали, что у женщин с патологическим типом КТГ в родах отмечался более низкий уровень PlGF [52].

Вышеперечисленные данные свидетельствуют, что в зависимости от степени выраженности нарушения ангиогенеза плаценты могут во время беременности не проявляться, как явные клинические патологии, такие как ЗРП и ПЭ. Однако в результате воздействия триггерных факторов в родах, в частности, таких, как длительное течение родов, родостимуляция окситоцином, маточная тахисистолия [68], неполноценность ангиогенеза может реализоваться в декомпенсацию плацентарного кровообращения, что проявляется острой гипоксией плода [50].

Заключение

Таким образом, плацентарная недостаточность, формирующаяся в первой половине беременности, в зависимости от тяжести и варианта нарушений может проявлять себя разными осложнениями во второй половине беременности и в родах. Уровень ангиогенных факторов в периферической крови матери коррелирует с морфофункциональным состоянием плаценты. Вероятно, профиль ангиогенных факторов отражает ту или иную клиническую картину плацентарной недостаточности, в том числе скрытую форму, которая не проявляется во время беременности, но ведет к гипоксии плода в родах.

Литература/References

1. *Selvam S., Kumar T., Fruttiger M.* Retinal vasculature development in health and disease. Prog. Retin. Eye Res. 2018; 63: 1-19. https://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.001.
2. *Cheng R., Ma J.X.* Angiogenesis in diabetes and obesity. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2015; 16(1): 67-75. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-015-9310-7.
3. *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.
4. *Pereira R.D., De Long N.E., Wang R.C., Yazdi F.T., Holloway A.C., Raha S.* Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 814543. https://dx.doi.org/10.1155/2015/814543.
5. *Alfaidy N., Hoffmann P., Boufettal H., Samouh N., Aboussaouira T., Benharouga M.* et al. The multiple roles of EG-VEGF/PROK1 in normal and pathological placental angiogenesis. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 451906. https://dx.doi.org/10.1155/2014/451906.
6. *Chappell L.C., Duckworth S., Seed P.T., Griffin M., Myers J., Mackillop L.* et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. Circulation. 2013; 128(19): 2121-31. https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.003215.
7. *Benton S.J., McCowan L.M., Heazell A.E., Grynspan D., Hutcheon J.A., Senger C.* et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. Placenta. 2016; 42: 1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.010.
8. *Цибизова В.И., Первунина Т.М., Артеменко В.А., Бицадзе В.О., Гоциридзе К.Э., Аверкин И.И., Блинов Д.В., Новикова Н.Ю.* Ключевая функция плаценты в формировании врожденного порока сердца плода. Акушерство, гинекология и репродукция. 2022; 16(1): 66-72. [Tsibizova V.I., Pervunina T.M., Artemenko V.A., Bitsadze V.O., Gotsiridze K.E., Averkin I.I., Blinov D.V., Novikova N.Yu. Placenta crucially affects formation of fetal congenital heart disease. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022; 16(1): 66-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262.
9. *Laakkonen J.P., Lähteenvuo J., Jauhiainen S., Heikura T., Ylä-Herttuala S.* Beyond endothelial. cells: vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. Vascul. Pharmacol. 2019; 112: 91-101. https://dx.doi.org/10.1016/j. vph.2018.10.005.
10. *Llurba E., Sanchez O., Ferrer Q., Nicolaides K.H., Ruiz A., Domínguez C.* et al. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. Eur. Heart J. 2014; 35(11): 701-7. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht389.
11. *Brodwall K., Leirgul E., Greve G., Vollset S.E., Holmstrøm H., Tell G.S., Øyen N.* Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2016; 30(1): 76-85. https://dx.doi.org/10.1111/ppe.12252.

12. *Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M.* et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom. J. Morphol. Embryol. 2018; 59(2): 455-67.
13. *Miron L., Gafton B., Marinca M.* Angiogeneza tumorală – implicaţii în terapia cancerelor. Jurnalul de Chirurgie, Iaşi. 2010; 6(2): 104-10.
14. *Arcondéguy T., Lacazette E., Millevoi S., Prats H., Touriol C.* VEGF-A mRNA processing, stability and translation: a paradigm for intricate regulation of gene expression at the posttranscriptional level. Nucleic Acids Res. 2013; 41(17): 7997-8010. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkt539.
15. *Iyer S., Acharya K.R.* Tying the knot: the cystine signature and mo-lecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. FEBS J. 2011; 278(22): 4304-22. https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08350.x.
16. *Duffy A.M., Bouchier-Hayes D.J., Harmey J.H.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF. In: Madame Curie Bioscience Database (formerly, Eurekah Bioscience Database). Angiogenesis. Landes Bioscience, Austin (TX), USA, 2000-2013. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/
17. *Koch S., Claesson-Welsh L.* Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012; 2(7): a006502. https://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006502.
18. *Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В.* Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах. Вестник офтальмологии. 2016; 132(4): 98-103. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. Vascular endothelial growth factors (VEGF): role in pathological processes. Bulletin of Oftalmology. 2016; 132(4): 98-103. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/oftalma2016132498-103.
19. *Klettner A., Westhues D., Lassen J., Bartsch S., Roider J.* Regulation of constitutive vascular endothelial growth factor secretion in retinal pigment epithelium/choroid organ cultures: p38, nuclear factor κB, and the vascular endothelial growth factor receptor-2/phosphatidylinositol 3 kinase pathway. Mol. Vis. 2013; 19: 281-91.
20. *Wang J.J., Zhu M., Le Y.Z.* Functions of Müller cell-derived vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. World J. Diabetes. 2015; 6(5): 726-33. https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i5.726.
21. *Maloney J.P., Gao L.* Proinflammatory cytokines increase vascular endothelial growth factor expression in alveolar epithelial cells. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 387842. https://dx.doi.org/10.1155/2015/387842.
22. *Zhang F., Tang Z., Hou X., Lennartsson J., Li Y., Koch A.W.* et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival, and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106(15): 6152-7. https://dx.doi.org/110.1073/pnas.0813061106.
23. *Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jakobsson L., Heinolainen K., Tvorogov D.* et al. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing notch signalling. Nat. Cell Biol. 2011; 13(10): 1202-13. https://dx.doi.org/10.1038/ncb2331.
24. *Shibuya M.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies genes. Genes Cancer. 2011; 2(12): 1097-105. https://dx.doi.org/10.1177/1947601911423031.
25. *Lecarpentier É., Vieillefosse S., Haddad B., Fournier T., Leguy M.C., Guibourdenche J., Tsatsaris V.* Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. Ann. Biol. Clin. (Paris). 2016; 74(3): 259-67. https://dx.doi.org/10.1684/abc.2016.1158.
26. *Binder N.K., Evans J., Salamonsen L.A., Gardner D.K., Kaitu'u-Lino T.J., Hannan N.J.* Placental growth factor is secreted by the human endometrium and has potential important functions during embryo development and implantation. PLoS One. 2016; 11(10): e0163096. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163096.
27. *Albonici L., Benvenuto M., Focaccetti C., Cifaldi L., Miele M.T., Limana F.* et al. PlGF immunological impact during pregnancy. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(22): 8714. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21228714.
28. *Griffith O.W., Chavan A.R., Protopapas S., Maziarz J., Romero R., Wagner G.P.* Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017; 114: E6566-575. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1701129114.
29. *Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L.* Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2016; 17(10): 611-25. https://dx.doi.org/10.1038/nrm.2016.87.
30. *Tudisco L., Orlandi A., Tarallo V., De Falco S.* Hypoxia activates placental growth factor expression in lymphatic endothelial cells. Oncotarget. 2017; 8(20): 32873-83. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15861.
31. *Roy S., Bag A.K., Singh R.K., Talmadge J.E., Batra S.K., Datta K.* Multifaceted role of neuropilins in the immune system: potential targets for immunotherapy. Front. Immunol. 2017; 8: 1228. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01228.
32. *Holme A.M., Roland M.C., Henriksen T., Michelsen T.M.* In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 215(6): 782e1-e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.056.
33. *Chau K., Hennessy A., Makris A.* Placental growth factor and pre-eclampsia. J. Hum. Hypertens. 2017; 31(12): 782-6. https://dx.doi.org/10.1038/jhh.2017.61.
34. *Ratsep M.T., Carmeliet P., Adams M.A., Croy B.A.* Impact of placental growth factor deficiency on early mouse implant site angiogenesis. Placenta. 2014; 35(9): 772-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.07.006.
35. *Yonekura Collier A.R., Zsengeller Z., Pernicone E., Salahuddin S., Khankin E.V., Karumanchi S.A.* Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. Hypertens. Pregnancy. 2019; 38(3): 193-9. https://ddx.oi.org/10.1080/10641955.2019.1640725.
36. *Niu G., Chen X.* Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. Curr. Drug Targets. 2010; 11(8): 1000-17. https://dx.doi.org/10.2174/138945010791591395.
37. *Jung J.J., Tiwari A., Inamdar S.M., Thomas C.P., Goel A., Choudhury A.* Secretion of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR1/sFlt1) requires Arf1, Arf6, and Rab11 GTPases. PLoS One. 2012; 7(9): e44572. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044572.
38. *Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P.* et al. Newgestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension. 2014; 63(2): 346-52. https://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01787.
39. *Бурлев В.А.* Инверсия ангиогенеза у беременных. Проблемы репродукции. 2013; (3): 58-66. [Burlev V.A. Angiogenesis inversion in pregnancy. Russian Journal of Human Reproduction. 2013; (3): 58-66. (in Rus-sian)].
40. *Thomas-Schoemann A., Blanchet B., Boudou-Rouquette P., Gol-mard J.L., Noé G., Chenevier-Gobeaux C.* et al. Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?). J. Clin. Pharmacol. 2015; 55(4): 478-9. https://dx.doi.org/10.1002/jcph.429.
41. *Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеусская Л.Д.* Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. Медицинские новости. 2014; 3: 63-7. [Famina M.P., Divakova T.S., Rzheusskaya L.D. Endothelial dysfunction and balance of angiogenic factors in pregnant women with placental abnormalities. Medical News. 2014; (3): 63-7. (in Russian)].
42. *Sovio U., Gaccioli F., Cook E., Charnock-Jones D.S., Smith G.C.S.* Slowing of fetal growth and elevated maternal serum sFLT1:PlGF are associated with early term spontaneous labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(5): 520.e1-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.232.
43. *Dunn L., Flatley C., Kumar S.* Changes in maternal placental growth factor levels during term labour. Placenta. 2018; 61: 11-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.003.
44. *Poon L.C.Y., Akolekar R., Lachmann R., Beta J., Nicolaides K.H.* Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers

at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010; 35(6): 662-70. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7628.

45. *Приходько Н.Г.* Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 74: 111-8. [Prikhodko N.G. The role of growth factors in trophoblast invasion and their association witn the pathological course of pregnancy. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2019; (74): 111-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-111-118.
46. *Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т.* Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 1. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 14-9. [Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Vanko L.V., Khodzhayeva Z.S., Musiyenko E.V., Sukhikh G.T. Pro- and antiangiogenic factors in the pathogenesis of early pregnancy losses. Part 1. The specific features of pro- and antiangiogenic serum factors in early pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2012; (3); 14-9. (in Russian)].
47. *Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Алажажи А.О., Нормантович Т.О., Николаева Е.В.* Прогностическая значимость соотношения ангиоген-ных факторов sFlt-1/PlGF в качестве маркера преэклампсии у беременных двойней. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(2): 5-12. [Kurtser M.A., Sichinava L.G., Alazhazhi A.O., Normantovich T.O., Ni-kolaeva E.V. Prognostic value of angiogenic factors (sFlt-1/PlGF ratio) as a marker for pre-eclampsia in twin pregnancy. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2022; 21(2): 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2022-2-5-12.
48. *Boeldt D.S., Bird I.M.* Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J. Endocrinol. 2017; 232(1): R27-44. https://dx.doi.org/10.1530/joe-16-0340.
49. *Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D., Grobe J.L., McIntosh J.J.* Vascular dysfunction in preeclampsia. Cells. 2021; 10: 3055. https://dx.doi.org/10.3390/ cells10113055.
50. *Nirupama R., Divyashree S., Janhavi P., Muthukumar S.P., Ravindra P.V.* Preeclampsia: pathophysiology and management. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2021; 50(2): 101975. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975.
51. *Bligh L.N., Greer R.M., Kumar S.* The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise. Placenta. 2016; 48: 63-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2016.10.007.
52. *Dunn L., Kumar S.* Changes in intrapartum maternal placental growth factor levels in pregnancies complicated by fetal compromise at term. Placenta. 2018; 74: 9-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2018.12.010.
53. *Bligh L.N., Alsolai A.A., Greer R.M., Kumar S.* Prelabor screening for intrapartum fetal compromise in low-risk pregnancies at term: cerebroplacental ratio and placental growth factor. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52(6): 750-6. https://dx,doi.org/10.1002/uog.18981.
54. *Bowe S., Mitlid-Mork B., Georgieva A., Gran J.M., Redman C.W.G., Staff A.C., Sugulle M.* The association between placenta-associated circulating biomarkers and composite adverse delivery outcome of a likely placental cause in healthy post-date pregnancies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021; 100(10): 1893-901. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14223.
55. *Zych B., Górka A., Myszka A., Błoniarz D., Siekierzyn´ska A., Błaz W.* Status of oxidative stress during low-risk labour: preliminary data. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2023; 20(1): 157. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph20010157.
56. *Díaz-Castro J., Florido J., Kajarabille N., Prados S., de Paco C., Ocon O., Pulido-Moran M., Ochoa J.J.* A new approach to oxidative stress and inflammatory signaling during labour in healthy mothers and neonates. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015; 2015: 178536. https://dx.doi.org/10.1155/2015/178536.
57. *Dunn L., Flatley C., Kumar S.* Changes in maternal placental growth factor levels during term labour. Placenta. 2018; 61: 11-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.003.
58. *Tanaka H., Tanaka K., Takakura S., Enomoto N., Maki S., Ikeda T.* Placental growth factor level is correlated with intrapartum fetal heart rate findings BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1): 215. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04562-w.
59. *Mizuuchi M., Cindrova-Davies T., Olovsson M., Charnock-Jones D.S., Burton G.J., Yung H.W.* Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6b: implications for the pathophysiology of human pregnancy complications, J. Pathol. 2016; 238(4): 550e-61. https://dx.doi.org/10.1002/path.4678.
60. *Низяева Н.В., Приходько А.М., Евграфова А.В., Тысячный О.В., Баев О.Р.* Клинико-морфологические особенности плаценты при острой внутриутробной гипоксии плода в родах. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 96-104. [Nizyaeva N.V., Prikhodko A.M., Evgrafova A.V., Tysyachnyi O.V., Baev O.R. Clinical and morphological features of the placenta in acute intrauterine hypoxia during childbirth. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 96-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.96-104.
61. *Nucci M., Poon L.C., Demirdjian G., Darbouret B., Nicolaides K.H.* Maternal serum placental growth factor (PlGF) isoforms 1 and 2 at 11-13 weeks'gestation in normal and pathological pregnancies. Fetal Diagn. Ther. 2014; 36(2): 106-16. https://dx.doi.org/10.1159/000357842.
62. *Bdolah Y., Elchalal U., Natanson-Yaron S., Yechiam H., Bdolah-Abram T., Greenfield C.* et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. Hypertens. Pregnancy. 2014; 33(2): 250-9. https://dx.doi.org/10.3109/10641955.2013.858745.
63. *Goldman-Wohl D., Gamliel M., Mandelboim O., Yagel S.* Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(3): 183-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.037.
64. *Litwin S., Cortina M.E., Barrientos G.L., Prados M.B., Roux M.E., Miranda S.E.* Multiparity increases trophoblast invasion and vascular endothelial growth factor expression at the maternal-fetal interface in mice. J. Reprod. Immunol. 2010; 85(2): 161-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2010.03.004.
65. *Triunfo S., Parra-Saavedra M., Rodriguez-Sureda V., Crovetto F., Dominguez C., Gratac E., Figueras F.* Angiogenic factors and doppler evaluation in normally growing fetuses at routine third-trimester scan: prediction of subsequent low birth weight. Fetal Diagn. Ther. 2016; 40(1): 13-20. https://dx.doi.org/10.1159/000440650.
66. *Shah D.A., Khalil R.A.* Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. Biochem. Pharmacol. 2015; 95(4): 211-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2015.04.012.
67. *Rasmussen L.G., Lykke J.A., Staff A.C.* Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015; 94(8): 820-32. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12629.
68. *Баев О.Р., Приходько А.М., Зиганшина М.М., Евграфова А.В., Хомякова Е.В.* Антенатальные и интранатальные факторы риска, ассоциированные с гипоксией плода в родах. Акушерство и гинекология. 2022; 8: 47-53. [Baev O.R., Prikhodko A.M., Ziganshina M.M., Evgrafova A.V., Khomyakova E.V. Antenatal and intrapartum risk factors associated with fetal hypoxia in labor. Obstetrics and Gynecology. 2022; (8): 47-53. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.47-53.

Поступила 13.06.2023
Принята в печать 28.06.2023
Received 13.06.2023
Accepted 28.06.2023

Сведения об авторах:
Хомякова Екатерина Витальевна, аспирант 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-47, e_khomyakova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зиганшина Марина Михайловна, к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, mmz@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Ekaterina V. Khomyakova, postgraduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-30-47, e_khomyakova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Marina M. Ziganshina, PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, mmz@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor at the Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Т.А. ЯРЫГИНА[1,2], Р.М. ГАСАНОВА[1,3], О.В. МАРЗОЕВА[1], Е.В. СЫПЧЕНКО[1], А.И. ГУС[2,3]

ВСЕ О ВЕНОЗНОМ ПРОТОКЕ – В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩИМ СПЕЦИАЛИСТАМ

[1]ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

В публикации представлен обзор важных для клинических специалистов данных о венозном протоке, являющемся функционально значимым компонентом уникального фетального кровообращения. Освещены основные этапы формирования и нормального анатомического строения венозной системы, обеспечивающей уровень оксигенации, необходимый для физиологического развития плода.
Приведена методика получения ультразвукового изображения всех компонентов афферентно-венозного комплекса плаценты, частью которого является венозный проток. Разбираются различные типы выявляемых на пренатальном этапе пупочно-портально-системных венозных шунтов и их взаимосвязь с высокими рисками наличия синдромальной патологии и нарушений функционального состояния плода, требующих индивидуального плана обследования и ведения для каждого клинического случая. Разбираются правила проведения и показания для допплерографической оценки кривых скоростей кровотока в венозном протоке при различных осложнениях как одноплодной, так и многоплодной беременности. Публикуются данные о нормальном постнатальном закрытии и возможных проявлениях персистирующего открытого венозного протока у детей – редкой патологии, значительно ухудшающей состояние новорожденного.
***Заключение:** Осведомленность практикующих специалистов о необходимости перинатальной ультразвуковой диагностики патологий венозного протока и гемодинамических нарушений в нем позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи, снизить показатели перинатальной и детской заболеваемости и смертности.*

***Ключевые слова:** венозный проток, гипоксия плода, ультразвуковая допплерография, задержка роста плода, плацентарная дисфункция, аномалии венозной системы, генетическая патология плода, врожденный порок сердца, пороки развития плода, пренатальная диагностика.*

Вклад авторов: Ярыгина Т.А., Гасанова Р.М., Гус А.И. – концепция и дизайн исследования; Ярыгина Т.А., Марзоева О.В., Сыпченко Е.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Гасанова Р.М., Гус А.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках прикладной научной темы 123020300017-1.

Для цитирования: Ярыгина Т.А., Гасанова Р.М., Марзоева О.В., Сыпченко Е.В., Гус А.И. Все о венозном протоке – в помощь практикующим специалистам. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 22-32
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.127

©A group of authors, 2023

T.A. YARYGINA[1,2], R.M. GASANOVA[1,3], O.V. MARZOEVA[1], E.V. SYPCHENKO[1], A.I. GUS[2,3]

ALL THAT PRACTITIONERS SHOULD KNOW ABOUT DUCTUS VENOSUS

[1]A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[3]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

This article reviews essential information for clinical specialists regarding the ductus venosus, a functionally significant component of the unique fetal circulation system. It outlines the main stages of formation and the normal anatomical structure of the venous system, which plays a crucial role in providing the oxygenation required for the physiological development of the fetus. The article also describes a technique for obtaining ultrasound images of all components of the afferent-venous complex of the placenta, with a focus on the venous duct. It discusses various types of umbilical-portal-systemic venous shunts that can be detected during the prenatal stage and their association with high risks of syndromic pathology and functional disorders in the fetus. These cases necessitate

an individualized approach for the examination and management of each clinical scenario. Additionally, this article covers the guidelines and indications for Doppler assessment of blood flow velocity curves in the venous duct for various complications in both singleton and multiple pregnancies. The authors present data on the normal postnatal closure of the ductus venosus and potential manifestations of a persistent open ductus venosus in children, a rare pathology that significantly affects newborns.

Conclusion: *Raising awareness among practitioners regarding the importance of perinatal ultrasound diagnosis for ductus venosus pathologies and hemodynamic disorders will enhance the efficiency of medical care, ultimately reducing perinatal and childhood morbidity and mortality.*

Keywords: *ductus venosus, fetal hypoxia, Doppler ultrasound, fetal growth restriction, placental dysfunction, anomalies of the venous system, fetal genetic pathology, congenital heart disease, fetal malformations, prenatal diagnosis.*

Authors' contributions: Yarygina T.A., Gasanova R.M., Gus A.I. – conception and design of the study; Yarygina T.A., Marzoeva O.V., Sypchenko E.V. – data collection and analysis, drafting of the manuscript; Gasanova R.M., Gus A.I. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was carried out as part of the applied research theme 123020300017-1.

For citation: Yarygina T.A., Gasanova R.M., Marzoeva O.V., Sypchenko E.V., Gus A.I. All that practitioners should know about ductus venosus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 22-32 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.127

Венозный проток вместе с артериальным протоком и овальным окном являются физиологическими шунтами, необходимыми для нормального развития органов и тканей плода. Кроме того, венозный проток – единственный венозный сосуд, которому отводится ключевая роль в поддержании уникальной схемы плодового кровообращения. Благодаря значительному ускорению насыщенная кислородом кровь из вены пуповины через венозный проток попадает в нижнюю полую вену, далее из правого предсердия через овальное окно – в левое предсердие и в левый желудочек: в большой круг кровообращения, минуя трикуспидальный клапан и правый желудочек. Именно этот механизм обеспечивает достаточную оксигенацию и поступление высокого содержания питательных веществ к миокарду и структурам мозга – жизненно важным тканям организма [1].

Внедрение ультразвуковой диагностики в акушерскую практику позволило детально изучить физиологические особенности развития и функционирования венозного протока, оценить гемодинамические изменения, связанные с плацентарной дисфункцией, пороками сердца и нарушением состояния плода, установить наличие различных вариантов аномального строения и/или отсутствие венозного протока, а также взаимосвязь последних с перинатальной патологией [1–3].

И тем не менее, до настоящего времени антенатальное определение даже самого факта наличия нормального венозного протока – важнейшего компонента фетальной гемодинамической системы – не является обязательным [4, 5], а классификация нарушений кровотока в маточно-плацентарной системе, используемая в большинстве медицинских учреждений нашей страны в течение нескольких десятилетий, не включала оценку кровотока в венозном протоке при критических состояниях плода [6].

Подобная ситуация диктует необходимость дополнительного обсуждения как теоретических моментов, так и практических аспектов и принципов оценки этого фетального шунта с врачами акушерами-гинекологами, генетиками и специалистами пренатальной ультразвуковой диагностики для повышения уровня их профессиональных компетенций и качества оказываемой медицинской помощи беременным пациенткам.

История первых описаний венозного протока

Первое описание венозного протока как ветви, отходящей от задней части ствола пупочной вены и впадающей в полую вену на ее передней поверхности, сделано в 1561 г. Андреасом Везалием (Andreas Vesalius). Однако имя протоку было дано в честь итальянского анатома Джулио Чезаре Арантиуса (Giulio Cesare Arantius), который в своей работе «Маленькая книга о человеческом зародыше (De humano fetus libellus)», вышедшей в свет в 1564 г., также описал наличие связи между пупочной веной и полой веной, существовавшей у плода и «высыхавшей» после рождения [7–9]. В том же веке один из основоположников научной анатомии Евстахий Бартоломео (Eustachio Bartolomeo) описал полулунный клапан нижней полой вены (*valvula venae cavae inf. (Eustachii)*), направляющий ее потоки крови через открытое у плода овальное окно в левое предсердие. Составленные Бартоломео анатомические таблицы и рисунки были обнаружены и опубликованы в 1714 г. [10, 11].

В середине прошлого столетия патологоанатомические данные начали дополняться результатами ангиографии, выполняемой перед искусственным прерыванием беременности живым плодам, либо катетеризации вены пуповины новорожденным, что позволило исследователям детально изучить правильное строение венозного протока, а также выявить и описать случаи его аномалий, в том числе у детей с врожденными пороками и синдромальной патологией [12–18].

Нормальное развитие и анатомия венозного протока

На настоящий момент установлено, что дефинитивные вены эмбриона начинают развиваться на 4-й неделе беременности из группы капиллярных сетей, формируя три парные венозные системы: желточные, пупочные и кардинальные вены. Последние дренируют сам эмбрион, пупочные вены – хорион и позднее плаценту, желточные вены – желточный мешок и развивающийся желудочно-кишечный тракт.

По мере развития эмбриона левая желточная вена регрессирует, и из правой желточной вены развивается внутри- и внепеченочная портальная венозная система. В пупочной системе правая пупочная вена регрессирует, а оставшаяся левая – напрямую присоединяется к портальной системе, образуя пупочно-портальную систему. Венозный проток, который выходит из пупочно-воротной системы, доставляет обогащенную кислородом кровь далее к сердцу [19, 20].

В фетальном периоде в норме интраабдоминально пупочная вена направляется от области пупочного кольца вверх, соединяется с левой портальной веной, затем идет резко вправо, создавая L-образный сегмент, известный как портальный синус. Именно от портального синуса и берет свое начало венозный проток, представляющий собой короткий сосуд, не имеющий ответвлений и поднимающийся вверх в направлении диафрагмы.

Устье венозного протока вместе с устьями печеночных вен открывается непосредственно под диафрагмой в нижнюю полую вену, впадающую в правое предсердие. Важной для нормального развития плода особенностью гемодинамики является ранее упомянутый факт, что, в отличие от уже родившегося человека, большая часть крови из нижней полой вены направляется через овальное окно из правого в левое предсердие, чему способствует Евстахиева заслонка, затем в левый желудочек, аорту и ее первые ветви: коронарные и брахиоцефальные артерии, обеспечивая таким образом максимальный приток кислорода и питательных веществ к миокарду и головному мозгу [21].

После рождения в нормальных условиях венозный проток регрессирует и становится соединительнотканным тяжом (венозной связкой: *ligamentum Arantii*) [22, 23].

Ультразвуковая оценка венозного протока у плода

Первые ультразвуковые описания венозного протока у плодов на сроках более 22 недель беременности были сделаны пионерами и отцами – основателями современной пренатальной диагностики Philippe Jeanty и Roberto Romero в 1980-х гг. [24–26].

При ультразвуковом исследовании для оценки венозного протока используют средне-сагиттальный либо косопоперечный срез живота плода с использованием различных цветовых допплеровских модальностей, а также объемных режимов их реконструкции. Нормальное развитие венозного протока может быть констатировано при визуализации всех компонентов так называемого афферентно-венозного комплекса плаценты – последовательно соединяющихся пупочной и левой воротной вены, портального синуса и венозного протока.

Для осмотра данного комплекса в косопоперечном срезе после выведения стандартного поперечного среза, используемого для измерения окружности живота плода, в котором в обязательном порядке дол-

Рис. 1. Получение ультразвукового изображения венозного протока в косо-поперечных срезах живота плода (пояснения в тексте)

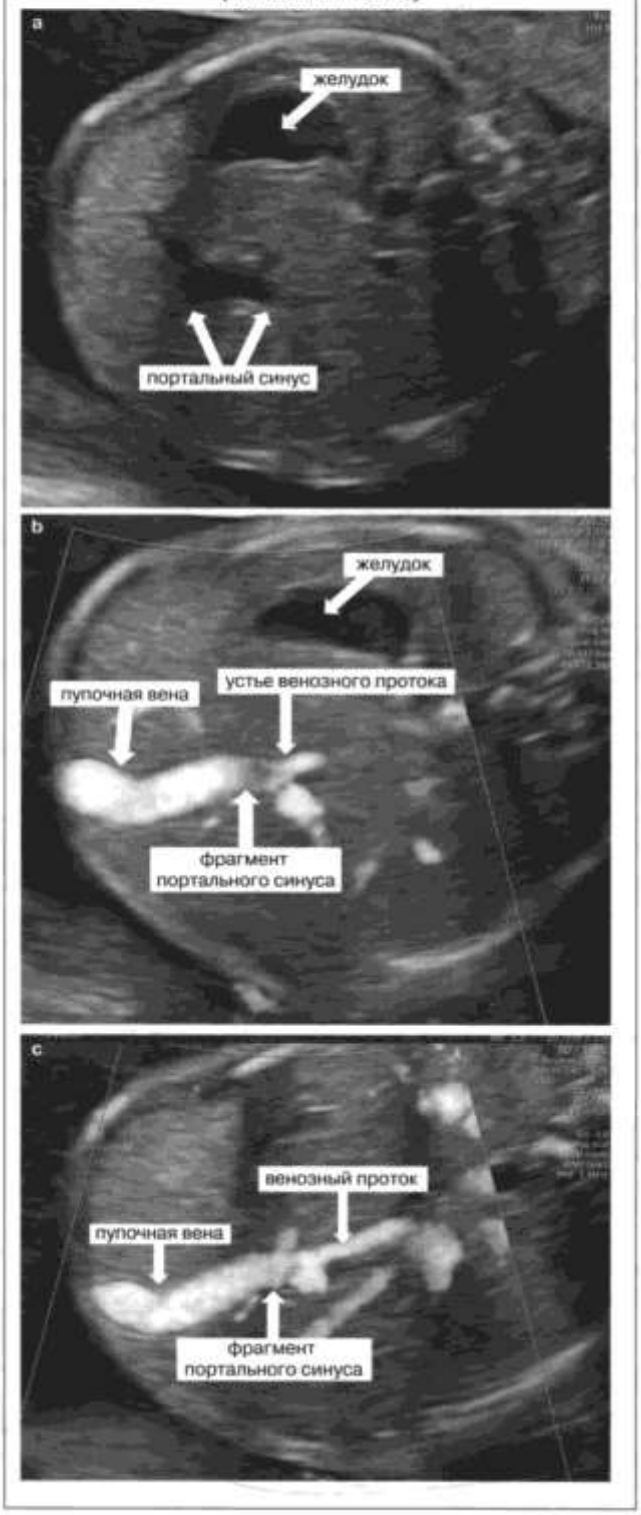


Рис. 2. Ультразвуковое изображение венозного протока в средне-сагиттальном сечении туловища плода (пояснения в тексте)



жен определяться желудок и портальный синус в виде L-образного изгиба (рис. 1а), сохраняя изображение последнего на мониторе, необходимо наклонять датчик до визуализации пупочного кольца, интраабдоминального отдела пупочной вены, портального синуса (рис. 1б), и затем отходящего от него в сторону сердца венозного протока (рис. 1с). В средне-сагиттальном сечении туловища плода также необходимо проследить непрерывную связь пупочной вены, портального синуса и венозного протока, определить место его дренирования в нижнюю полую вену под диафрагмой (рис. 2) [27, 28].

Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что оценка наличия нормального венозного протока у плода не представляет сложностей в условиях рутинной практики и рекомендована для каждого клинического случая [29].

При отсутствии нормального венозного протока необходимы уже более детальная оценка всего венозного комплекса и поиск альтернативного пути плацентарного дренажа: поступления оксигенированной крови к сердцу плода.

Пренатальное выявление пупочно-портально-системных венозных шунтов

На пренатальном этапе возможно выявить множественные аномальные варианты формирования соединений вены пуповины, портальных, печеночных, нижней полой вен и венозного протока, объединенные в понятие «пупочно-портально-системные венозные шунты» [28, 30].

На настоящий момент наиболее часто применяется классификация шунтов, предложенная и детально описанная Achiron R. et al. (2016) [28], выделяющая 4 основные группы аномальных анастомозов со следующими характеристиками.

Тип 1. Агенезия (полное отсутствие) венозного протока с дренированием пупочной вены непосредственно в правое предсердие либо системные (подвздошные) вены. Частота живорождения при данном типе патологии составляет 33% за счет аномального усиления преднагрузки на сердце, вызывающего антенатальное развитие сердечной недостаточности у плода. Кроме того, в сочетании с подобными типами шунтов в 67% случаев отмечаются аномалии внутрипеченочной портальной венозной системы, прочие структурные мальформации и задержка роста более чем у половины плодов.

Тип 2. Венозный проток – системные шунты, при которых присутствует аномальный, укороченный венозный проток с дренированием либо в нижнюю полую вену на уровне ниже нормального – в ее среднюю треть, либо в печеночную вену. У плодов данной группы внутрипеченочная портальная венозная система развита правильно, однако частота анеуплоидий превышает 20%.

Тип 3. Внутрипеченочные порто-системные шунты с дренированием внутрипеченочных ветвей портальных вен в печеночные вены и отсутствием венозного протока в 25% случаев. Сочетанные аномалии выявляются у 42% плодов, задержка роста и отклонения биохимических параметров функции печени от нормы отмечаются у половины детей после рождения [28–32].

Тип 4. Внепеченочные порто-системные шунты с соединением главной воротной вены либо ее корней (селезеночной, брыжеечных вен) с системными венами и отсутствием венозного протока в 75% случаев. В половине таких случаев отмечается полное отсутствие внутрипеченочной портальной венозной системы. У всех новорожденных выявляется аномалия функции печени [28–32].

Точная пренатальная диагностика типов аномалий развития венозной системы печени плода с определением прогноза для жизни и здоровья будущего ребенка должна проводиться исключительно специалистами со значительным опытом работы в данной области. Однако каждый врач пренатальной ультразвуковой диагностики, проводящий исследование плода, а также акушер-гинеколог или генетик, консультирующие беременную по представленному заключению, должны помнить, что в случае отсутствия нормального венозного протока возможно рождение живого и здорового ребенка, но при этом существует повышенный риск наличия сочетанных структурных и генетических патологий, задержки роста и антенатальной декомпенсации состояния плода, требующий индивидуального плана обследования и ведения данной пациентки [31, 32].

Ультразвуковая допплерографическая оценка кривой скорости кровотока в венозном протоке

Оценка кривой скорости кровотока в венозном протоке, отражающей изменение давления в полостях сердца и коррелирующей с функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы, позволяет выявить случаи повышенного риска широкого спектра различных патологических состояний плода. При проведении ультразвуковой допплерографии во избежание диагностических ошибок необходимо строгое соблюдение методики исследования, принимая во внимание небольшие размеры венозного протока и расположение печеночных вен в непосредственной близости от него [33–36].

При проведении ультразвукового исследования в сроки раннего пренатального скрининга **I триместра беременности** оценка кровотока в венозном протоке проводится в средне-сагиттальном срезе туловища плода с обязательным увеличением, при котором грудь и живот плода занимают более 75% изображения. Выбор контрольного объема, равного 0,5–1 мм [35].

Исследование кровотока в венозном протоке во **II и III триместрах беременности** рекомендуется проводить в его перешейке в непосредственной близости от места отхождения венозного протока от портального синуса в средне-сагиттальном либо поперечном срезе живота плода (рис. 3). Перешеек идентифицируется с помощью цветной допплерографии по высокой скорости кровотока или наличию aliasing-эффекта. Использование высокоскоростной цветной допплеровской шкалы выше 48 см/с помогает отличить венозный проток от соседних венозных сосудов с более медленным кровотоком.

Контрольный объем импульсно-волнового допплера величиной 2 мм размещается в области перешейка с наименьшим возможным углом инсонации. При установке контрольного объема >2 мм увеличивается риск контаминации полученной кривой скорости кровотока таковыми из рядом расположенных сосудов.

При соблюдении требуемых критериев корректно полученная нормальная кривая (рис. 3) будет иметь пиковые систолические скорости (S) 48–71 см/с и пиковые диастолические скорости (D) 31–58 см/с в зависимости от гестационного возраста; однако нужно помнить, что около 3% здоровых плодов могут иметь кривую скорости кровотока венозного протока с очень небольшой пульсацией или даже без нее (монофазный тип) [37].

Оценка кривой скорости кровотока в венозном протоке

После получения корректного изображения кривой скорости кровотока для проведения ее анализа необходимо определить фазы сердечного цикла от начала систолы желудочков до конца систолы предсердий, учитывая, что S-волна и v-волна возникают во время

Рис. 3. Допплерографический спектр кривой скорости кровотока в венозном протоке с обозначением фаз сердечного цикла от начала систолы желудочков до конца систолы предсердий (пояснения в тексте)

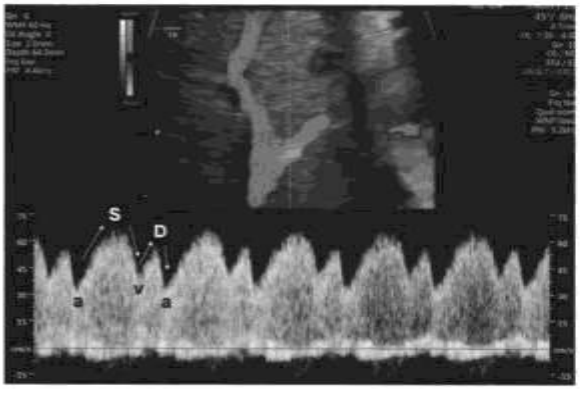
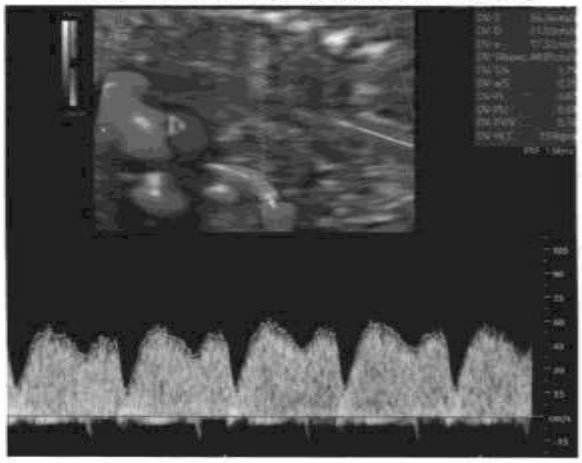


Рис. 4. Допплерографическая оценка показателей кровотока в венозном протоке (пояснения в тексте)



систолы желудочков, D-волна и a-волна – во время диастолы желудочков (рис. 3) [33, 34].

Далее возможно проведение как качественной оценки кривой скорости кровотока: определение факта наличия положительной, нулевой или реверсной (обратной) a-волны, так и количественной и полуколичественной оценки абсолютных скоростей кровотоков и угол-независимых допплеровских индексов.

При количественной оценке проводятся измерения пиковой скорости систолы желудочков (S-волна), конца систолы желудочков (v-волна), желудочковой диастолы (D-волна), систолы предсердий (a-волна) и усредненной по времени максимальной скорости (TAMX), которая является результатом усреднения скоростных составляющих огибающей допплеровский спектр (рис. 4) [33, 34].

Для оценки кровотока в венозном протоке может применяться ряд допплеровских индексов, из числа которых наиболее широко в клинике используется индекс пульсации вен (**PIV**), рассчитывающийся по формуле: PIV=(Vs–Va)/TAMX, где Vs – пиковая скорость антеградного (прямого) потока во время систолы желудочков («S-волна»), а Va – самая низкая скорость антеградного (прямого) потока или максимальная скорость ретроградного (обратного) потока во время сокращения предсердий («a-волна») [38].

Патологическими считаются значения PIV более 95-го процентиля для гестационного срока [39–41].

Также могут быть рассчитаны и проанализированы: индекс пиковой скорости для вен (**PVIV**), который рассчитывается по формуле: PVIV=(Vs–Va)/Vd, где Vd – пиковая скорость антеградного (прямого) потока во время сокращения предсердий (диастолы) («D-волна»); индекс преднагрузки (**PLI**), определяемый как PLI=(Vs–Va)/Vs, и **S/a отношение** [33, 39, 40].

Причины патологических изменений кривой скорости кровотока в венозном протоке

При выявлении аномальных кривых скорости кровотока в венозном протоке необходимо проведение поиска вызывающих их причин. Объемы и давление в камерах сердца определяются постна-

грузкой сердца, сократительной способностью и растяжимостью сердечной мышцы, а также давлением, оказываемым объемом крови, обычно называемым преднагрузкой. Соответственно, основные патологические состояния, вызывающие изменения кривой скорости кровотока венозного протока, могут быть разделены на три группы.

К первой относятся факторы, повышающие преднагрузку: увеличение венозного возврата и пороки развития трехстворчатого клапана, вызывающие его недостаточность, такие как дисплазия и аномалия Эбштейна [42].

Вторая группа факторов связана с нарушением сократительной и расслабляющей способностей самого миокарда: его диастолическая и/или систолическая дисфункция, фетальные аритмии, кардиомиопатии, опухоли сердца [42].

Третья группа факторов повышает постнагрузку на сердце плода, что отмечается при обструктивных пороках развития клапанов и сосудов: аортальном или легочном стенозе/атрезии, коарктации аорты, сужениях артериального протока. Также постнагрузка возрастает при увеличении резистентности кровотоку в сосудах плаценты – развитии плацентарной дисфункции [42].

В некоторых случаях данные состояния могут сосуществовать; например, при прогрессирующем ухудшении состояния плода с задержкой роста и аномалией Эбштейна, когда имеет место сочетание повышенной преднагрузки – вследствие наличия порока сердца, постнагрузки – из-за высокого сопротивления сосудистого русла плаценты, а также снижения сократительной способности сердца из-за плохой оксигенации миокарда.

Для определения конкретных факторов, влияющих на аномальную форму волны, необходима комплексная оценка размеров плода, маточно-плацентарного, фето-плацентарного и плодового кровотоков, оценка путей притока и оттока сердца, а также исследование функции миокарда [42].

Клиническое применение допплерографической оценки кровотока в венозном протоке в I триместре беременности

Учет результата оценки кровотока в венозном протоке при расчете рисков хромосомных аномалий плода увеличивает чувствительность и специфичность раннего комбинированного скрининга. При этом следует отдавать предпочтение количественной оценке индекса пульсации для вен (PIV), нежели качественной оценке расположения предсердной а-волны относительно базальной линии. Масштабные исследования Wagner P. et al. (2017) у более 5 тыс. плодов в I триместре подтвердили результаты ранее опубликованных работ о важности данного скринингового маркера и продемонстрировали, что отрицательная а-волна в венозном протоке выявляется у 2,3% эуплоидных плодов и у 66,1% плодов с трисомией 21 хромосомы, в то время как повышение PIV более 95-го процентиля отмечается в 8,3 и 77,2% случаев соответственно [35, 36, 43–45].

Соответственно, введение показателя PIV в программно-аппаратные комплексы, вычисляющие вероятность хромосомных аномалий у плода, может значимо повысить эффективность раннего скрининга.

Корреляция кривой скорости кровотока в венозном протоке с гемодинамическими изменениями в сердце при патологии сердечных структур позволяет использовать венозный проток в качестве маркера врожденных пороков сердца плода уже в I триместре беременности, улучшая эффективность скрининга в сравнении с практикой оценки только показателя толщины воротникового пространства.

К примеру, на популяции более 40 тыс. плодов было установлено, что качественная оценка кривой скорости кровотока в венозном протоке на наличие реверсной а-волны позволяет выявить таковую у 28,2% плодов с пороками сердца и 2,1% плодов без пороков сердца. Проведение ранней расширенной эхокардиографии у плодов с подобными нарушениями позволяет вне зависимости от величины толщины воротникового пространства уже в I триместре диагностировать 38% случаев аномалий сердечных структур [46].

Еще более значимое увеличение ранней выявляемости пороков сердца у плода может быть достигнуто при измерении допплерографических индексов. Wagner P. et al. (2019) было установлено, что при кардиальной патологии плода в 54,2% случаев отмечено повышение пульсационного индекса для вен PIV в венозном протоке более 95-го процентиля. Соответственно, ранняя эхокардиография в случаях патологического увеличения данного показателя позволяет выявить более половины случаев врожденных пороков сердца [47, 48].

В случаях многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации аномальный кровоток в венозном протоке увеличивает не только риски наличия синдромальной и кардиальной патологии у плодов, но и риски последующего развития фето-фетального трансфузионного синдрома [49, 50].

Более того, по аналогии со второй половиной беременности, уже в I триместре продемонстрировано повышение резистентности кровотоку в венозном протоке, увеличивающее риски неблагоприятных исходов беременности: невынашивания и антенатальной гибели плода, что еще раз отражает необходимость дополнительного ультразвукового и допплерографического контроля за ростом и функциональным состоянием плода в данных случаях [51, 52].

Клиническое применение допплерографической оценки кровотока в венозном протоке во II и III триместрах беременности

Наиболее часто оценка кровотока в венозном протоке проводится во второй половине беременности для предотвращения развития тяжелых гипоксических поражений головного мозга и антенатальной гибели плодов с задержкой роста и выраженными гемодинамическими нарушениями в артериях пуповины на сроках до 34 недель

гестации. Пролонгирование беременности в таких случаях направлено на снижение ассоциированных с недоношенностью показателей заболеваемости и смертности у детей [53–57].

В соответствии с действующими на момент публикации Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022) оценка кровотока в венозном протоке при одноплодной беременности проводится с момента выявления нулевого или реверсного диастолического кровотока в артериях пуповины каждые 24–48 ч при наличии положительной а-волны и каждые 24 ч в случаях нулевой или реверсной а-волны.

Наблюдение проводится в стационарных условиях с обязательной профилактикой респираторного дистресс-синдрома новорожденных до момента родоразрешения. К показаниям для родоразрешения со стороны плода на сроках 26–30 недель беременности относят реверсную а-волну в венозном протоке. При наличии положительной а-волны в венозном протоке показаниями для родоразрешения будут являться: реверсный диастолический кровоток в артериях пуповины на сроках 30–32 недели беременности, нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины на сроках 32–34 недели беременности.

При наличии положительного диастолического кровотока в артериях пуповины оценка кровотока в венозном протоке для контроля за состоянием плода с задержкой роста не показана [58].

Для случаев многоплодия проведение оценки кровотока в венозном протоке регламентировано Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Многоплодная беременность» (2021) при развитии осложнений с высоким риском перинатальной гибели плода, таких как селективная задержка роста плода при выраженных нарушениях кровотока в артериях пуповины; 3–4 стадии фето-фетального трансфузионного синдрома и синдрома анемии-полицитемии; синдром обратной артериальной перфузии с признаками декомпенсации состояния у плода-помпы [59, 60].

Помимо плацентарной дисфункции, оценка кровотока в венозном протоке проводится в случаях высокого риска развития сердечной недостаточности у плода, к которым относятся, к примеру, экстракардиальные патологии, связанные со значимым увеличением преднагрузки – венозного притока к сердцу: крестцово-копчиковые тератомы, сосудистые мальформации плода или плаценты, а также водянка плода различной этиологии, диабетическая фетопатия, фетальные анемии и аритмии [61–68].

В подобных наблюдениях анализ кривой скорости кровотока является частью расчета так называемого кардиоваскулярного профиля плода, включающего также кардио-торакальный индекс, характер диастолического кровотока в артериях пуповины и допплер-эхокардиографические параметры сердечной функции [68, 69].

Вне зависимости от этиологического фактора, негативно воздействующего на плод, наличие реверсной а-волны в венозном протоке свидетельствует о выраженных нарушениях компенсаторных функций плода, высоком риске развития ацидоза и антенатальной гибели, что требует незамедлительного обсуждения дальнейшей акушерской тактики с семейной парой.

Исключения составляют наблюдения, при которых аномальная кривая скорости кровотока в венозном протоке связана с повышением давления в правом предсердии при пороках сердца с обструктивным поражением правых отделов и интактной межжелудочковой перегородкой. Подобные варианты не являются показанием к родоразрешению, что также необходимо помнить наблюдающим беременных специалистам [70].

Постнатальная патология венозного протока

Спонтанное закрытие венозного протока, обусловленное изменением внутрисердечного давления и снижением уровня эндогенных простагландинов, в норме начинается сразу после рождения; при этом его полное функциональное закрытие обычно наблюдается к 18-дневному возрасту [71, 72].

Открытый после рождения венозный проток – чрезвычайно редкая форма врожденного портосистемного шунта, встречающаяся чаще у детей с кардиальной патологией, сопровождающейся повышением давления в правых отделах сердца, и получающих комплексную терапию с применением препарата простагландина Е1.

Сохранение кровотока в венозном протоке приводит к отведению портальной крови в большой круг кровообращения, минуя печень, что клинически может выражаться в нарушениях ее функции с изменениями коагуляции и тромбозами, гипербилирубинемией, галактоземией, гипоксемией, гипераммониемией, приводящих к энцефалопатии. Неспецифичность и разнообразие клинических симптомов и недостаточная врачебная осведомленность о данной патологии могут приводить к диагностическим ошибкам, либо запоздалой постановке диагноза. В таких случаях спонтанное закрытие постнатально функционирующего венозного протока происходит редко; хирургическое вмешательство или катетеризация требуются чаще, чем при прочих видах внутрипеченочных шунтов. Необходима максимально ранняя верификация данного осложнения, визуальную основу которой также представляет ультразвуковая диагностика. В этой связи врачам ультразвуковой диагностики в неонатологии так же, как и специалистам медицины плода, необходимо помнить о возможных аномалиях венозного протока, которые могут встретиться в их клинической практике [73–75].

Заключение

Венозный проток – уникальный сосудистый шунт, необходимый для нормального антенатального развития человека, связывающий в единую систему пупочную вену, доставляющую кровь от плаценты, две важнейшие венозные системы: пор-

тальные и нижнюю полую вену, дренирующуюся в сердце и обеспечивающую за счет наличия у плода евстахиевой заслонки и овального окна поступление максимального количества кислорода и питательных веществ к активно развивающимся миокарду и головного мозгу.

Аномальное формирование пупочно-портально-системной коммуникации и нарушение кровотока в венозном протоке ассоциированы со значительными рисками наличия генетической и структурной патологии плода, последующего замедления его роста и антенатальной гибели.

Осведомленность медицинских специалистов о современных возможностях ультразвуковой диагностики патологий венозного протока, принципах и методических подходах к проведению исследований и их использование в практической деятельности позволят уже с I триместра беременности повысить эффективность выявления пациенток группы высокого риска широкого спектра осложнений, снизить показатели перинатальной и детской заболеваемости и смертности.

Литература/References

1. *Kiserud T.* Hemodynamics of the ductus venosus. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999; 84(2): 139-47. https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00323-6. Erratum in: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000; 91(2): 209.
2. *Kiserud T.* In a different vein: the ductus venosus could yield much valuable information. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997; 9(6): 369-72. https://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.1997.09060369.x.
3. *Ferrazzi E., Lees C., Acharya G.* The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(7): 823-9. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13572.
4. *Salomon L.J., Alfirevic Z., Berghella V., Bilardo C.M., Chalouhi G.E., Da Silva Costa F.* et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2022; 59(6): 840-56. https://dx.doi.org/10.1002/uog.24888. Erratum in: Ultrasound Obstet. Gynecol. 2022; 60(4): 591.
5. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869). 68с. [Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 N1130n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on November 12, 2020 N 60869). 68p. (in Russian)].
6. *Митьков В.В.*, ред. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар; 1996; т.2: 257-75. [Mitkov V.V. Clinical guide to ultrasound diagnostics. Moscow: Vidar; 1996; vol. 2: 257-75. (in Russian)].
7. *Vesalius A.* Anatomicarum Gabrielis Falloppii observationum examen. Venetiis: Apud F. de Franciscis senensem; 1564.
8. *Arantius G.C.* (De humano foetus libellous. Leiden: Ex officina Felicis Lopes de Haro; 1564.
9. *Zampieri F., Thiene G., Basso C., Zanatta A.* The three fetal shunts: A story of wrong eponyms J. Anat. 2021; 238(4): 1028-35. https://dx.doi.org/10.1111/joa.13357.
10. *Денисов С.Д., Пивченко П.Г.* Эпонимы в анатомии. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2012. 85с. Доступно по: https://pdfslide.net/documents/-55721346497959fc0b91fa2f.html?page=27 [Denisov S.D., Pivchenko P.G. Eponyms in anatomy. Teaching aid. Minsk: BSMU; 2012. 85p. (in Russian)]. Available at: https://pdfslide.net/documents/-55721346497959fc0b91fa2f.html?page=27
11. Tabulae anatomicae clarissimi viri Bartholomaei Eustachii quas tenebris tandem vindicatas. Praefatione, notisque illustravit, ipso suae bibliothecae dedicationis die publici juris fecit Jo. Maria Lancisius. Amsterdam. Published by R.G. Wetstenisu. 1722. 276 p.
12. *Chacko A.W., Reynolds S.R.* Embryonic development in the human of the sphincter of the ductus venosus. Anat. Rec. 1953; 115(2): 151-73. https://dx.doi.org/10.1002/ar.1091150203.
13. *Meyer W.W., Lind J.* The ductus venosus and the mechanism of its closure. Arch. Dis. Child. 1966; 41(220): 597-605. https://dx.doi.org/10.1136/adc.41.220.597.
14. *Leonidas J.C., Fellows R.A.* Congenital absence of the ductus venosus: with direct connection between the umbilical vein and the distal inferior vena cava. AJR Am. J. Roentgenol. 1976; 126(4): 892-5. https://dx.doi.org/10.2214/ajr.126.4.892.
15. *Fliegel C.P., Nars P.W.* Aberrant umbilical vein. Pediatr. Radiol. 1984;14(1): 55-6. https://dx.doi.org/10.1007/BF02386735.
16. *Currarino G., Stannard M.W., Kolni H.* Umbilical vein draining into the inferior vena cava via the internal iliac vein, bypassing the liver. Pediatr. Radiol. 1991; 21(4): 265-6. https://dx.doi.org/10.1007/BF02018619.
17. *Strouse P.J., Di Pietro M.A., Barr M. Jr.* Pitfall: anomalous umbilical vein and absent ductus venosus in association with right congenital diaphragmatic hernia. Pediatr. Radiol. 1997; 27(8): 651-3. https://dx.doi.org/10.1007/s002470050205.
18. *Toomayan G.A., Gaca A.M.* Aberrant course of the umbilical vein in a newborn with Cornelia de Lange syndrome. Pediatr. Radiol. 2009; 39(4): 406-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00247-009-1164-2.
19. *Yagel S., Kivilevitch Z., Achiron R.* The fetal venous system: normal embryology. In: Yagel S., Silverman N.H., Gembruch U., eds. Fetal cardiology. London: Martin Dunitz; 2003: 321-32.
20. *Larsen W.J.* Essentials of human embryology. New York: Churchill Livingstone; 1998: 134-40.
21. *Mavrides E., Moscoso G., Carvalho J.S., Campbell S., Thilaganathan B.* The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2001; 18(6): 598-604. https://dx.doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00581.x.
22. *Byrd N., Grabel L.* Hedgehog signaling in murine vasculogenesis and angiogenesis. Trends Cardiovasc. Med. 2004; 14(8): 308-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2004.09.003.
23. *Лукашенко А.В., Затолокина Е.С.* Особенности формирования сердечно-сосудистой системы в пренатальном периоде с акцентом на функциональные характеристики. Матрица научного познания. 2021; 11-1: 266-71. [Lukashenko A.V., Zatolokina E.S. Features of the formation of the cardiovascular system in the prenatal period with an emphasis on functional characteristics. Matrix of Scientific Knowledge. 2021; (11-1): 266-71. (in Russian)].
24. *Romero R.* Giants in Obstetrics and Gynecology sSeries: Philippe Jeanty, MD, PhD, a pioneer in the study of fetal anatomy, biometry, growth, and congenital anomalies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(1): 3-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.043.
25. *Jeanty P., Romero R., Hobbins J.C.* Vascular anatomy of the fetus. J. Ultrasound Med. 1984; 3(3): 113-22. https://dx.doi.org/10.7863/jum.1984.3.3.113.
26. *Kiserud T., Eik-Nes S.H., Blaas H.G., Hellevik L.R.* Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. Lancet. 1991; 338(8780): 1412-4. https://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92720-m.
27. *Kivilevitch Z., Gindes L., Deutsch H., Achiron R.* In-utero evaluation of the fetal umbilical-portal venous system: two- and three-dimensional ultrasonic study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009; 34(6): 634-42. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7459.
28. *Achiron R., Kivilevitch Z.* Fetal umbilical-portal-systemic venous shunt: in-utero classification and clinical significance. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(6): 739-47. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14906.
29. *Nagy R.D., Iliescu D.G.* Prenatal diagnosis and outcome of umbilical-portal-systemic venous shunts: experience of a tertiary center and proposal for a new

complex type. Diagnostics (Basel). 2022; 12(4): 873. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12040873.

30. *Demirci O., Akay H.Ö.* Prenatal diagnosis of abnormality of the umbilical portal DV complex: difficulty in universal classification due to various alternative routes in hepatic circulation for placental drainage. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(20): 3872-84. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1842870.
31. *Wu H., Tao G., Cong X., Li Q., Zhang J., Ma Z., Zhang Z.* Prenatal sonographic characteristics and postnatal outcomes of umbilical-portal-systemic venous shunts under the new in-utero classification: A retrospective study. Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e14125. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000014125.
32. *Zhu L., Wu H., Cong X., Ma Z., Tao G.* Ultrasonographic characteristics and outcome of Type III umbilical-portal-systemic venous shunt. Med. Ultrason. 2022; 24(1):14-8. https://dx.doi.org/10.11152/mu-3163.
33. *Bhide A., Acharya G., Baschat A., Bilardo C.M., Brezinka C., Cafici D.* et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2021; 58(2): 331-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.23698.
34. Практические рекомендации ISUOG: использование ультразвуковых допплеровских технологий в акушерстве. Международное общество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014; 5: 87-98. [Оригинальный текст руководства ISUOG. Bhide A., Acharya G., Bilardo C.M., Brezinka C., Cafici D., Hernandez-Andrade E. et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 41(2): 233-9.] https://dx.doi.org/10.1002/uog.12371 Available at: http://www.isuog.org
35. *Kagan K.O., Wright D., Nicolaides K.H.* First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 45(1): 42-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14691.
36. *Николаидес К.* Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. Пер. с англ. Михайлов А., Некрасова Е. Санкт-Петербург: ИД «Петрополис»; 2007. 144 p.
37. *Kiserud T.* Ductus venosus-a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. J. Matern. Fetal Investig. 1992; 2: 5-11.
38. *Kessler J., Rasmussen S., Hanson M., Kiserud T.* Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006; 28(7): 890-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.3857.
39. *Axt-Fliedner R., Diler S., Georg T., Friedrich M., Diedrich K.* Reference values of ductus venosus blood flow velocities and waveform indices from 10 to 20 weeks of gestation. Arch. Gynecol. Obstet. 2004; 269(3): 199-204. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-003-0484-y.
40. *Arya B., Krishnan A., Donofrio M.T.* Clinical utility of ductus venosus flow in fetuses with right-sided congenital heart disease. J. Ultrasound Med. 2014; 33(9): 1563-71. https://dx.doi.org/10.7863/ultra.33.9.1563.
41. *Tongprasert F., Srisupundit K., Luewan S., Wanapirak C., Tongsong T.* Normal reference ranges of ductus venosus Doppler indices in the period from 14 to 40 weeks' gestation. Gynecol. Obstet. Invest. 2012; 73(1): 32-7. https://dx.doi.org/10.1159/000329322.
42. *Seravalli V., Miller J.L., Block-Abraham D., Baschat A.A.* Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016; 95(6): 635-44. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12893.
43. *Wagner P., Sonek J., Klein J., Hoopmann M., Abele H., Kagan K.O.* First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. Prenat. Diagn. 2017; 37(7): 680-5. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5065.
44. *Maiz N., Valencia C., Kagan K.O., Wright D., Nicolaides K.H.* Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009; 33(5): 512-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.6330.
45. *Timmerman E., Oude Rengerink K., Pajkrt E., Opmeer B.C., van der Post J.A.M., Bilardo C.M.* Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010; 36(6): 661-7. https;//dx.doi.org/10.1002/uog.7706.
46. *Chelemen T., Syngelaki A., Maiz N., Allan L., Nicolaides K.H.* Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. Fetal Diagn. Ther. 2011; 29(2): 127-34. https://dx.doi.org/10.1159/000322138.
47. *Wagner P., Eberle K., Sonek J., Berg C., Gembruch U., Hoopmann M.* et al. First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(5): 663-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20099.
48. *Minnella G.P., Crupano F.M., Syngelaki A., Zidere V., Akolekar R., Nicolaides K.H.* Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(5): 637-44. https://dx.doi.org/10.1002/uog.21956.
49. *Maiz N., Nicolaides K.H.* Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. Fetal Diagn. Ther. 2010; 28(2): 65-71. https://dx.doi.org/10.1159/000314036.
50. *Stagnati V., Zanardini C., Fichera A., Pagani G., Quintero R.A., Bellocco R., Prefumo F.* Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(5): 573-82. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15989.
51. *Mastrodima S., Akolekar R., Yerlikaya G., Tzelepis T., Nicolaides K.H.* Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 48(5): 613-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17289.
52. *Chhikara U., Anand K., Sharma A., Prasad S., Kaul A.* Performance of ductus venosus Doppler (at 11-13+6Weeks) in predicting adverse fetal outcomes in Indian population: Going Beyond Aneuploidies: Going Beyond Aneuploidies. J. Ultrasound Med. 2022; 41(11): 2877-83. https://dx.doi.org/10.1002/jum.15976.
53. *Bilardo C.M., Hecher K., Visser G.H.A., Papageorghiou A.T., Marlow N., Thilaganathan B.* et al.; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(3): 285-90. https://dx.doi.org/10.1002/uog.18815.
54. *Visser G.H.A, Bilardo C.M., Derks J.B., Ferrazzi E., Fratelli N., Frusca T.* et al.; TRUFFLE group investigators. Fetal monitoring indications for delivery and 2-year outcome in 310 infants with fetal growth restriction delivered before 32 weeks' gestation in the TRUFFLE study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(3): 347-52. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17361.
55. *Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F.* et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 56(2): 298-312.
56. *Melamed N., Baschat A., Yinon Y., Athanasiadis A., Mecacci F., Figueras F.* et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2021; 152(Suppl. 1): 3.
57. *Ярыгина Т.А., Гус А.И.* Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 14-24. [Yarygina T.A., Gus A.I. Fetal growth restriction (retardation): everything the practitioner should know. Obstetrics and Gynecology. 2020; (12): 14-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.14-24.
58. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)». М.; 2022. 73с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Insufficient fetal growth requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation)". Moscow; 2022. 73p. (in Russian)].

59. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Многоплодная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2021. 74с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Multiple pregnancy. Clinical guidelines. Moscow; 2021. 74p. (in Rusian)].
60. *Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Бокерия Е.Л.* Состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 82-7. [Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Bokeriya E.L. Newborn and fetal cardiovascular system in twin-to-twin transfusion syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2020; (9): 82-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.82-87.
61. *Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Костюков К.В., Шмаков Р.Г.* Крестцово-копчиковая тератома у плода: новое о старой проблеме. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 12-7. [Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Kostyukov K.V., Shmakov R.G. Fetal sacrococcygeal teratoma: new about an old problem. Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 12-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.267.
62. *Giorgi L., Durand P., Morin L., Miatello J., Merchaoui Z., Lambert V.* et al. Management and outcomes of neonatal arteriovenous brain malformations with cardiac failure: A 17 Years' experience in a tertiary referral center. J. Pediatr. 2020; 218: 85-91.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.090.
63. *Paudice M., Peñuela L.A., Torielli F., Spina B., Remorgida V., Buffelli F.* et al. Giant hepatic hemangioma and placental chorangiosis: A unique case of stillbirth? Fetal Pediatr. Pathol. 2019; 38(2): 175-81. https://dx.doi.org/10.1080/15513815.2018.1564159.
64. *Ziemann M., Apostolidou S., Dum D., Hecher K., Singer D., Tavares de Sousa M.* Chorioangiom der Plazenta – eine seltene Ursache fetaler High-Output-Herzinsuffizienz [Chorangioma of the Placenta - A Rare Placental Cause of Fetal High Output Cardiac Failure]. Z. Geburtshilfe Neonatol. 2020; 224(2): 103-6. (in German). https://dx.doi.org/10.1055/a-0903-3034.
65. *Lund A., Ebbing C., Rasmussen S., Kiserud T., Kessler J.* Maternal diabetes alters the development of ductus venosus shunting in the fetus. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2018; 97(8): 1032-40. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13363.
66. *Wong S.F., Petersen S.G., Idris N., Thomae M., McIntyre H.D.* Ductus venosus velocimetry in monitoring pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010; 36(3): 350-4. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7744.
67. *Ермакова Л.Б., Чечнева М.А., Лысенко С.Н., Петрухин В.А.,* Бурумкулова Ф.Ф.* Состояние кровообращения у плодов при сахарном диабете матери. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(3): 16-22. [Ermakova L.B., Chechneva M.A., Lysenko S.N., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. The state of blood circulation in fetuses with maternal diabetes mellitus. Russian Bulletin of an Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(3): 16-22. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616316-22.
68. *Huhta J.C.* Fetal congestive heart failure. Semin. Fetal Neonatal Med. 2005; 10(6): 542-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2005.08.005.
69. *Леонова Е.И., Гасанова Р.М., Марзоева О.В., Ярыгина Т.А., Сыпченко Е.В.* Сердечная недостаточность у плода: оценка риска перинатальной гибели. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(Suppl. 3): 9. [Leonova E.I., Gasanova R.M., Marzoeva O.V., Yarygina T.A., Sypchenko E.V. Fetal heart failure: assessment of the risk of perinatal death. Bulletin of the Bakulev National Center for Cardiovascular Surgery RAMS. Cardiovascular Diseases. 2021; 22(Suppl. 3): 9. (in Russian)].
70. *Berg C., Kremer C., Geipel A., Kohl T., Germer U., Gembruch U.* Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006; 28(2): 137-42. https://dx.doi.org/10.1002/uog.2810.
71. *Kondo M., Itoh S., Kunikata T., Kusaka T., Ozaki T., Isobe K., Onishi S.* Time of closure of ductus venosus in term and preterm neonates. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 85(1): F57-9. https://dx.doi.org/10.1136/fn.85.1.f57.
72. *Fugelseth D., Lindemann R., Liestøl K., Kiserud T., Langslet A.* Postnatal closure of ductus venosus in preterm infants < or = 32 weeks. An ultrasonographic study. Early Hum. Dev. 1998; 53(2): 163-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0378-3782(98)00051-6.
73. *Franchi-Abella S., Branchereau S., Lambert V., Fabre M., Steimberg C., Losay J.* et al. Complications of congenital portosystemic shunts in children: therapeutic options and outcomes. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 51(3): 322-30. https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d9cb92.
74. *Xiang Y., Jin K., Cai Q., Peng Y., Gan Q.* Clinical findings, diagnosis and therapy of patent ductus venosus in children: a case series. Cardiovasc. Diagn. Ther. 2022; 12(5): 671-80. https://dx.doi.org/10.21037/cdt-22-179.
75. *Poeppelman R.S., Tobias J.D.* Patent ductus venosus and congenital heart disease: a case report and review. Cardiol. Res. 2018; 9(5): 330-3. https://dx.doi.org/10.14740/cr777w.

Поступила 22.05.2023
Принята в печать 04.09.2023
Received 22.05.2023
Accepted 04.09.2023

Сведения об авторах:
Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; доцент кафедры ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского Института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930
Гасанова Рена Мамедовна, д.м.н., заведующая Перинатальным кардиологическим центром, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)414-78-75, rmgasanova@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-3318-1074
Марзоева Ольга Владимировна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, +7(495)414-78-75, ovmarzoeva@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-4475-0105
Сыпченко Елена Вячеславовна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, +7(495)414-78-75, evsypchenko@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0002-8809-7913
Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, главный н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского Института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10, a_gus@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1377-3128
Автор, ответственный за переписку: Тамара Александровна Ярыгина, tamarayarygina@gmail.com

Authors' information:
Tamara A. Yarygina, PhD, specialist of ultrasound diagnostics, researcher, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, 121552, Russia, Moscow, Roublyevskoe Shosse, 135; Associated Professor at the Department of Ultrasound Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 127015, Russia, Moscow, Pistsovaya str., 10, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930

Rena M. Gasanova, Dr. Med. Sci., Head of the Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135; physician of ultrasound diagnostics at the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Academician V.I. National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4, rmgasanova@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-3318-1074

Olga V. Marzoeva, PhD, doctor of ultrasound diagnostics, Researcher, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135, +7(495)414-78-75, ovmarzoeva@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-4475-0105

Elena V. Sypchenko, PhD, doctor of ultrasound diagnostics, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135, +7(495)414-78-75, evsypchenko@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0002-8809-7913

Alexander I. Gus, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher at the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 127015, Russia, Moscow, Pistsovaya str., 10, a_gus@oparina4.ru, https://orcid.org//0000-0003-1377-3128

Corresponding author: Tamara A. Yarygina, tayarygina@bakulev.ru

IX СЪЕЗД РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНЕ

1–3 НОЯБРЯ 2023

г. Красногорск, ул. Международная, д. 20,
МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж,
Крокус Конгресс Холл (20-й зал)

РАСУДМ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе **IX Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)** – крупнейшего ультразвукового мероприятия страны, проводимого один раз в четыре года

В рамках Большого съезда РАСУДМ 2023

- 12-й Московский курс под эгидой РАСУДМ «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»
- Лекции ведущих специалистов ультразвуковой диагностики с информацией о последних мировых достижениях
- Научные сообщения с последними российскими разработками
- Ответы ведущих экспертов на проблемные вопросы теории и практики
- Практические решения в рамках существующих нормативных документов и новых потребностей современного здравоохранения

В индустриальной программе Большого съезда РАСУДМ 2023

- Международная выставка, на которой отечественные и зарубежные компании представят новейшие разработки ультразвукового диагностического оборудования и не только
- Содержательные сателлитные симпозиумы и доклады спонсоров со звездным составом спикеров



Документация по Съезду представлена в Комиссию по оценке образовательных мероприятий и материалов для НМО

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Ивент»

Подробнее на сайтах:
www.rasudm.org
www.medievent.ru

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2023

М.А. ЛАВРУХИНА[1], Г.В. КАСЬЯНОВА[2]

ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]Клинический госпиталь Лапино-1 ГК «Мать и дитя», Москва, Россия

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) часто вызывает пороки развития и патологию органов плода; встречается с частотой 0,2–2,2%. По мере увеличения срока беременности возрастает вероятность вертикальной передачи. При этом тяжесть последствий для новорожденного обратно пропорциональна сроку гестации при инфицировании. Выделяют три формы ВЦМВИ: клиническую (легкую, среднетяжелую, тяжелую и изолированное снижение слуха) – симптоматическую, субклиническую (бессимптомную) и осложнения ВЦМВИ. Раннее инфицирование плода, первичная ЦМВИ у матери – условия, повышающие риск появления симптомов у новорожденных. Симптоматическая форма развивается в 10% наблюдений и приводит к более тяжелым нарушениям развития плода. ЦМВ, обладая тропностью к клеткам нервной и ретикулоэндотелиальной систем, наиболее часто вызывает нейросенсорную тугоухость, офтальмологические осложнения, церебральную патологию. ЦМВ способен поражать печень, вызывая желтуху, асцит; желудочно-кишечный тракт, вызывая некротизирующий энтероколит, спонтанную перфорацию кишки, мальротацию кишечника; дыхательную систему, вызывая цитомегаловирусную пневмонию, легочную гипертензию, бронхолегочную дисплазию, некротический фиброзирующий пневмонит; сердечно-сосудистую систему; приводить к снижению массы и длины тела плода. Отдаленными последствиями врожденной ЦМВИ являются аутизм, умственная отсталость.

***Заключение:** ЦМВ передается плоду трансплацентарно. Тяжесть поражения плода напрямую зависит от сроков гестации, в которые произошло заражение: при инфицировании плода в I триместре формируются пороки развития; в более позднем периоде гестации – патология органов-мишеней. Интранатальное и постнатальное инфицирование (приводит к развитию ЦМВИ, которая не классифицируется как врожденная инфекция) вызывает поражения внутренних органов и систем, манифестирующие в неонатальном периоде.*

Ключевые слова: *врожденная цитомегаловирусная инфекция, пороки развития плода, неврологическая патология, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит, аутизм, кисты мозжечка, некротизирующий энтероколит, мальротация, спонтанная перфорация кишки, цитомегаловируная пневмония, кисты легких, пороки сердца.*

Вклад авторов: Лаврухина М.А. – написание текста; Касьянова Г.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лаврухина М.А., Касьянова Г.В. Тератогенное действие цитомегаловируса. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 34-42
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.49

©A group of authors, 2023

M.A. LAVRUKHINA[1], G.V. KASYANOVA[2]

TERATOGENIC EFFECT OF CYTOMEGALOVIRUS

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Lapino-1 Clinical Hospital, Mother and Child Group of Companies, Moscow, Russia

Congenital cytomegalovirus infection (CMVI) often causes malformations and pathology of fetal organs; its rate ranges from 0.2 to 2.2%. The likelihood of vertical transmission increases as gestation progresses. The severity of the consequences for the newborn is inversely proportional to the gestational age in case of infection. There are three forms: clinical (moderate and severe, mild and isolated hearing loss), subclinical and complications of congenital CMVI. Early infection, primary CMVI in the mother are the conditions that increase the risk of symptoms in newborns. The clinical form of CMVI develops in 10% of cases and leads to more severe fetal pathologies. Since cytomegalovirus has a tropicity for the cells of the nervous and reticuloendothelial systems, it most often causes sensorineural hearing loss, ophthalmological complications, and cerebral pathology. Cytomegalovirus can affect the liver causing jaundice, ascites; gastrointestinal tract causing necrotizing enterocolitis, spontaneous perforation of the intestine, intestinal malrotation; respiratory system causing cytomegalovirus pneumonia, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, necrotic fibrosing pneumonitis; cardiovascular system. It can lead

to a decrease in fetal body weight and length. The long-term consequences of congenital CMVI are autism and mental retardation.

Conclusion: *Cytomegalovirus is transmitted to the fetus transplacentally. The severity of the fetal pathology directly depends on the gestational age when the infection occurs: malformations develop if the fetus is infected in the first trimester; target organ pathology occurs in the later period of gestation. Antenatal and postnatal infection leads to the development of CMVI which is not classified as a congenital infection. It causes the damage to internal organs and systems that manifest in the neonatal period.*

Keywords: *congenital cytomegalovirus infection, fetal malformations, neurologi-cal pathology, sensorineural hearing loss, chorioretinitis, autism, cerebellar cysts, necrotizing enterocolitis, malrotation, spontaneous intestinal perforation, cytomegalovirus pneumonia, lung cysts, heart defects.*

Authors' contributions: Lavrukhina M.A. – writing the text; Kasyanova G.V. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Lavrukhina M.A., Kasyanova G.V. Teratogenic effect of cytomegalovirus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 34-42 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.49

Цитомегаловирус (ЦМВ) – возбудитель врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) – относится к пятому типу семейства герпесвирусов. Среди беременных женщин частота выявления антител к ЦМВ находится в интервале от 2,6 до 94,5% [1]. Из анамнеза беременной женщины, которой поставлен диагноз ЦМВИ, будет известно, была женщина до беременности серонегативной (в таком случае во время беременности у женщины разовьется первичная форма ЦМВИ) или серопозитивной (вторичная форма) в отношении ЦМВ. В случае серопозитивности до беременности пациентка либо заражается новым штаммом ЦМВ (к которому у нее нет иммунитета), что обеспечивается значительным антигенным разнообразием ЦМВ (формирование специфического иммунитета будет сходно с таковым при первичном контакте), либо в ее организме происходит реактивация вируса, к которому у нее есть иммуноглобулин (Ig)G. Основную часть всех случаев ВЦМВИ в Российской Федерации формируют новорожденные, инфицированные от матерей с вторичной формой ЦМВИ, поскольку частота серопозитивности в Российской Федерации – 50–80% [2].

Первичная форма ЦМВИ у матери чаще всего развивается в возрасте до 20–25 лет, в то время как возраст старше 35 лет (как и наличие в анамнезе соматической патологии, отягощенный гинекологический анамнез и осложнения беременности) повышает риск развития вторичной ЦМВИ [1]. Кроме того, фактором, достоверно повышающим риск развития внутриутробной инфекции плода (в том числе, ВЦМВИ), является количество беременностей в анамнезе ⩾2 [3]. Если у матери развивается вторичная форма ЦМВИ, то видо- и группоспецифические антитела (Ат), способные проникать через трансплацентарный барьер, обеспечивают развитие у плода менее тяжелой формы ВЦМВИ, чем при заражении от матери с первичной формой ЦМВИ. При вторичной форме ЦМВИ вместе с вирусом в организм плода попадают IgG, инактивирующие вирусные частицы; при первичной форме вирус в организме матери реплицируется более активно, что обусловлено физиологическим снижением иммунной системы беременной, то есть вирусная нагрузка для плода будет больше. Кроме того, Ат при первичной форме начнут передаваться плоду в достаточной концентрации только через 14–28 дней от начала трансплацентарной передачи вирусных частиц.

Согласно определению, данному в действующих клинических рекомендациях, ВЦМВИ – инфекционное заболевание, развившееся в результате антенатальной передачи [2]. Из чего следует, что единственный путь инфицирования, приводящий к развитию ВЦМВИ, – трансплацентарный. Поражение желудочно-кишечного тракта обеспечивается при заглатывании плодом инфицированных околоплодных вод (ЦМВ реплицируется в пораженных эпителиоцитах канальцев почек плода и попадает в амниотические воды). Вероятность трансплацентарной передачи возрастает от 30% в I триместре гестации до 72% – в III, поскольку восприимчивость цитотрофобласта к вирусу напрямую зависит от экспрессии функциональных рецепторов, что увеличивается по мере повышения уровня дифференцировки цитотрофобласта [4]. При этом тяжесть последствий для плода обратно пропорциональна сроку гестации.

Заражение ЦМВ также может происходить интранатально (при прохождении плода через инфицированные родовые пути) и постнатально, приводя к поражению органов, манифестирующему в неонатальном периоде. Данная форма ЦМВИ не является врожденной.

Хотя в иностранной литературе до сих пор точно неизвестна роль IgG матери: инактивируют ли они вирус в молоке или блокируют инфекцию новорожденного, отечественные ученые склоняются к мнению, что при заражении новорожденного ЦМВ при грудном вскармливании вирусная нагрузка нивелируется количеством антител, получаемых от матери, в связи с чем кипячение молока нецелесообразно, поскольку ребенок не будет иметь должную антицитомегаловирусную защиту, которую не может ему обеспечить собственная иммунная система. В пользу грудного вскармливания также говорит тот факт, что концентрация ДНК ЦМВ в биологических выделениях настолько мала, что не определяется [5, 6]; по другим

данным, реактивация ЦМВ в грудном молоке происходит примерно у 90% серопозитивных кормящих женщин и только у 20% передается младенцам [7].

Диагностика врожденной цитомегаловирусной инфекции

При подозрении у новорожденного ВЦМВИ (достоверно известная ЦМВИ матери; специфические (сыпь по типу черничного кекса) и неспецифические (любая степень недоношенности, задержка роста плода, желтуха и т. д., рассмотренные далее) клинические проявления инфекции) должна проводиться полимеразная цепная реакция, направленная на выявление ДНК возбудителя в биологических жидкостях новорожденного (в слюне или мазках со слизистой оболочки ротоглотки, моче, периферической и пуповинной крови). Данный метод, проводимый в первые 3 недели жизни, подтверждает интранатальное инфицирование. При его недоступности, а также в сомнительных случаях, до начала терапии иммуноглобулинами и до переливания компонентов крови, рекомендуется проводить серодиагностику – IgM к ЦМВ (поскольку IgG к ЦМВ не может быть основанием для постановки диагноза ВЦМВИ из-за возможности влияния на диагностический результат трансплацентарных антител матери), имея в виду низкую вероятность определения IgM (12%), что часто служит причиной гиподиагностики. Инструментальная диагностика ВЦМВИ включает ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Новорожденному с подтвержденной ВЦМВИ при наличии неврологических нарушений и патологических эхографических изменений головного мозга, согласно действующим клиническим рекомендациям, показана МРТ для уточнения объема и характера структурных поражений центральной нервной системы; однако МРТ – недостаточно чувствительный метод для выявления кальцификатов [2].

В статьях Zhang X.Y., Fang F. [6] и de Juan Gallach A. et al. [8] описываются следующие принципы диагностики врожденной ЦМВИ: иммунологическое исследовании крови матери и перинатальное УЗИ головного мозга плода (МРТ – неспецифический метод диагностики, поскольку обнаруживает небольшие очаги поражения белого вещества, часто регрессирующие без ущерба для нервного развития плода).

Профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции

Поскольку в настоящее время вакцина от ЦМВ не разработана, основным превентивным методом в отношении ЦМВ остается соблюдение правил гигиены. Так, исследование Fowler K.B. et al. показало, что информирование женщин и соблюдение ими гигиенических мер профилактики ЦМВ, в том числе во время беременности (снижение либо исключение контакта с маленькими детьми), помогает снизить риск инфицирования [9]. Терапия антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека предупреждает вертикальную передачу ЦМВ.

Терапия валацикловиром в I триместре в качестве метода профилактики заражения плода при верифицированном диагнозе у матери или снижения последствий инфицирования является безопасной [2].

Пороки центральной нервной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции

В статье Брагиной Е.Е. сообщается о возможности вертикальной передачи вирусов через половые клетки при инфицировании сперматозоидов. Это утверждение справедливо в отношении вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В и вируса папилломы человека, что было доказано в эксперименте при гетерологичном оплодотворении яйцеклеток хомяка сперматозоидами человека. При этом интрагаметное вирусное инфицирование сперматозоидов ЦМВ вызывает аномалии развития эмбриона посредством ингибирования образования бластоцисты (что показывает опыт на двуклеточных эмбрионах мышей), что, приводя к спонтанным абортам как после естественного зачатия, так и после применения вспомогательных репродуктивных технологий, может быть причиной мужского бесплодия [10]. Вследствие этого инфицирование плода ЦМВ может происходить только с фетального уровня развития после формирования плаценты. Инфицирование плода ЦМВ в I триместре беременности приводит к порокам развития.

Причиной вторичной инфекционной микроцефалии являются TORCH-инфекции, в перечень которых входит ЦМВИ. Патогенетическим механизмом развития микроцефалии является уменьшение объема ткани головного мозга вследствие снижения репликации, аномальной миграции клеток или повышенной гибели нейронов во время развития головного мозга. Локализация поражения ЦМВ – преимущественно в желудочковой или субвентрикулярной областях, базальных ганглиях, стволе мозга и промежуточном мозге. Инфекция приводит к мононуклеарному воспалению, сопровождающемуся апоптозом, некрозом тканей и глиозом. Деструкция тканей приводит к церебральной атрофии, микроцефалии, вентрикуломегалии, паренхиматозным и эпендимальным кистам, аномальному развитию мозговых извилин (полимикрогирия, лиссэнцефалия и др.), поражению мозжечка, кальцификатам, локализующимся перивентрикулярно либо диффузно [11].

Один из самых тяжелых пороков развития головного мозга – голопрозэнцефалия – возникает в результате неполного расщепления проэнцефалона по средней линии на сроке 18–28 дней беременности. Этиология данного порока до конца не ясна, но ряд авторов выделяют ЦМВ в качестве возможной причины голопрозэнцефалии [12].

Пороки зрительного анализатора при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Поражение нейронов ЦМВ в I триместре беременности приводит к возникновению макулярных или периферических рубцов на сетчатке, атрофии

зрительного нерва (односторонней или двусторонней), кортикальным нарушениям зрения, расходящемуся косоглазию [13].

В ретроспективном субанализе долгосрочного проспективного когортного исследования с данными, собранными с 1982 по 2013 гг., к факторам риска развития кортикальных нарушений зрения была отнесена ВЦМВИ. Исследование показало, что пациенты с симптоматической формой ВЦМВИ имели более сильное снижение зрения, чем пациенты с бессимптомной ВЦМВИ, которые, в свою очередь, имели показатели хуже, чем в контрольной группе [14].

Пороки желудочно-кишечного тракта при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Пороки при ВЦМВИ могут сочетаться. Так, в статье Chan E.S. описывается клиническое наблюдение новорожденного с антенатально (на 36-й неделе гестации) диагностированным мекониевым перитонитом и асцитом. Пациентка умерла вскоре после рождения из-за дыхательной недостаточности. Вскрытие подтвердило наличие мекониевого перитонита и асцита, а также выявило мальротацию кишечника, некроз и перфорацию подвздошной кишки, а также гипоплазию легких. Особенно интересно данное клиническое наблюдение тем, что ВЦМВИ была диагностирована только после смерти новорожденного, поскольку тест на ЦМВ IgM (на 26-й неделе беременности после сонографического выявления асцита плода) у матери был отрицательным [13]. Помимо мальротации, ЦМВ может приводить к стриктуре толстой кишки, в связи с чем при данных пороках развития плода всегда следует исключать ВЦМВИ [15, 16].

Пороки сердечно-сосудистой системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Инфицирование плода ЦМВ в I триместре беременности может быть причиной формирования пороков сердца. Так, в исследовании Кирилочева О.К. и соавт. в структуре клинических проявлений TORCH-синдрома у доношенных детей выявлялись следующие врожденные пороки сердца: дефекты межжелудочковой перегородки у 8 детей, дефект межпредсердной перегородки у 1 ребенка и открытый артериальный проток у 1 ребенка. Авторы сделали вывод о том, что при наличии врожденного порока сердца (в сочетании с другими клиническими проявлениями TORCH-синдрома) необходимо проводить дополнительное исследование для исключения ВЦМВИ у новорожденных [17].

Пороки органов гепатобилиарной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции

В статье Первишко О.В. и соавт. сообщается о группе пациентов с врожденной атрезией желчевыводящих путей [18]. В иностранной же литературе последнее упоминание об атрезии внепеченочных желчных протоков, ассоциированное с ВЦМВИ, датируется 2005 г. [19].

Пороки дыхательной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции

У недоношенных детей неонатальная ЦМВ- пневмония может проявляться бронхолегочной дисплазией [11]. Среди пороков, вызываемых ЦМВ, кисты легких: в статье Özdemir Ö.M.A. et. al. описывается клиническое наблюдение недоношенного новорожденного с верифицированным диагнозом ВЦМВИ, с пороком дыхательной системы – кистами легких, рецидивировавшими на фоне проводимого этиотропного лечения ганцикловиром [20].

В Российской Федерации на данный момент применение ганцикловира и его предшественника ванцикловира для лечения ВЦМВИ не рекомендовано, поскольку по причине токсического эффекта данных препаратов их применение ограничено возрастом пациента; кроме того, они влияют на гонады и недостаточно изучены в качестве терапии ЦМВ [2]. Вследствие этого применение ингибиторов обратной транскрипции возможно только по решению врачебной комиссии и при согласии родителей. Лечение ВЦМВИ зависит от тяжести процесса и включает нуклеотиды, нуклеозиды, иммуноглобулин антицитомегаловирусный, рекомбинантный человеческий альфа-2b интерферон [2, 21–25].

Патология центральной нервной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Инфицирование после I триместра гестации лежит в основе развития патологии органов плода. ЦМВ может проникать в центральную нервную систему на любой стадии ее развития [3]; тяжесть поражения напрямую зависит от срока гестации при инфицировании [21, 26], что может быть отражено в структуре поражений головного мозга, где полимикрогирия развивается при инфицировании между 18-й и 24-й неделями, а нормальная циркуляция с диффузной неоднородностью белого вещества – в III триместре. Сообщается, что микроцефалия также может возникать при инфицировании после 16-й недели гестации (до 18-й) [27].

ЦМВ, подавляя маркеры мультипотентности, способен изменять судьбы нейронов и их предшественников: ингибирование фактора транскрипции Sox2 ведет к снижению плюрипотентности предшественников нервных клеток; ингибирование промежуточного филамента VI класса – нестина, экспрессирующегося в нервных клетках, влечет остановку радиального роста аксона. В тканях мозга детей с ВЦМВИ был обнаружен ядерный рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (PPARγ). Стимуляция PPARγ нервных стволовых клеток человека ЦМВ ингибирует дифференцировку нейронов. При этом ингибитор PPARγ восстанавливает нормальную дифференцировку [27].

Все вышеперечисленное лежит в основе развития пороков и патологии центральной нервной системы и объясняет широкую неврологическую симптоматику [28–30].

Младенцы с клинической формой подвергаются гораздо более высокому риску неврологических осложнений, чем при субклинической; при этом дети с диагностированной в неонатальном возрасте субклинической формой ВЦМВИ требуют динамического наблюдения на амбулаторном этапе, поскольку в 10–20% случаев в течение 3–6 месяцев у этих пациентов появляются «поздние» клинические проявления ВЦМВИ. В частности, начинают формироваться задержка психомоторного развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит. Garofoli F. et al. сообщают, что при изначально бессимптомной форме ВЦМВИ клинические проявления могут обнаружиться в течение первых шести лет жизни [31]. В рандомизированном контролируемом исследовании Yamada H. et al. у 21% (4/19) новорожденных, которым провели неонатальный скрининг мочи на ВЦМВИ, была выявлена субклиническая форма. Этим пациентам была проведена этиотропная терапия, которая, вероятно, помогла избежать проявления тяжелой неврологической симптоматики [32].

В структуре симптомов ВЦМВИ встречается энцефалит; в исследовании Кирилочева О.К. и соавт. у 1 пациента из группы недоношенных детей с ВЦМВИ с низкой массой тела была диагностирована наружная гидроцефалия, ассоциированная с энцефалитом [17].

Одним из редких результатов ВЦМВИ является острое нарушение мозгового кровообращения. Патогенетически выделяют два механизма его возникновения: тромбообразование на поврежденном эндотелии сосудов центральной нервной системы, подвергшихся васкулиту, и кровотечение вследствие аррозии этих сосудов либо нарушений в системе гемостаза. Нарушение коагуляционного гемостаза, развивающееся вследствие дефицита прокоагулянтов и витамин К-зависимых факторов свертывания при поражении ЦМВ печени и тромбоцитарного гемостаза [33], в совокупности с недоношенностью ведут к геморрагическим поражениям центральной нервной системы. В свою очередь, внутричерепное кровоизлияние может привести к формированию кисты. В статье Bhattacharya D. et al. приходят к выводу, что в случаях выявления у новорожденного (как анте-, так и постнатально) внутричерепного кровоизлияния или обнаружения кисты головного мозга следует исключать ЦМВИ [30].

Патология слухового анализатора при врожденной цитомегаловирусной инфекции

В исследовании Ивановой Р.А. и соавт. в течение 4 лет проводилась динамическая оценка слуха пациентов из группы 1 (была диагностирована ЦМВИ, n=60) и группы 2 (контрольная группа, n=61), которая выявила нейросенсорную тугоухость у 17% детей 1-й группы (у 30% из них снижение слуха было отсроченным) и у 5% – во 2-й [34]. Нарушения слуха при ВЦМВИ могут быть представлены как негенетической нейросенсорной тугоухостью (у наиболее тяжелых пациентов с генерализованной клинически выраженной ВЦМВИ) – основным этиологическим фактором, которой является ЦМВ, так и ВЦМВИ с изолированным снижением слуха (односторонним или двусторонним) [35, 36]. Сообщается, что у 10–15% детей с ВЦМВИ развивается потеря слуха [37]. При этом снижение слуха может прогрессировать в течение нескольких лет, в связи с чем у детей с ВЦМВИ (даже в группе пациентов без клинических проявлений) мониторинг функции слуха должен продолжаться до школьного возраста [2]. В иностранной литературе сообщается о клиническом наблюдении пациента с положительной динамикой после этиотропной терапии в течение 10 лет [38].

У детей с ВЦМВИ можно предотвратить потерю слуха с помощью этиотропного лечения ганцикловиром [3, 39]. Так, в когортном исследовании универсального скрининга мочи на ВЦМВИ, авторами которого являются Yamada H. et al., терапия новорожденных с клиническими симптомами ВЦМВИ ганцикловиром в дозировке 12 мг/кг/сут в течение 6 недель привела к улучшению функции слуха у 17% новорожденных и снижению показателей задержки психомоторного развития по тесту Денвера II в возрасте 6 и 12 месяцев, по сравнению с детьми, не получавшими терапию; лечение валганцикловиром в дозе 32 мг/кг/сут в течение 6 месяцев привело к улучшению функции слуха с долгосрочной перспективой стабильной динамики [32].

Патология зрительного анализатора при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Инфицирование ЦМВ в сроки васкулогенеза сетчатки (с 16-й по 40-ю неделю гестации) может стать этиологическим фактором ретинопатии недоношенных [40]. В статье Tagami M. et al. описывается клиническое наблюдение врожденной ретинопатии, связанной с ЦМВИ: флюоресцентная ангиография, проведенная на 4-й день жизни пациента, выявила задержку наполнения и артерио-венозный анастомоз, бессосудистую зону на периферии сетчатки. Этиотропная терапия пероральным валганцикловиром в течение 6 недель привела к положительной динамике: расширение сосудов полностью регрессировало, кровоток в артериовенозном анастомозе заметно снизился. Повторная флюоресцентная ангиография в трехмесячном возрасте показала регрессию артерио-венозного анастомоза; однако в макуле и вокруг диска зрительного нерва была обнаружена хориоретинальная атрофия [41].

Нарушение зрения более характерно для доношенных детей (в исследовании Кирилочева О.К. и соавт. в группах детей разной степени недоношенности (с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела) хориоретинит не регистрировался) [17].

Патология печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции

При инфицировании ЦМВ у плода может развиваться холестатическая желтуха [40]. Клиническая картина холестатического синдрома при ЦМВ-гепатите отличается длительностью и волнообразностью течения. Причина желтухи при ВЦМВИ может быть и внепеченочной: гемолитическая анемия за счет повышения неконъюгированного билирубина – признак внутрисосудистого гемолиза эритроцитов, приводит к желтухе, которая чаще встречается у доношенных новорожденных. Это может быть связано с длительностью действия вирусного агента: количество иммунных комплексов, действующих на мембрану эритроцитов, напрямую зависит от срока гестации, поскольку трансплацентарная передача Ат беременной плоду у доношенных детей будет более продолжительной. При этом необходимо учитывать, что у недоношенных детей TORCH-синдром может отсутствовать или быть атипичным [17].

ЦМВ может приводить к ЦМВ-гепатиту, протекающему в острой форме (с дальнейшим полным выздоровлением) либо хронической [18]. Помимо гепатита, ЦМВ может стать причиной вирусного цирроза печени у детей раннего возраста. Данное состояние тяжело поддается терапии и опасно возможностью летального исхода. Как сообщается в статье Эфендиева И.М. и соавт., пациентка в возрасте 5 месяцев поступила в детское отделение инфекционной больницы с жалобами на желтушность кожных покровов и склер. По данным МРТ органов брюшной полости были выявлены признаки обструктивной холангиопатии общего печеночного и общего желчного протоков (атрезии холедоха, подтвержденной при проведении холецистохолангиографии, и печеночного протока), гепатомегалии, спленомегалии, умерено выраженного асцита. Несмотря на проводимое лечение, пациентка в возрасте 9 месяцев умерла в отделении реанимации и интенсивной терапии от отека головного мозга на фоне прогрессирующей печеночной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [42].

Патология желудочно-кишечного тракта при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Среди патологии желудочно-кишечного тракта при инфицировании ЦМВ выделяют: энтероколит, кишечную язву, перфорацию подвздошной и толстой кишки, компартмент-синдром, некротизирующий энтероколит [16, 43].

В основе патогенеза перфорации кишечной стенки при инфицировании ЦМВ – воспаление стенки кишки из-за синтеза провоспалительного медиатора 5-липоксигеназы (развивающийся при этом отек, приводящий к напряжению стенки, повышает риск перфорации кишки), нарушение щелевого соединения энтероцитов из-за снижения выработки коннексина-43, нарушение мезентериального кровотока из-за локальной агрегации тромбоцитов в сосудах, кровоснабжающих кишку [5]. При терапии тромбоцитопении необходимо учитывать повышение фактора активации тромбоцитов при введении тромбоцитарной массы, в связи с чем прогрессирует тромбоцитопения, что способствует развитию некротизирующего энтероколита. Примечательно, что грудное молоко содержит факторы, разрушающие фактор активации тромбоцитов, в связи с чем грудное вскармливание инфицированного ребенка молоком ЦМВ-положительной матери можно использовать в качестве лечения новорожденных с некротизирующим энтероколитом [4].

Тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (некротический энтероколит, спонтанная перфорация кишечника), являющиеся состояниями, потенциально опасными смертельным исходом, могут быть вызваны ЦМВ. В ретроспективном когортном исследовании младенцев в отделении интенсивной терапии новорожденных Национальной детской больницы в Колумбусе от 2019 г. в 4% исследуемого материала (2 хирургических и 2 аутопсийных) – тканях кишки, у пациентов с некротизирующим энтероколитом и в 3% при склерозирующем инкапсулированном перитоните, был обнаружен ЦМВ [44].

Спонтанная перфорация кишки преимущественно встречается у недоношенных детей. В статье Morimoto M. et al. сообщается о клиническом наблюдении острой спонтанной перфорации подвздошной кишки на 4-й день жизни у родившегося на 26-й неделе гестации новорожденного, потребовавшей повторной операции в связи с рецидивом патологии. У данного пациента был подвержен диагноз ВЦМВИ. Абдоминальные симптомы рецидивировали на фоне 6-недельного курса этиотропного лечения ганцикловиром (12 мг/кг/сутки) [45].

Патология органов дыхания при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Патология легких при ВЦМВИ возникает из-за поражения паренхимы легких (ЦМВ снижает синтез и секрецию сурфактанта пневмоцитами). Кроме того, количество сурфактанта может быть физиологически мало. В исследовании Кирилочева О.К. и соавт. интерстициальная пневмония статистически значимо чаще встречалась в группе недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела [17] (признаки дыхательной недостаточности в данной группе пациентов появляются через несколько минут после рождения). Также патология легких возникает из-за поражения сосудов легких (ЦМВ вызывает некроз эндотелиоцитов, что ведет к тромбообразованию в мелких сосудах и легочной гипертензии). Стойкая ВЦМВИ также может вызывать диффузный некротический фиброзирующий пневмонит [20].

Одним из редких проявлений ВЦМВИ является персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН). Данное заболевание сопряжено с

высоким риском смерти пациента, но раннее начало противовирусной терапии значительно повышает шанс благоприятного исхода. В статье Arun Babu T. et al. сообщается о редком случае ПЛГН, развившейся у пациента с молниеносной формой ВЦМВИ. Этиотропное лечение ЦМВ и соответствующая коррекция дыхательной недостаточности привели к выздоровлению пациента и его последующей выписке из стационара на 24-й день жизни. Авторы приходят к выводу, что при диагностике у новорожденного ПЛГН неизвестной этиологии в качестве причины необходимо рассматривать ЦМВ [46].

ЦМВ может поражать не только паренхиму легких, но и бронхиальное дерево, вызывая бронхиолит. В статье Мирзакаримовой Д.Б. и Абдукодирова Ш.Т. авторы заключают, что острый бронхиолит у детей до 1 года жизни, этиологическим фактором которого является ЦМВ, протекает более тяжело по сравнению с бронхиолитом с другим вирусным этиологическим фактором (респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и парагриппа) [47].

Задержка развития плода при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Нарушение ЦМВ транспортной функции плаценты влияет на малый вес и рост плода. В связи с этим несоответствие роста и веса плода гестационному возрасту включено в спектр симптомов ВЦМВИ (при исключении конституционно маловесного плода) [48]. При этом задержка роста плода напрямую коррелирует не со всеми клиническими проявлениями ВЦМВИ: так, перивентрикулярные кальцификаты более характерны для детей, рожденных от доношенной беременности (в исследовании Кирилочева О.К. и соавт. у 40,7% доношенных детей были диагностированы перивентрикулярные инфильтраты в сравнении с 2,3% у недоношенных детей).

Осложнения врожденной цитомегаловирусной инфекции

Осложнения могут развиваться как у пациентов с клинической, так и с субклинической формой. К осложнениям ВЦМВИ относят отдаленные последствия, о большинстве из которых было сказано выше: нейросенсорная глухота, двустороннее снижение слуха, внутрижелудочковые кровоизлияния (возникают исключительно у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела) [18], нарушения зрения, хронический гепатит и цирроз, пневмосклероз. В действующих клинических рекомендациях к осложнениям ВЦМВИ не относят расстройства аутического спектра [2], в то время как в иностранной литературе они выделяются в группу отдаленных проявлений ВЦМВИ. Одним из средовых этиологических факторов расстройств аутического спектра является недоношенность. В связи с этим ВЦМВИ может оказывать опосредованное влияние на развитие аутизма у инфицированных детей, рожденных с весом, не соответствующим сроку гестации.

Заключение

ЦМВ способен поражать все органы и системы. Многообразие клинической симптоматики ВЦМВИ обусловлено тропностью ЦМВ к ретикулоэндотелиальным клеткам и клеткам нервной ткани. ЦМВ передается плоду трансплацентарно. Тяжесть поражения плода напрямую зависит от сроков гестации, в которые произошло заражение: при инфицировании плода в I триместре формируются пороки развития; в более позднем периоде гестации – патология органов-мишеней. Интранатальное и постнатальное инфицирование (приводит к развитию ЦМВИ, которая не классифицируется, как врожденная инфекция) вызывает поражения внутренних органов и систем, манифестирующие в неонатальном периоде. Инфекция может, как иметь клинические проявления (симптоматическая, клиническая форма), так и быть бессимптомной. Симптоматическая ВЦМВИ чаще приводит к более тяжелой форме поражения плода и в большинстве случаев проявляется пороками и патологией слухового, зрительного анализаторов и центральной нервной системы. Течение ВЦМВИ может осложняться сниженной массой тела новорожденного; при этом этиологическим фактором задержки роста плода является сам ЦМВ. Помимо органической патологии, ВЦМВИ может стать этиологическим фактором аутизма – осложнения, нарушающего социализацию пациента.

Литература/References

1. *Кашуба Э.А., Чехова Ю.С., Горбатиков К.В., Дроздова Т.Г., Тото-лин И.С., Антонова М.В., Савинова Е.Ю.* Цитомегаловирусная инфекция и врожденная патология сердца у детей. Журнал инфектологии. 2019; 11(2): 71-9. [Kashuba E.A., Chekhov Y.S., Gorbatikov K.V., Drozdova T.G., Totolin I.S., Antonova M.V., Savinova E.Yu. Cytomegalovirus infection and congenital heart disease in children. Journal of Infectology. 2019; 11(2): 71-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-71-79.
2. Клинические рекомендации «Врожденная цитомегаловирусная инфекция». М.; 2022. [Clinical Guidelines "Congenital Cytomegalovirus Infection." Moscow; 2022. (in Russian)].
3. *Ананкина А.А., Шалина Р.И., Лебедев Е.В., Спиридонов Д.С., Титов В.Ю.* Прогнозирование внутриутробной инфекции при несвоевременном излитии околоплодных вод и преждевременных родах. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(3): 11-7. [Anankina A.A., Shalina R.I., Lebedev E.V., Spiridonov D.S., Titov V.Yu. Prediction of intrauterine infection with untimely discharge of amniotic fluid and premature birth. Gynecology, obstetrics and perinatology. 2023; 22(3): 11-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-11-17.
4. *Chatzakis C., Ville Y., Makrydimas G., Dinas K., Zavlanos A., Sotiriadis A.* Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(6): 870-83.e11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.038.
5. *Panesso-Gómez S., Shimamura M., Conces M., Talavera M.M., Moallem M., Sánchez P.J., Malleske D.T.* Detection of cytomegalovirus in intestinal tissue of infants with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. J. Pediatr. 2019; 214: 34-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.038.
6. *Zhang X.Y., Fang F.* Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. Chin. Med. J. (Engl). 2019; 132(17): 2109-18. https://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000404.
7. *Osterholm E.A., Schleiss M.R.* Impact of breast milk-acquired cytomeg-alovirus infection in premature infants: pathogenesis, prevention, and clinical con-

sequences? Rev. Med. Virol. 2020; 30(6): 1-11. https://dx.doi.org/10.1002/rmv.2117.

8. *de Juan Gallach A., Albert M.A., Marco Hernández A.V., Bonvnat Gon-zález N., Badía M.C., Vila M.T.* Secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus [Neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus]. An. Pediatr. (Engl Ed). 2020; 93(2): 111-7. (in Spanish). https://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.021.
9. *Fowler K.B., Boppana S.B.* Congenital cytomegalovirus infection. Semin. Perinatol. 2018; 42(3): 149-54. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002.
10. *Брагина Е.Е.* Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020; 21(4): 20-30. [Bragina E.E. Viral infection of spermatozoa. Part 2. Human herpes-viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (literature review). Andrology and Genital Surgery. 2020; 21(4): 20-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30.
11. *Šrafela P., Vizjak A., Mraz J., Mlakar J., Pižem J., Tul N.* et al. Zika virus-associated micrencephaly: a thorough description of neuropathologic findings in the Fetal Central Nervous System. Arch. Pathol. Lab. Med. 2017; 141(1): 73-81. https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2016-0341-SA.
12. *Ionescu C.A., Calin D., Navolan D., Matei A., Dimitriu M., Herghelegiu C.* et al. Alobar holoprosencephaly associated with a rare chromosomal abnormality: case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2018; 97(29): e11521. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000011521.
13. *Chan E.S.* Massive ascites and severe pulmonary hypoplasia in a premature infant with meconium peritonitis and congenital cytomegalovirus infection. Fetal Pediatr. Pathol. 2020; 39(1): 71-7. https://dx.doi.org/10.1080/15513815.2019.1627631.
14. *Jin H.D., Demmler-Harrison G.J., Miller J., Edmond J.C., Coats D.K., Payne E.A.* et al.; Congenital CMV Longitudinal Group. Cortical visual impairment in congenital cytomegalovirus infection. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2019; 56(3): 194-202. https://dx.doi.org/10.3928/01913913-20190311-01.
15. *Colomba C., Giuffrè M., La Placa S., Cascio A., Trizzino M., De Grazia S.* et al. Congenital cytomegalovirus related intestinal malrotation: a case report. Ital. J. Pediatr. 2016; 42(1): 105. https://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0318-8.
16. *Capretti M.G., Marsico C., Guidelli Guidi S., Ciardella A., Simonazzi G., Galletti S.* et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J. Clin. Virol. 2017; 97: 59-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.001.
17. *Кирилочев О.К., Сергиенко Д.Ф., Кибирова А.И.* Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66:(1): 66-72. [Kirilochev O.K., Sergienko D.F., Kibirova A.I. Clinical features of TORCH syndrome in congenital cytomegalovirus infection in newborns, depending on body weight at birth. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021; 66:(1): 66-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-66-72.
18. *Першишко О.В., Соболева Н.Г., Баум Т.Г., Волик Д.В., Калиновская Д.Ю.* Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция. Лечащий врач. 2022; (2): 20-4. [Pervishko O.V., Soboleva N.G., Baum T.G., Volik D.V., Kalinovskya D.Yu. Congenital cytomegalovirus hepatitis: cholestatic syndrome and its correction. Lechaschi Vrach. 2022; (2): 20-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.51793/OS.2022.25.2.003.
19. *Fjaer R.B., Bruu A.L., Nordbø S.A.* Extrahepatic bile duct atresia and vi-ral involvement. Pediatr. Transplant. 2005; 9(1): 68-73. https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00257.x.
20. *Özdemir Ö.M.A., Çirali C., Ergin H., Çetin E.N., Kara A.* Acquired lung cysts in a premature neonate with congenital cytomegalovirus infection. Turk Pediatri Ars. 2020; 55(3): 309-11. https://dx.doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2018.99907.
21. *Горюков И.Н., Сомова Л.М., Андриевская И.А., Заболотских Т.В., Ишутина Н.А., Дежжикова И.В., Баталова Т.А.* Эхоструктурная и патоморфологическая характеристика ликворных путей головного мозга у доношенных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 71: 94-9. [Gorikov I.N., Somova L.M., Andrievskaya I.A., Zabolotskikh T.V., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Batalova T.A. Echostructure and pathomorphological characteristics of the cerebrospinal fluid space of the brain in newborns with congenital cytomegalovirus infection. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2019; (71): 94-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.12737/article_5c89a9e47a4580.34275288.
22. *Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Кузнецова М.А., Фролова И.П.* Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка. Астраханский медицинский журнал. 2020; 15(3): 86-94. [Elizarova T.V., Zryachkin N.I., Chebotareva G.I., Kuznetsova M.A., Frolova I.P. Clinical case of congenital cytomegalovirus infection in a child. Astrakhan Medical Journal. 2020; 15(3): 86-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17021/2020.15.3.86.94.
23. *Шахгильдян В.И., Александрова Е.П., Козырина Н.В., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Шахгильдян Н.В.* Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(2): 80-95. [Shakhgildyan V.I., Alexandrova E.P., Kozyrina N.V. et al. Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns: epidemiological analysis, new approaches to diagnosis and treatment. Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training. 2020; 8(2): 80-95. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12008.
24. *Шахгильдян В.И.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 61-72. [Shakhgildyan V.I. Congenital cytomegalovirus infec-tion: current issues, possible answers. Neonatology: News. Opinions. Training. 2020; 8(4): 61-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-61-72.
25. *Hughes B.L., Clifton R.G., Rouse D.J., Saade G.R., Dinsmoor M.J., Reddy U.M.* et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. N. Engl. J. Med. 2021; 385(5): 436-44. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913569.
26. *Sanchez T.R., Datlow M.D., Nidecker A.E.* Diffuse periventricular calcification and brain atrophy: a case of neonatal central nervous system cytomegalovirus infection. Neuroradiol. J. 2016; 29(5): 314-6. https://dx.doi.org/10.1177/1971400916665372.
27. *Faure-Bardon V., Magny J.F., Parodi M., Couderc S., Garcia P., Maillotte A.M.* et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. Clin. Infect. Dis. 2019; 69(9):1526-32. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1128.
28. *Kameli R., Amanat M., Rezaei Z., Hosseinpour S., Nikbakht S., Alizadeh H.* et al. RNASET2-deficient leukoencephalopathy mimicking congenital CMV infection and Aicardi-Goutieres syndrome: a case report with a novel pathogenic variant. Orphanet J. Rare Dis. 2019; 14(1):184. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1155-9.
29. *Maltezou P.-G., Kourlaba G., Kourkouni E., Luck S., Blázquez-Gamero D., Ville Y.* et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. J. Clin. Virol. 2020; 129: 104518. https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104518.
30. *Bhattacharya D., Kumar B.N.A., Punigrahi I., Kaur A.* Congenital cytomegalovirus infection masquerading as antenatal ventriculomegaly with intra-ventricular hemorrhage in a term neonate. Neurohospitalist. 2020; 10(1): 55-7. https://dx.doi.org/10.1177/1941874419846044.
31. *Garofoli F., Lombardi G., Orcesi S., Pisoni C., Mazzucchelli I., Angelini M.* et al. An italian prospective experience on the association between congenital cytomegalovirus infection and autistic spectrum disorder. J. Autism Dev. Disord. 2017; 47(5): 1490-5. https://dx.doi.org/ 10.1007/s10803-017-3050-3.

32. *Yamada H., Tanimura K., Fukushima S., Fujioka K., Deguchi M., Sasagawa Y.* et al. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. J. Infect. Chemother. 2020; 26(8): 790-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2020.03.009.
33. *Capasso L., Coppola C., Vendemmia M., Salomè S., Esposito V., Colinet C.* et al. Severe fetal intracranial hemorrhage: congenital cytomegalovirus infection may play a role? A case report and review of literature. IDCases. 2021; 25: e01188. https://dx.doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01188.
34. *Иванова Р.А., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Вихнина С.М., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция и ее влияние на слуховую функцию. Журнал инфектологии. 2019; 11(3): 83-9. [Ivanova R.A., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S., Vikhnina S.M., Vasiliev V.V., Rogozina N.V.Grineva A.A. Congenital cytomegalovirus infection and its effect on auditory function. Journal of Infectology. 2019; 11(3): 83-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-83-89.
35. *Ulrick N., Goldstein A., Simons C., Taft R.J., Helman G., Pizzino A.* et al. RMND1 related Leukoencephalopathy with temporal lobe cysts and hearing loss – another Mendelian mimicker of congenital CMV infection. Pediatr. Neurol. 2017; 66: 59-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.003
36. *Bradford R.D., Yoo Y.G., Golemac M., Pugel E.P., Jonjic S., Britt W.J.* Murine CMV-induced hearing loss is associated with inner ear inflammation and loss of spiral ganglia neurons. PLoS Pathog. 2015 11(4): e1004774. https://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004774.
37. *Kabani N., Ross S.A.* Congenital cytomegalovirus infection. J. Infect. Dis. 2020; 221(Suppl. 1): S9-S14. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz446.
38. *Suganuma E., Oka A., Sakata H., Adachi N., Asanuma S., Oguma E.* et al. 10-year follow-up of congenital cytomegalovirus infection complicated with severe neurological findings in infancy: a case report. BMC Pediatr. 2018; 18(1): 369. https://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1348-8.
39. *Jin H.D., Demmler-Harrison G.J., Coats D.K., Paysse E.A., Bhatt A., Edmond J.C.* et al. Long-term visual and ocular sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 2017; 36(9): 877-82. https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001599.
40. *Abolurin O.O., Senbanjo I.O., Adekoya A.O., Ajibola E.D.* Congenital cytomegalovirus infection as an important cause of infantile cholestatic jaundice: a case report. Pan. Afr. Med. J. 2020; 36: 106. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2020.36.106.20577.
41. *Tagami M., Honda S., Morioka I., Iijima K., Yamada H., Nakamura M.* An unusual case of congenital cytomegalovirus infection-related retinopathy. BMC Ophthalmol. 2016; 16: 81. https://dx.doi.org/10.1186/s12886-016-0246-9.
42. *Эфендиев И.М., Мансурова А.А., Данабеков Б.* Клинический случай цитомегаловирусной инфекци. Наука и здравоохранение. 2021; 23(3): 184-9. [Efendiev I.M., Mansurova A.A., Danabekov B. Clinical case of cytomegalovirus infection. Science and Healthcare. 2021; 23(3): 184-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.34689/SH.2020.22.3.023.
43. *Berardi A., Spaggiari E., Cattelani C., Roversi M.F., Pecorari M., Lazzarotto T.* et al. Persistent intestinal bleeding due to severe CMV-related thrombocytopenia in a preterm newborn. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(9): 1246-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1312331.
44. *Panesso-Gómez S., Shimamura M., Conces M., Talavera M.M., Moallem M., Sánchez P.J., Malleske D.T.* Detection of cytomegalovirus in intestinal tissue of infants with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. J. Pediatr. 2019; 214: 34-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.038.
45. *Morimoto M., Sawada H., Yodoya N., Ohashi H., Toriyabe K., Hanaki R.* et al. Refractory ileal perforations in a cytomegalovirus-infected premature neonate resolved after ganciclovir therapy. Front. Pediatr. 2020; 8: 352. https://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00352.
46. *Arun Babu T., Soliman Y., Mohammad K.* Unusual complication of fulminant congenital cytomegalovirus infection. J. Neonatal Perinatal Med. 2018; 11(2): 203-8. https://dx.doi.org/10.3233/NPM-181687.
47. *Мирзакаримова Д.Б., Абдукодиров Ш.Т.* Особенности течения острого бронхиолита с цитомегаловирусной инфекцией. Экономика и социум. 2022; 3-1: 367-72. [Mirzakarimova D.B., Abdukodirov S.T. Features of the course of acute bronchiolitis with cytomegalovirus infection. Economics and Society. 2022; 3-1: 367-72. (in Russian)].
48. *Tagarro A., Del Valle R., Dominguez-Rodríguez S., Baquero-Artigao F., Noguera-Julian A., Vives-Oñós I.* et al. Growth patterns in children with congenital cytomegalovirus infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 2019; 38(12): 1230-5. https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002483.

Поступила 27.02.2023
Принята в печать 31.08.2023
Received 27.02.2023
Accepted 31.08.2023

Сведения об авторах:
Лаврухина Мария Александровна, студентка 5 курса, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(977)575-80-18, maria.alexandrovna05@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Касьянова Галина Викторовна, к.м.н., Клинический госпиталь Лапино-1 ГК «Мать и дитя», 143081, Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111.

Authors' information:
Maria A. Lavrukhina, 5th year student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(977)575-80-18, maria.alexandrovna05@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Galina V. Kasyanova, PhD, Lapino-1 Clinical Hospital "Mother and Child" Group of Companies, 143081, Russia, Moscow region, Odintsovo city district, Lapino village, 1st Uspenskoe shosse, 111.



16–18 НОЯБРЯ

РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Место проведения

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

16–18 НОЯБРЯ 2023

Будет представлена заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

Подробнее на сайте www.medievent.ru

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»

©Коллектив авторов, 2023

Е.А. ШАПОВАЛОВА[1], А.С. БАСОС[1], И.А. ШКАРУПА[1], Ж.В. ГЛУЩЕНКО[1],
С.М. ТЕРЁШИН[1], У.Ф. БАБИНА[2], А.А. САВИНА[1], А.В. ШИРЯЕВА[3]

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ОБЛАСТИ ПЛЕЧА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия
[2]ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лапароскопический доступ является золотым стандартом при хирургическом лечении большинства заболеваний органов малого таза. При этом лапароскопические вмешательства сопровождаются развитием специфического послеоперационного болевого синдрома в области плеча (PLSP). У ряда пациенток эта боль в течение первых 2 суток после операции является выраженной, что ограничивает их мобилизацию. При этом во всем мире взят курс на внедрение протоколов ускоренного восстановления после операции (ERAS), направленных на снижение стресса, связанного с перенесенным хирургическим вмешательством, и быстрое возвращение пациентов к обычной жизни.

В настоящей статье описана эпидемиология постлапароскопической боли в области плеча, рассмотрены ее патогенез и наиболее распространенные теории возникновения. Приведены результаты исследований, посвященных методам снижения послеоперационного болевого синдрома в соответствии с выдвинутыми теориями. Описано влияние смены газа для пневмоперитонеума и снижения уровня его давления, инстилляции физиологического раствора в брюшную полость, форсированного удаления газа, а также локального использования анестетиков.

***Заключение:** На сегодняшний день в отечественной литературе данная проблематика недостаточно освещена, а имеющиеся данные зарубежных исследований противоречивы. Необходимы проведение исследований по изучению частоты постлапароскопического болевого синдрома и факторов, влияющих на его выраженность, а также поиск эффективных и безопасных методов его снижения.*

***Ключевые слова:** лапароскопия, боль в плече после лапароскопии, PLSP, ERAS, shoulder pain, послеоперационный болевой синдром.*

Вклад авторов: Шаповалова Е.А. – разработка концепции, анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Басос А.С., Шкарупа И.А., Глущенко Ж.В. – разработка концепции, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Терёшин С.М., Бабина У.Ф., Савина А.А., Ширяева А.В. – сбор и анализ данных, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.
Финансирование: Публикация подготовлена без внешнего финансирования.

Для цитирования: Шаповалова Е.А., Басос А.С., Шкарупа И.А., Глущенко Ж.В., Терёшин С.М., Бабина У.Ф., Савина А.А., Ширяева А.В. Болевой синдром в области плеча после лапароскопии: эпидемиология, патогенез, методы профилактики. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 44-51
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.145

©A group of authors, 2023

E.A. SHAPOVALOVA[1], A.S. BASOS[1], I.A. SHKARUPA[1], ZH.V. GLUSHCHENKO[1],
S.M. TERESHIN[1], U.F. BABINA[2], A.A. SAVINA[1], A.V. SHIRYAEVA[3]

SHOULDER PAIN SYNDROME AFTER LAPAROSCOPY: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION METHODS

[1]Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care, Saint Petersburg, Russia
[3]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Laparoscopy is considered the gold standard for the surgical treatment of most pelvic diseases. Along with this, laparoscopic interventions are accompanied by the appearance of a specific postlaparoscopic shoulder pain (PLSP). During the first two days after surgery some patients can experience a severe pain which limits their mobilization. There is a global trend towards the introduction of protocols for enhanced recovery after surgery (ERAS) aimed at reducing the stress associated with the surgical intervention and the rapid return of patients to normal life. This article describes the epidemiology of postlaparoscopic shoulder pain. Its pathogenesis and the most common theories of its origin are reviewed. The results of the studies devoted to the methods of reducing postoperative pain syndrome in accordance with the suggested theories are presented in the article. There is a

description of the effect of changing the gas for the pneumoperitoneum and reducing its pressure level, instillation of saline solution into the abdominal cavity, forced gas removal, as well as local use of anesthetics.
Conclusion: *To date, this issue has not been sufficiently covered in the national literature, and the available data from foreign studies are contradictory. It is necessary to conduct the research on the frequency of postlaparoscopic pain syndrome and factors affecting its severity, as well as the search for effective and safe methods for its reduction.*

Keywords: *laparoscopy, shoulder pain after laparoscopy, PLSP, ERAS, postoperative pain syndrome.*

Authors' contributions: Shapovalova E.A. – developing the concept of the study, analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing the text, approval of the final version of the article; Basos A.S., Shkarupa I.A., Glushchenko Zh.V. – developing the concept of the study, editing the text, approval of the final version of the article; Tereshin S.M., Babina U.F., Savina A.A., Shiryaeva A.V. – data collection and analysis, writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Shapovalova E.A., Basos A.S., Shkarupa I.A., Glushchenko Zh.V., Tereshin S.M., Babina U.F., Savina A.A., Shiryaeva A.V. Shoulder pain syndrome after laparoscopy: epidemiology, pathogenesis, prevention methods. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 44-51 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.145

Малоинвазивный лапароскопический доступ является золотым стандартом при оказании хирургической помощи пациенткам с доброкачественными и начальными стадиями злокачественных заболеваний органов малого таза. Именно он включен в протоколы ускоренного восстановления пациентов после операции (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) в связи с тем, что позволяет снизить уровень общего болевого синдрома и осуществить раннюю мобилизацию и выписку пациенток из стационара [1, 2]. Преимущество лапароскопии над лапаротомией в отношении боли в области послеоперационных ран не подлежит сомнению [3]. Однако лапароскопический доступ сопровождается специфическими болевыми ощущениями, обусловленными использованием пневмоперитонеума. В его структуру входит боль в области верхней части живота и поддиафрагмального пространства, а также боль в области плеча [4, 5]. Последняя имеет свое наименование и зачастую выделяется отдельно как «боль в плечелопаточной области после лапароскопии» [6]. В зарубежных источниках можно встретить такие формулировки, как «shoulder pain», «shoulder-tip pain» (STP), а также «post laparoscopic shoulder pain» (PLSP) [7, 8]. Исторически данный болевой синдром описывался, как характерное осложнение после лапароскопической холецистэктомии, в связи с чем его эпидемиология наиболее изучена именно при этом типе операций и находится в широких пределах между 35 и 80% случаев [4, 5, 9]. Параллельно шло наблюдение за пациентками после лапароскопических вмешательств на органах малого таза. Так, Riedel H.H., Semm K. опубликовали в 1980 г. исследование, проведенное с участием 200 пациенток, которым выполнялась диагностическая или оперативная лапароскопия на органах малого таза [10]. По результатам авторов, болевой синдром в день операции в поддиафрагмальной области отмечен у 18,5% пациенток, в плече – у 28%. На следующие сутки наблюдалось нарастание болевого синдрома с увеличением частоты до 30,5 и 54,5% соответственно. При этом большая часть болей локализовалась с правой стороны. Характеристики описанной ими симптоматики с течением времени не изменились, а частота ее встречаемости после малоинвазивных гинекологических вмешательств, по данным более поздних исследований, находится в пределах 28,3–72,5% [11, 12].

Патогенез болевого синдрома в области плеча после лапароскопии

Рассматриваемый болевой синдром является вариантом ноцицептивной (соматогенной) боли, возникающей в ответ на активацию чувствительных окончаний нейронов (ноцицепторов) под воздействием раздражающих факторов [13]. После активации болевых рецепторов стимул передается на нейроны, расположенные в задних рогах спинного мозга. Далее стимулы направляются к структурам коры головного мозга, где происходит обработка полученной информации с формированием ощущения боли и ее эмоциональной окраски [14]. Причиной локализации болевых ощущений в области плеча после лапароскопии является раздражение чувствительных окончаний, прежде всего, диафрагмального нерва химическими и механическими факторами [7, 15]. Несмотря на существующую вариабельность анатомического происхождения нерва, чаще всего он берет свое начало из С3–С5 отделов спинного мозга, находясь в тесной связи с плечевым сплетением. Таким образом, возникающие болевые импульсы на уровне диафрагмы могут передаваться в область плеча [16]. Проводящие пути болевого импульса не вызывают дискуссий, в отличие от инициирующего его фактора. На сегодняшний день выделяют три основные теории, объясняющие развитие постлапароскопического болевого синдрома: 1) воздействие угольной кислоты, образующейся из углекислого газа (CO_2); 2) формирование «карманов» из остаточного газа после десуфляции; 3) непосредственное повреждение тканей, или теория нейропраксии [7, 17]. Каждая теория послужила поводом для разработки и исследования методов борьбы с нежелательными эффектами пневмоперитонеума и ассоциированной послеоперационной боли.

Теория воздействия угольной кислоты

В основе данной теории лежит представление о том, что при использовании CO_2 для пневмоперитонеума образуется угольная кислота, которая приводит к снижению pH брюшины и последующему раздражению нервных окончаний.

Выбор альтернативного газа

Одним из путей предотвращения данного механизма является выбор альтернативного газа. Так, Tserteli Z. et al. выполнили двойное слепое рандомизированное исследование, в котором в группе воздействия использовалась закись азота (N_2O) для наложения пневмоперитонеума (52 человека), а в контрольной группе – CO_2 (51 пациент) [18]. В послеоперационном периоде болевой синдром оценивался у пациентов с использованием цифровой аналоговой шкалы (ЦАШ, от 0 до 10) через 2, 4 ч и на следующие сутки. В группе пациенток с N_2O болевой синдром был статистически ниже ($p<0,05$), чем в контрольной группе: 4,9 против 5,7 (через 2 ч), 3,3 против 5,1 (через 4 ч), 1,7 против 3,5 (через сутки). Также было отмечено снижение потребности в применении наркотических анальгетиков в группе воздействия. Аналогичные позитивные эффекты от использования N_2O в отношении послеоперационного болевого синдрома были описаны Aitola P. et al. при выполнении лапароскопической холецистэктомии [19]. Необходимо отметить, что использование N_2O лишено таких побочных эффектов, свойственных CO_2, как гиперкапния, респираторный ацидоз, нарушение сердечного ритма и другие [20]. Несмотря на то что в 1970–1980-х гг. в гинекологической лапароскопии отдавали предпочтение именно использованию N_2O, его применение было ограничено в связи с неспособностью подавлять горение по сравнению с CO_2 и инертными газами [18]. Поводом для прекращения его применения стало два драматических случая, возникших во время лапароскопической стерилизации в разных медицинских учреждениях в 1976 г., а затем 1978 г. [21, 22]. В обоих случаях произошел взрыв в брюшной полости после удаления щипцов-коагуляторов с маточных труб, приведший к смертельному исходу. Несмотря на то что до данных осложнений был накоплен опыт работы с N_2O, а также была показана безопасность его использования в единичных исследованиях позднее, возможность применения N_2O остается под вопросом. При этом в 2013 г. был опубликован систематический обзор базы Кокрейн, результаты которого подтвердили, что применение N_2O сопровождается снижением болевого синдрома в послеоперационном периоде в сравнении с использованием CO_2 [23]. Еще одним газом, рассмотренным в данном обзоре, стал инертный газ – гелий. Так, анализируя 4 рандомизированных сравнительных исследования, авторы обзора сделали вывод, что использование гелия сопровождается менее выраженными изменениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, чем при применении CO_2. При этом значимой разницы в болевом синдроме в двух группах отмечено не было. В связи с этим можно предположить, что меньшая выраженность послеоперационной боли при работе с N_2O может быть связана не столько с отсутствием эффектов угольной кислоты (в сравнении с CO_2), сколько с собственным центральным анестезирующим действием поглощенной N_2O.

Инстилляция физиологического раствора

В поддержку теории раздражающего действия угольной кислоты выступают исследования, показавшие, что введение физиологического раствора в брюшную полость на завершающем этапе операции способствует снижению болевого синдрома. Авторы считают, что данный эффект может быть обоснован удалением избытка CO_2 в виде буферного раствора, проникающего в межсосудистое пространство. Затем этот раствор поступает в легкие, откуда после обратной конвертации газ выводится из организма [15]. Так, по данным Tsai H.W. et al., выявлено значимое снижение послеоперационного болевого синдрома при инстилляции физиологического раствора в брюшную полость в конце операции при прекращении инсуфляции газа и открытом клапане центрального троакара [12]. Частота боли в области плеча в исследуемой группе через 24 ч составляла 40,7% против 72,5% ($p<0,001$) в группе контроля, через 48 ч – 24,1% против 54,9% ($p<0,001$) соответственно. При анализе боли в области верхней части живота также этот симптом реже встречался в испытуемой группе: 72,2% против 90,2% ($p<0,05$) через 24 ч и 44,4% против 68,6% ($p<0,05$) через 48 ч. В большинстве опубликованных работ, посвященных данному способу борьбы с болевым синдромом, количество используемого физиологического раствора рассчитывалось из соотношения 20–30 мл/кг веса [12, 15, 24]. Вливаемый объем физиологического раствора достигал 800–1200 мл. Авторы исследований не отмечали значимых негативных последствий со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной систем. Однако подобное воздействие должно быть ограничено у соматически отягощенных пациенток. Также потенциальным побочным эффектом может стать миграция жидкости в подкожную клетчатку с формированием отека (например, отека вульвы) [25]. В связи с этим были проведены исследования, изучающие влияние на постлапароскопический болевой синдром минимального количества 0,9% физиологического раствора. Так, Adlan A.S.A. et al. при использовании раствора объемом 15 мл/кг веса отметили, что степени выраженности болевого синдрома в области плеча через 24, 48 и 72 ч значимо не различались между испытуемой группой и группой контроля [8]. При этом боль в области верхней части живота при движении была значительно ниже через 48 и 72 ч в испытуемой группе. Авторами сделан вывод, что данное количество физиологического раствора, применяемого в конце операции по поводу доброкачественных гинекологических заболеваний, не приводит к уменьшению боли в плече, а повышение используемого объема должно оцениваться в соотношении с потенциальными рисками.

Формирование «карманов» остаточного газа

В основе данной теории лежит представление о том, что остаточные газовые «карманы» между печенью и диафрагмой приводят к потере отрицательного давления в брюшной полости, в результате чего происходит растяжение треугольных и коронарной связок печени [26]. Тракция висцеральных связок приводит к развитию поддиафрагмальной боли и боли в области плеча. Логичным путем снижения болевого синдрома, согласно этой теории, является максимальное удаление газа из брюшной полости в конце операции. Рассмотрим основные из них.

Маневр рекруктирования легочных альвеол

Маневр рекрутирования легочных альвеол (МРЛА), или маневр рекрутмента легких («pulmonary recruitment maneuver»), – это метод повышения давления и/или объема в дыхательных путях с целью расправления коллабированных альвеол и увеличения дыхательной поверхности легких [27]. Он широко известен в анестезиологии и был разработан в целях повышения эффективности лечения дыхательной недостаточности у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. МРЛА заключается в произведении нескольких коротких (5 с) инсуфляций («вдохов»), производимых анестезиологом при повышенном давлении (до 60 см вод. ст.). При выполнении данного маневра увеличиваются объем легких и, как следствие, их давление на диафрагму. Это действие было взято за основу метода форсированного удаления остаточного газа из брюшной полости при открытых клапанах троакаров. Методика выполнения МРЛА, описываемая исследователями, достаточно стандартизована за исключением уровня используемого давления и положения пациента во время маневра. Garteiz-Martínez D. et al. в 2021 г. опубликовали сравнительное исследование, в котором приняли участие 84 пациента, разделенных на 2 группы [28]. В первой группе в конце операции в положении Тренделенбурга выполнялся МРЛА при пиковом давлении 60 см вод. ст. Во второй группе осуществлялась инстилляция 20 мл 7,5% ропивакаина в брюшную полость через один из троакаров перед пассивной эвакуацией пневмоперитонеума. Эффективность применяемого способа оценивалась через 6 ч после операции путем опроса пациентов с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), а также с помощью рентгенографического исследования органов грудной клетки с определением объема остаточного CO_2. В группе МРЛА закономерно был выявлен меньший объем остаточного газа в сравнении со второй группой (p<0,05), а также менее выраженная интенсивность боли в области плеча. Несмотря на то что методика МРЛА является перспективной в отношении форсированной эвакуации CO_2 и связанного с ней снижения послеоперационного болевого синдрома, профиль безопасности данного маневра остается дискутабельным. Так, возможными осложнениями могут быть брадикардия, снижение сердечного выброса, артериальная гипотензия и баротравма с возможным развитием пневмоторакса, пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы [29, 30].

С целью профилактики вышеописанных осложнений была исследована возможность уменьшения подаваемого пикового давления во время выполнения маневра. Так, Lee J. et al. выявили, что использование пикового давления 30 см вод. ст. при выполнении МРЛА приводит к статистически значимому снижению боли в области плеча после операции в сравнении с пассивной эвакуацией газа [31]. Yilmaz G. et al. пошли по пути дальнейшего снижения используемого пикового давления, исследуя эффективность МРЛА в двух группах: в первой было использовано давление 15 см вод. ст., во второй – 30–40 см вод. ст. [32]. В данном исследовании маневр выполнялся в положении полу-Фаулера (высота изголовья 30°). Исследование показало, что МРЛА с пиковым давлением на вдохе 15 см вод. ст. также эффективен, как и маневр с более высоким пиковым давлением. Не было обнаружено существенных различий в показателях боли в области плеча ни в одной из временных точек (6, 12, 24 ч). Высота остаточного пневмоперитонеума, по данным рентгенографии, также статистически не различалась между группами (3,4±0,7 мм против 3,2±0,6 мм, p=0,151).

Необходимо отметить, что описанный ранее прием с наполнением брюшной полости физиологическим раствором в конце операции до уровня его «вытекания» через открытые клапаны троакары, рассматривается рядом авторов не только как метод борьбы с CO_2-ассоциированным ацидозом, но и как метод активного выведения газа. Ведь в этом случае остаточный газ «вытесняется» жидкостью, наполняющей брюшную полость. Таким образом, данный метод снижает послеоперационный болевой синдром в плече, действуя на два потенциальных звена патогенеза.

Активная аспирация CO_2

Еще одним путем борьбы с остаточным газом после лапароскопии является его активное выведение путем аспирации. Так, Leelasuwattanakul N. et al. изучили влияние активной аспирации CO_2 на выраженность боли в области плеча у 74 пациенток после диагностической лапароскопии и хромогидротубации [33]. Женщины были разделены на 2 группы: в контрольной группе выполнялась стандартная эвакуация газа; в исследуемой группе через дополнительный порт вводилась аспирационная канюля в поддиафрагмальное пространство под прямой визуализацией. После чего выполнялась аспирация до тех пор, пока париетальная брюшина не приблизится к поверхности печени. В послеоперационном периоде болевой синдром оценивался с использованием ЦАШ через 6, 12 и 24 ч. В результате была выявлена статистически значимая разница (p<0,05) в интенсивности боли между исследуемой группой и контрольной во всех временных точках. Потребность в анальгетиках была закономерно выше в контрольной группе.

Активная аспирация газа по модифицированной методике Chaichian S. et al. у 12 пациенток, перенесших лапароскопические вмешательства на органах малого таза, также показала высокую эффективность [34]. Интенсивная боль в области плеча, соответствующая более чем 2 баллам по ЦАШ, была выявлена у 1 пациентки (8%) через 4 и 12 ч. Среднее значение болевого синдрома характеризовалось 0,8±1,7, 0,8±1,5 и 0,3±0,8 балла через 4, 12 и 24 ч соответственно. Через 48 ч после операции ни одна из пациенток не предъявляла жалобы на боль в области плеча.

Использование дренажей

Одним из вариантов удаления задержавшегося в брюшной полости газа является использование дренажей, которые могут быть как пассивными, так и активными [17]. Так, Haghgoo A. et al. опубликовали данные своего исследования, включавшего 92 пациентки, которым выполнялись гинекологические лапароскопические вмешательства [35]. Пациентки были разделены на 2 группы: в первой на завершающем этапе операции в брюшной полости размещался пассивный дренаж Hemovac, во второй дренирование не проводилось. Исследуемые группы сравнивались по выраженности послеоперационной боли в области плеча по шкале ВАШ через 12, 24 и 48 ч после операции. Боль в области плеча была статистически значимо ниже в группе с использованием дренажной системы ($p<0,001$) через 12 и 24 ч после операции. Похожие результаты в отношении эффективности использования дренажа с целью профилактики послеоперационного болевого синдрома в области плеча были опубликованы Hosseinzadeh F. et al. в 2020 г. [36]. Важно отметить, что авторы данного исследования оценили дополнительно боль в области послеоперационных ран, что является целесообразным, так как присутствие дренажа может усиливать жалобы на боль в месте его выведения. Однако статистически значимых различий между группами в болевом синдроме в области послеоперационных ран обнаружено не было ($p=0,841$). Противоположный результат был получен в исследовании Asgari et al. с участием 120 пациенток, которым проводилась диагностическая лапароскопия или лапароскопическая цистэктомия [37]. Пациенткам группы воздействия выполнялось пассивное дренирование брюшной полости в течение 12 ч после операции. Через 12 ч после операции средний балл по шкале ЦАШ в группе дренирования составил 6,01±1,96 против 5,43±1,7 в группе контроля, через 24 ч – 3,86±1,57 против 3,51±1,27 ($p=0,6$). Авторы не отмечали различий в послеоперационных осложнениях и длительности госпитализации между группами.

Теория нейропраксии

Прямое растяжение диафрагмы и диафрагмального нерва во время операции может привести к отраженному болевому синдрому [7]. С целью элиминации данного фактора проводились исследования, изучавшие влияние снижения давления карбоксиперитонеума на болевой синдром в области плеча и верхней части живота.

Снижение давления пневмоперитонеума

Влияние снижения уровня давления CO_2 на болевой синдром в области плеча и живота, по данным исследований, неоднозначно. Так, Radosa J.C. et al. было опубликовано рандомизированное исследование, включавшее 178 пациенток, которым выполнялась лапароскопическая гистерэктомия по доброкачественным показаниям с использованием карбоксиперитонеума, давлением 8 мм рт.ст. (I группа) и 15 мм рт. ст. (II группа) [38]. Через 3, 24 и 48 ч уровень болевого синдрома в области живота и плеча был статистически ниже в группе с более низким давлением. Боль определялась по цифровой рейтинговой шкале. Также авторы отметили большую частоту вегетативных реакций в виде тошноты и рвоты в группе повышенного давления: 20% против 7% ($P\leqslant0,01$) и 6% против 0% ($P\leqslant0,01$) соответственно. Вызывает интерес исследование, опубликованное коллегами из Турции в 2014 г. [39]. Авторы оценивали влияние уровня карбоксиперитонеума в трех группах: 1-я – пониженного давления 8 мм рт. ст. (54 пациентки), 2-я – стандартного давления 12 мм рт. ст. (45 женщин), 3-я –повышенного давления 15 мм рт. ст. (51 пациентка). Оперативные вмешательства: диагностическая лапароскопия, стерилизация, цистэктомия, тубэктомия. При сравнении интраоперационных показателей в группе пониженного давления продолжительность операции была дольше, чем в двух других. Данный показатель отличался статистически значимо. В отношении болевого синдрома, оцениваемого по ВАШ, через 6 ч разницы между группами отмечено не было. Через 12 ч в группе пониженного давления показатели ВАШ были статистически значимо ниже, чем в двух других группах. При этом через 24 ч уровень болевого синдрома в первых двух группах был одинаковым и значимо отличался от группы повышенного давления, в которой отмечены более высокие показатели. Hamer J. et al. в своем систематическом обзоре, опубликованном в 2021 г., подняли вопрос о целесообразности рутинного использования низкого давления при лапароскопических гинекологических операциях [40]. В результате анализа 5 рандомизированных клинических исследований авторы сделали вывод об отсутствии однозначных показаний для использования низкого давления при лапароскопии в гинекологии в связи минимальным снижением болевого синдрома при ухудшении визуализации операционного поля, а также в связи с недостаточными размерами выборок в произведенных исследованиях.

Орошение брюшины раствором анестетика

Еще одним путем снижения ноцицептивных импульсов с поверхности брюшины является внутрибрюшное введение раствора анестетика. Так, в

исследовании Saccardi C. et al. сравнивался эффект от инстилляции в брюшную полость 0,25% раствора ропивакаина, дополненной преинцизионной инфильтрацией троакарных ран по 2 мл раствора на каждую рану, у 95 пациенток [11]. Введение 34 мл раствора в области поддиафрагмального пространства, операционного поля, а также по всей поверхности брюшины производилось в 2 этапа: в начале операции и в конце. В контрольной группе (92 пациентки) вместо раствора анестетика вводили физиологический раствор. Пациентки исследуемой и контрольной групп были разделены на 2 подгруппы в соответствии с объемом вмешательства: в первой подгруппе операции выполнялись на придатках, во второй – на матке. В послеоперационном периоде болевой синдром в области плеча встречался реже в группе с анестетиком: у 10,6% пациенток против 28,3% и у 17,8% против 56,3% в подгруппах операций на придатках и на матке соответственно. Также авторы отметили, что мобилизация пациенток в отделении производилась в более короткие сроки у пациенток испытуемой группы. В то же время в работе Cunningham T.K. et al., где исследовалась эффективность применения 40 мл 0,25% раствора левобупивакаина для орошения брюшины, были получены другие результаты [41]. В испытуемой группе (50 человек) раствором анестетика орошали брюшину малого таза, в группе контроля (50 пациенток) вместо анестетика использовали 40 мл 0,9% физиологического раствора. В послеоперационном периоде снижение болевого синдрома в области плеча было выявлено в испытуемой группе через 3 ч после операции, но данная разница нивелировалась к 8-му часу послеоперационного периода. В данном исследовании орошение выполнялось только в зоне оперативного вмешательства и в конце операции. При этом в опубликованном в 2010 г. метаанализе на основании 6 рандомизированных клинических исследований авторы пришли к выводу, что орошение брюшины раствором анестетика в начале операции приводит к более значимому снижению болевого синдрома по ВАШ в сравнении с орошением по завершении вмешательства [42].

Несмотря на длительный период изучения эффективности данного подхода к снижению болевого синдрома, результаты опубликованных работ противоречивы и разнятся в зависимости от хирургической патологии, области орошения брюшины, количества и вида применяемого анестетика, этапа произведения инстилляции: до наложения пневмоперитонеума/сразу после/в конце операции [17, 42]. Так, авторы систематического обзора базы Кокрейн, посвященного методам профилактики боли в области плеча, пришли к выводу, что применение локальных анестетиков в брюшной полости после лапароскопических гинекологических операций является эффективным, за исключением субдиафрагмального орошения [17]. Однако работы, свидетельствующие в пользу последнего, обладают в большинстве случаев слабой силой доказательности. Выраженная гетерогенность исследований затрудняет процесс анализа результатов и формулирования однозначных выводов в отношении методики.

Заключение

Изучение послеоперационного болевого синдрома в области плеча и верхней части живота, ассоциированного с лапароскопией, продолжается более 40 лет. Предложены патогенетически обоснованные теории его развития, а также пути профилактики этого осложнения. Однако на сегодняшний день вопрос идеального способа остается открытым, а имеющиеся данные исследований нередко противоречат друг другу. В отечественной литературе данная проблема освещена недостаточно, что указывает на необходимость исследования эпидемиологии данного болевого синдрома, а также поиска эффективного и безопасного метода борьбы с ним.

Литература/References

1. *Altman A.D., Helpman L., McGee J.,Samouëlian V., Auclair M.-H., Brar H.* et al. Enhanced recovery after surgery: Implementing a new standard of surgical care. 2019; 191(17): E469-75. https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.180635.
2. *Торубаров С.Ф., Духин А.О., Чмыр Е.Н.* Fast track в гинекологии: реалии сегодняшнего дня. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 60-5. [Torubarov S.F., Dukhin A.O., Chmur E.N. Fast track in gynecology: today's realities. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 60-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.60-65.
3. *Mouton W.G., Bessell J.R., Otten K.T., Maddern G.J.* Pain after laparoscopy. Surg. Endosc. 1999; 13: 445-8. https://dx.doi.org/10.1007/s004649901011.
4. *Cason C.L., Seidel S.L., Bushmiaer M.* Recovery from laparoscopic cholecystectomy procedures. AORN J. 1996; 63(6): 1099-103, 1106-8, 1111-2 passim. https://dx.doi.org/10.1016/s0001-2092(06)63296-1.
5. *Phelps P., Cakmakkaya O.S., Apfel C.C., Radke O.C.* A simple clinical maneuver to reduce laparoscopy-induced shoulder pain: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2008; 111(5): 1155-60. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31816e34b4.
6. *Фейдоров И.Ю., Нигматов М.М., Аскерханов Р.Г.* Болевой синдром после традиционной лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из единого трансумбиликального доступа. Эндоскопическая хирургия. 2016; 22(6): 41 4. [Feydorov I.Yu., Nigmatov M.M., Askerkhanov R.G. Pain syndrome after conventional laparoscopic cholecystectomy and single incision laparoscopic cholecystectomy. Endoscopic Surgery. 2016; 22(6): 41 4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/endoskop201622641-44.
7. *Sao C.-H., Chan-Tiopianco M., Chung K.-C., Chen Y.-J., Horng H.-C., Lee W.-L.* et al. Pain after laparoscopic surgery: focus on shoulder-tip pain after gynecological laparoscopic surgery. J. Chin. Med. Assoc. 2019; 82(11): 819-826. https://dx.doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000190.
8. *Adlan A.S.A., Azhary J.M.K., Tarmidzi H.Z.M., Kamarudin M., Lim R.C.S., Ng D.S.W.* Post Laparoscopy Pain Reduction Project I (POLYPREP I): intraperitoneal normal saline instillation - a randomised controlled trial. BMC Womens Health. 2022; 12;22(1):116. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01696-z.
9. *Chang S.H., Lee H.W., Kim H.K., Kim S.H., Kim D.K.* An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. Anesth. Analg. 2009; 109(4):1284-6. https://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b4874d.
10. *Riedel H.H., Semm K.* The post-laparoscopic pain syndrome (author's syndrome). Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 1980; 40(7): 635-43. https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1037224.
11. *Saccardi C., Gizzo S., Vitagliano A., Noventa M., Micaglio M., Parotto M.* et al. Peri-incisional and intraperitoneal ropivacaine administration: a new effective tool in pain control after laparoscopic surgery in gynecology: a randomized controlled clinical trial. Surg. Endosc. 2016; 30(12): 5310-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-4881-2.

12. *Tsai H.W., Chen Y.-J., Ho C.-M., Hseu S.-S., Chao K.-C., Tsai S.-K.* et al. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain. Arch. Surg. 2011; 146(12): 1360-6. https://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2011.597.
13. *Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В.* Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019; 4: 9-33. [Ovechkin A.M, Bayalieva A.Zh., Ezhevskaya A.A., Eremenko A.A., Zabolotskij D.V., Zabolotskikh I.B., Karelov A.E., Koryachkin V.A., Spasova A.P., Khoronenko V.E., Uvarov D.N., Ulrich G.E., Shadrin R.V. Postoperative analgesia. Guidelines. Annals of Critical Care. 2019; (4): 9-33. (in Russian)].
14. *Овечкин А.М.* Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9(2): 29-39. [Ovechkin A.M. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2015; 9(2): 29-39. (in Russian)].
15. *Tsai H.W., Wang P.H., Yen M.S., Chao K.C., Hsu T.F., Chen Y.J.* Prevention of postlaparoscopic shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2013; 121(3): 526-31. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318283fcca.
16. *Fernández-López I., Peña-Otero D., Ángeles Atín-Arratibel M., Eguillor-Mutiloa M.* Influence of the phrenic nerve in shoulder pain: a systematic review. Int. J. Osteopathic Med. 2020; 36: 36-48. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijosm.2020.03.003.
17. *Kaloo P., Armstrong S., Kaloo C., Jordan V.* Interventions to reduce shoulder pain following gynaecological laparoscopic procedures. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 1(1): CD011101. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011101.pub2.
18. *Tserteli Z., Terry M.L., Bowers S.P., Spivak H., Archer S.B., Galloway K.D.* et al. Prospective randomized clinical trial comparing nitrous oxide and carbon dioxide pneumoperitoneums for laparoscopic surgery. J. Am. Coll. Surg. 2002; 195(2): 173-9; discussion 179-80. https://dx.doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01194-8.
19. *Aitola P., Airo I., Kaukinen S., Ylitalo P.* Comparison of N2O and CO2 pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy with special reference to postoperative pain. Surg. Laparosc. Endosc. 1998; 8(2): 140-4.
20. *Wittgen C.M., Andrus C.H., Fitzgerald S.D., Baudendistel L.J., Dahms T.E., Kaminski D.L.* Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. Arch. Surg. 1991; 126(8): 997-1000; discussion 1000-1. https://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1991.01410320083011.
21. *El-Kady A.A., Abd-El-Razek M.* Intraperitoneal explosion during female sterilization by laparoscopic electrocouagulation. Int. J. Gynecol. Obstet. 1976; 14(6): 487-8. https://dx.doi.org/10.1002/j.1879-3479.1976.tb00090.x.
22. *Gunatilake D.E.* Case report: fatal intraperitoneal explosion during electrocoagulation via laparoscopy. Int. J. Gynecol. Obstet. 1978; 15(4): 353-7. https://dx.doi.org/10.1002/j.1879-3479.1977.tb00708.x.
23. *Cheng Y., Lu J., Xiong X., Wu S., Lin Y., Wu T.* et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (1): CD009569. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009569.pub2.
24. *Ryu K.-H., Lee S.H., Cho E.-A., Kim J.-A, Lim G.-E., Song T.* Comparison of impacts of intraperitoneal saline instillation with and without pulmonary recruitment maneuver on post-laparoscopic shoulder pain prevention: a randomized controlled trial. Surg. Endosc. 2018; 33(3): 870-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6354-2.
25. *Trout S.W., Kemmann E.* Vulvar edema as a complication of laparoscopic surgery. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 1996; 4(1): 81-3. https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(96)80115-0.
26. *Perry C.P., Tombrello R.* Effect of fluid instillation on postlaparoscopy pain. J. Reprod. Med. 1993; 38(10): 768-70.
27. *Царенко С.В.* Практический курс ИВЛ. 2007. 160с. [Tsarenko S.V. Practical course of artificial lung ventilation. 2007. 160p. (In Russian)]
28. *Garteiz-Martínez D., Rodríguez-Ayala E., Weber-Sánchez A., Bravo-Torreblanca C., Carbó-Romano R.* Pulmonary recruitment can reduce residual pneumoperitoneum and shoulder pain in conventional laparoscopic procedures: results of a randomized controlled trial. Surg. Endosc. 2021; 35(8): 4143-52. https://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-07881-1.
29. *Hess D.R.* Recruitment maneuvers and PEEP titration. Respir. Care. 2015; 60(11): 1688-704. https://dx.doi.org/10.4187/respcare.04409.
30. *Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А.* Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Анестезиология и реаниматология. 2020; 2: 5-39. [Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., Vlasenko A.V., Eremenko A.A., Zabolotskikh I.B., Zilber A.P., Kirov M.Yu., Lebedinsky K.M., Leiderman I.N., Mazurok V.A., Nikolaenko E.M., Protsenko D.N., Solodov A.A. Diagnostics and intensive therapy ofAcute Respiratory Distress Syndrome. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2020; (2): 5-39. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215.
31. *Lee J., Park C., Kim J., Ki Y., Cha S.H., Kim J.Y.* Effect of low-pressure pulmonary recruitment maneuver on postlaparoscopic shoulder pain: randomized controlled trial. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(1): 173-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.03.020.
32. *Yilmaz G., Kiyak H., Akca A., Salihoglu Z.* Low-pressure pulmonary recruitment maneuver: equal to or worse than moderate-pressure pulmonary recruitment maneuver in preventing postlaparoscopic shoulder pain? A randomized controlled trial of 72 patients. Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne. 2020; 15(3): 519-25. https://dx.doi.org/10.5114/wiitm.2019.89831.
33. *Leelasuwattanakul N., Bunyavehchevin S., Sriprachittichai P.* Active gas aspiration versus simple gas evacuation to reduce shoulder pain after diagnostic laparoscopy: a randomized controlled trial. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42(2): 190-4. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12868.
34. *Chaichian S., Moazzami B., Haghgoo A., Sheibani K.* A new approach to an old concept for reducing shoulder pain caused by gynecological laparoscopy. J. Reprod. Infertil. 2018; 19(1): 56-60.
35. *Haghgoo A., Chaichian S., Ghahremani M., Nooriardebili S., Akbaian A., Moazzami B.* The use of peritoneal suction drainage to reduce shoulder pain caused by gynecological laparoscopy. Arch. Iran. Med. 2016; 19(3): 173-8.
36. *Hosseinzadeh F., Nasiri E., Behroozi T.* Investigating the effects of drainage by hemovac drain on shoulder pain after female laparoscopic surgery and comparison with deep breathing technique: a randomized clinical trial study. Surg. Endosc. 2020; 34(12): 5439-46. https://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-07339-z.
37. *Asgari Z., Hosseini R., Rastad H., Hosseini L.* Does peritoneal suction drainage reduce pain after gynecologic laparoscopy? Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2018; 28(2): 73-6. https://dx.doi.org/10.1097/SLE.0000000000000490.
38. *Radosa J.C., Radosa M.P., Schweitzer P.A., Radosa C.G., Stotz L., Hamza A.* et al. Impact of different intraoperative CO2 pressure levels (8 and 15 mmHg) during laparoscopic hysterectomy performed due to benign uterine pathologies on postoperative pain and arterial pCO2: a prospective randomised controlled clinical trial. BJOG. 2019; 126(10): 1276-85. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15826.
39. *Topçu H.O., Cavcaytar S., Kokanalı K., Guzel A.I., Islimye M., Doganay M.A.* A prospective randomized trial of postoperative pain following different insufflation pressures during gyneco- logic laparoscopy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 182: 81-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.003.
40. *Hamer J., Jones E., Chan A., Tahmasebi F.* Can we routinely employ the use of low-pressure gynaecological laparoscopy? A systematic review. Cureus. 2021; 13(5): e15348. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.15348.

41. *Cunningham T.K., Draper H., Bexhell H., Allgar V., Allen J., Mikl D.* et al. A double-blinded randomised controlled study to investigate the effect of intraperitoneal levobupivacaine on post laparoscopic pain. Facts Views Vis. Obgyn. 2020; 12(3): 155-61.
42. *Coughlin S.M., Karanicolas P.J., Emmerton-Coughlin H.M., Kanbur B., Kanbur S., Colquhoun P.H.* Better late than never? Impact of local analgesia timing on postoperative pain in laparoscopic surgery: a systematic review and metaanalysis. Surg. Endosc. 2010; 24(12): 3167-76. https://dx.doi.org/10.1007/s00464-010-1111-1.

Поступила 13.06.2023
Принята в печать 20.06.2023
Received 13.06.2023
Accepted 20.06.2023

Сведения об авторах:
Шаповалова Екатерина Андреевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 154, https://orcid.org/0000-0002-4574-2492
Басос Александр Сергеевич, к.м.н., руководитель направления оперативной гинекологии, врач акушер-гинеколог 1-й категории гинекологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 154, https://orcid.org/0000-0001-5020-9759
Шкарупа Ирина Анатольевна, заместитель директора по медицинской части (гинекология), врач акушер-гинеколог высшей категории гинекологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 154.
Глущенко Жанна Васильевна, врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая гинекологическим отделением КВМТ им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия Санкт-Петербург, Россия, Набережная реки Фонтанки, д. 154, https://orcid.org/0000-0001-9698-2253
Терёшин Сергей Михайлович, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 154, https://orcid.org/0009-0004-4273-6259
Бабина Ульяна Федоровна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А, https://orcid.org/0009-0009-6811-3128
Савина Анна Алексеевна, ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, https://orcid.org/0000-0002-3878-8492
Шифяева Анна Вячеславовна, ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, https://orcid.org/0009-0005-6857-0549
Автор, ответственный за переписку: Екатерина Андреевна Шаповалова, katerina_andmed@mail.ru

Authors' information:
Ekaterina A. Shapovalova, PhD, obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University Hospital, 199034, Russia, Saint Petersburg, Fontanka Embankment, 154, https://orcid.org/0000-0002-4574-2492
Alexander S. Basos, PhD, obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University Hospital, 199034, Russia, Saint Petersburg, Fontanka Embankment, 154, https://orcid.org/0000-0001-5020-9759
Irina A. Shkarupa, Deputy Director for Medical Affairs (Gynecology), obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University Hospital, 199034, Russia, Saint Petersburg, Fontanka Embankment, 154.
Zhanna V. Glushchenko, Head of the Department of Gynecology, obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University Hospital, 199034, Russia, Saint Petersburg, Fontanka Embankment, 154, https://orcid.org/0000-0001-9698-2253
Sergey M. Tereshin, obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University Hospital, 199034, Russia, Saint Petersburg, Fontanka Embankment, 154, https://orcid.org/0009-0004-4273-6259
Ulyana F. Babina, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care, 192242, Russia, Saint Petersburg, Budapest str., 3, lit. A, https://orcid.org/0009-0009-6811-3128
Anna A. Savina, Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State University, 199034, Russia, Saint Petersburg, University Embankment, 7-9, https://orcid.org/0000-0002-3878-8492
Anna V. Shiryaeva, Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, 197022, Russia, Saint Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, https://orcid.org/0009-0005-6857-0549
Corresponding author: Ekaterina A. Shapovalova, katerina_andmed@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.Н. СУЛИМА[1], В.В. БУЛЮК[1], О.А. МИТРОФАНОВА[2]

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

[1]Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
[2]ГБУЗ «Симферопольский клинический родильный дом № 1», Симферополь, Россия

Обзор литературы посвящен проблеме постменопаузального остеопороза – системного метаболического заболевания скелета, характеризующегося уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, часто возникающего у женщин в постменопаузе. Снижение костной массы и перестройка ее структуры приводят к повышению ломкости костей. В результате формируется механическая несостоятельность кости, что клинически проявляется переломами.
Поиск литературы проводили в поисковых базах Web of Science, РИНЦ (eLibrary), Scopus, PubMed/MEDLINE по ключевым словам: «менопауза», «остеопороз», «гипоэстрогенемия», «Т-индекс», «гормональная терапия», «menopause», «osteoporosis», «hypoestrogenemia», «T-index», «hormonal therapy». Отбирали статьи за период 2001–2022 гг. Для исключения пропуска подходящих статей методологический фильтр не применялся. В исследование были включены полнотекстовые источники и литературные обзоры по изучаемой тематике. Из обзора были исключены статьи, не имеющие прямого отношения к тематике постменопаузального остеопороза. Чтобы избежать включения в литературный обзор дублирующихся публикаций, в случае обнаружения двух исследований одних и тех же авторов был изучен период исследования каждого автора, и, если даты совпадали, выбирали самую последнюю по дате публикацию. В статье рассмотрены патогенетические механизмы возникновения остеопороза во время менопаузы. Ключевую роль в этом играет снижение уровня эстрогена в организме женщины, которое, в свою очередь, приводит более к резорбции кости, чем к ее образованию. Нами описаны факторы риска развития остеопороза: возраст, пол, этническая предрасположенность. Представлены клиническая картина данного заболевания, методы диагностики. Рассмотрены вопросы возможности применения гормональной терапии при менопаузальном остеопорозе, а также другие медикаментозные методы его коррекции.
***Заключение:** Большое значение для эффективной терапии менопаузального остеопороза имеют его своевременная диагностика и раннее начало менопаузальной гормональной терапии. Пациенткам старше 60 лет и с длительностью менопаузы более 10 лет следует рассматривать альтернативные методы ее коррекции ввиду позднего начала и неэффективности менопаузальной гормональной терапии.*

***Ключевые слова:** менопауза, остеопороз, гипоэстрогенемия, Т-индекс, гормональная терапия.*

Вклад авторов: Сулима А.Н. – формирование обзора, анализ литературных данных, редактирование; Булюк В.В. – сбор литературных источников, написание статьи; Митрофанова О.А. – редактирование обзорной статьи.
Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Сулима А.Н., Булюк В.В., Митрофанова О.А. Постменопаузальный остеопороз. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 52-59
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.103

©A group of authors, 2023

A.N. SULIMA[1], V.V. BULYUK[1], O.A. MITROFANOVA[2]

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

[1]Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky
V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
[2]Simferopol Clinical Maternity Hospital No.1, Simferopol, Russia

The literature review is devoted to the problem of postmenopausal osteoporosis – a systemic, metabolic disease of skeleton characterized by low bone mass and damaged bone microarchitectonics, that often occur in postmenopausal women. Decline in bone mass and changes in its structure lead to increased bone fragility. As a result, mechanical failure of bones begins, which is clinically manifested by fractures. The literature search was conducted using key words "menopause", "osteoporosis", «hypoestrogenemia», «T-index», «hormonal therapy» in databases Web of Science, (eLibrary), Scopus, PubMed/MEDLINE. The articles published in 2001–2022 that were devoted to the problem of postmenopausal osteoporosis and its impact on the quality of life of menopausal patients were selected. To prevent missing relevant articles, methodological filters were not used. The study included full-text sources and

literature reviews of the topic under study. The articles that were not directly related to the topic of postmenopausal osteoporosis were excluded from the review. To avoid inclusion of duplicate publications in the literature review in cases when two studies by the same authors were identified, the period of study by each author was examined and when the dates of studies coincided, the most recent publication was selected. The article discusses the pathogenetic mechanisms of osteoporosis during menopause. Low estrogen levels in women play a key role, and in turn lead to greater bone resorption than bone formation. Risk factors for the development of osteoporosis – age, sex, ethnic predisposition – were described. The clinical picture of the disease and diagnostic methods are presented in the study. The issues of possibilities of using hormonal therapy for menopausal osteoporosis, as well as other medication-assisted treatment was described.

Conclusion: *Timely diagnosis and early start of menopausal hormone therapy are important for effective therapy of menopausal osteoporosis. Alternative methods of treatment should be considered for the patients over 60 years, who have symptoms of menopause for more than 10 years due to late start and ineffectiveness of menopausal hormone therapy.*

Keywords: *menopause, osteoporosis, hypoestrogenemia, T-index, hormonal therapy.*

Authors' contributions: Sulima A.N. – article review format, analysis of literature data, editing; Bulyuk V.V. – collection of literature sources, article writing; Mitrofanova O.A. – editing of article review.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest regarding publication of this article.
Funding: The authors declare that the research was done without any funding.

For citation: Sulima A.N., Bulyuk V.V., Mitrofanova O.A. Postmenopausal osteoporosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 52-59 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.103

Всемирная организация здравоохранения определяет естественную менопаузу как аменорею длительностью не менее 12 месяцев, не связанную с физиологическими или патологическими причинами. У большинства женщин менопауза наступает в возрасте от 45 до 55 лет как естественный этап биологического старения. Статистические данные показывают, что средний возраст естественной менопаузы составляет 51 год в промышленно развитых странах, по сравнению с 48 годами в бедных и неиндустриальных странах. Невозможно предсказать, когда у отдельной женщины наступит менопауза, однако существует связь между возрастом наступления менопаузы и определенными демографическими, медицинскими и генетическими факторами. Доля менопаузальных женщин ежегодно растет из-за быстрого увеличения стареющего населения. Поэтому здоровье женщин в период менопаузы становится глобальной проблемой во всем мире [1].

Менопауза является естественным физиологическим явлением, возникающим в результате первичной недостаточности яичников, вторичной по отношению к апоптозу или запрограммированной гибели клеток. С возрастом функция яичников снижается. Начало менопаузы характеризуется снижением выработки эстрадиола, а также повышением уровня фолликулостимулирующего гормона. Период менопаузального перехода и 12 месяцев после последней самостоятельной менструации называется перименопаузой; период после наступления менопаузы – постменопаузой [2].

В зависимости от возраста женщины, при котором проявляются симптомы менопаузы, можно выделить несколько типов.

1. Преждевременная менопауза – возникновение данного состояния до 40 лет.

2. Ранняя менопауза – развитие менопаузы в возрасте 40–44 лет.

3. Своевременная менопауза – наступление менопаузы в возрасте 45–55 лет.

4. Поздняя менопауза – менопауза, которая возникает у женщин после 65 лет.

Существуют разные типы менопаузы, определяемые причинами ее возникновения.

1. Естественная менопауза – менопауза, вызванная физиологическим старением организма у женщин.

2. Хирургическая менопауза – менопауза, которая возникает после удаления яичников у женщин, не связанная с возрастом.

3. Синдром постгистерэктомии – состояние, которое развивается у 30–70% женщин после удаления матки при сохранении яичников [3].

Во время переходного периода менопаузы женщины начинают испытывать ряд неприятных симптомов: чувство жара, приливы, ночное потоотделение, дискомфорт и сухость во влагалище, диспареунию, нарушение сна и перепады настроения. Остеопороз является наиболее распространенной патологией у женщин в постменопаузе, оказывающей значительное влияние на качество жизни. Поэтому в данном обзоре мы остановились именно на изучении постменопаузального остеопороза [4].

Постменопаузальный остеопороз – это системное заболевание, характеризующееся снижением плотности кости и нарушением ее микроструктуры, что приводит к повышенному риску переломов. Уровень эстрогена в организме снижается после менопаузы, что приводит к нарушению баланса между образованием и разрушением кости в пользу последнего. Прямое воздействие эстрогена на костные клетки является одной из причин этого процесса. Эстрогены способствуют дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток и созреванию остеобластов, что усиливает образование кости [5].

Кроме того, эстрогены подавляют образование новых остеокластов, вызывают гибель уже существующих, ограничивая разрушение кости. Недостаток эстрогенов в организме женщины приводит к снижению этих остеоанаболических и антиостеокласти-

ческих эффектов и, как следствие, к прогрессивному разрушению кости. Эстрогены влияют не только на остеоциты, поэтому постменопаузальный остеопороз является многофакторным заболеванием, затрагивающим весь женский организм [6].

Эпидемиология

Стареющее население растет быстрыми темпами, приводя к увеличению числа людей, страдающих остеопорозом. Проведенные исследования показали, что распространенность остеопороза возрастает с 1/3 среди людей в возрасте от 50 до 60 лет до более чем 50% среди людей старше 80 лет [7].

Главной опасностью для здоровья при остеопорозе являются остеопоротические переломы, наиболее часто возникающие в области низкой плотности костной ткани, особенно в позвонках, бедренной кости, запястье, а иногда и в плечевой кости или ребрах. Первым симптомом остеопороза являются переломы нижнего конца лучевой кости, которые начинают проявляться уже с 50 лет. За ними следуют переломы позвонков в возрасте от 60 до 75 лет и переломы бедра, возникающие после 70 лет. Остеопоротические переломы приводят к потере подвижности и самостоятельности, снижению качества жизни и развитию серьезных осложнений, таких как пневмония или тромбоэмболическая болезнь, оказывая значительное социальное и экономическое влияние на здоровье населения. Например, в течение первого года после перелома шейки бедра умирают 20–30% пациентов [7].

Распространенность остеопороза и связанных с ним переломов выше у женщин в постменопаузе, чем у пожилых мужчин, поскольку эстроген играет ключевую роль в поддержании здоровья костей. Согласно оценкам Национального фонда остеопороза (National Osteoporosis Foundation), число женщин, страдающих остеопорозом, составляет 9,1 млн, а с низкой костной массой – 26 млн. Эти цифры значительно превышают число мужчин, страдающих остеопорозом (2,8 млн) и имеющих низкую костную массу (14,4 млн). Риск переломов у женщин в постменопаузе намного выше, чем у мужчин. Риск перелома для 60-летней женщины составляет около 44%, почти вдвое превышая риск для мужчины того же возраста, который составляет 25% [8].

Влияние на распространенность остеопороза и остеопоротических переломов оказывает также расовая и этническая принадлежность. Наибольшая подверженность остеопорозу наблюдается у представителей европеоидной (73%) и монголоидной (23%) расы, наименьшая – для негроидной расы (4%). Распространенность остеопороза увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин; однако у мужчин она увеличивается более плавно, а у женщин – и значительно быстрее после 50 лет [8].

Патогенез

Достижение пиковой костной массы является важным для поддержания здоровья костей и играет значимую роль в профилактике остеопороза и последующих переломов. Увеличение пиковой костной массы на 10% может уменьшить вероятность переломов шейки бедра на 30%. Прирост костной массы наблюдается с детства и до взрослого возраста, а пиковая костная масса достигается примерно в середине 20-летнего возраста для позвоночника и бедер, в то время как для других костей, например, лучевой, пик достигается в 40 лет. Впоследствии костная масса обычно снижается и к 70 годам составляет 60–70% от исходной. Основным фактором, определяющим пиковую костную массу, являются генетические факторы. Обнаружено несколько генетических вариантов, связанных с костной массой, включая LRP5, OPG, SOST, рецептор эстрогена 1 и RANK. Гормональный статус, особенно уровень эстрогена, также регулирует прирост костной массы. Другие факторы, такие как питание, курение и физические упражнения, могут влиять на процесс накопления пиковой костной массы [9].

Постоянное ремоделирование играет решающую роль в поддержании плотности здоровой кости. Приблизительно 10% кости обновляется каждый год благодаря этому процессу. Остеокласты и остеобласты, составляющие костную многоклеточную единицу, тесно взаимодействуют, регулируя баланс между резорбцией и формированием кости. Нормальный процесс ремоделирования кости включает 5 фаз: фазу покоя, фазу активации, фазу резорбции, фазу реверсии и фазу формирования. Сначала остеокласты рекрутируются на поверхность кости, создавая кислую среду для растворения минерального содержимого кости. Затем остеокласты подвергаются апоптозу, и остеобласты замещают их, откладывая коллаген, который впоследствии минерализуется, образуя новую кость. Регуляция этого процесса осуществляется с помощью нескольких гормонов, включая паратиреоидный гормон, кальцитонин, $1,25(OH)_2$-витамин D_3 и эстроген [10].

Эстроген оказывает воздействие на костную ткань через несколько механизмов. Основные из них включают:

1) снижение чувствительности костной массы к паратиреоидному гормону, что приводит к уменьшению резорбции кости;

2) увеличение выработки кальцитонина, который ингибирует резорбцию кости;

3) ускорение резорбции кальция в кишечнике;

4) снижение экскреции кальция почками;

5) прямое воздействие эстрогена на костную ткань через рецепторы этого гормона.

В период менопаузы нормальный цикл обновления костной ткани нарушается из-за дефицита эстрогена. Это связано с наличием его рецепторов в клетках-предшественниках остеокластов и многоядерных остеокластах. В результате возникают увеличение резорбционной активности остеокластов и снижение активности остеобластов. Это приводит к чистой потере костной массы, так как количество резорбированной кости превышает количество депонированной. Также наблюдается значительное увеличение общей резорбции кости, связанное с ослаблением ингибирующего эффекта эстрогена. Повышенная экспрессия цитокинов, таких как

интерлейкин-1, -6 и фактор некроза опухоли, или повышенная экспрессия макрофагального колониестимулирующего фактора и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) в остеобластах, может стимулировать остеокластогенез. Влияние эстрогена на костеобразование мало изучено, но оно может быть опосредовано субстанциями, чувствительными к эстрогеновым рецепторам, на промоторах генов, участвующих в биосинтезе костного матрикса, или цитокинами, необходимыми для его связывания.

У женщин различают 2 фазы потери костной массы. Первая фаза начинается в период менопаузы и преимущественно влияет на трабекулярную кость. Она связана с дефицитом эстрогена и приводит к непропорциональному увеличению резорбции кости по сравнению с ее формированием. Эта фаза может быть определена как потеря костной массы, связанная с менопаузой. Вторая фаза характеризуется стойкой, более медленной потерей как трабекулярной, так и кортикальной кости и в основном связана с уменьшением костеобразования. Эта возрастная потеря костной ткани наблюдается и у мужчин [11].

В период менопаузального перехода среднее снижение минеральной плотности костей (МПК) составляет около 10%. У половины женщин костная ткань теряется еще быстрее – на 10–20% в течение 5–6 лет после наступления менопаузы. Примерно у 25% женщин в постменопаузе можно обнаружить быструю потерю костной массы путем измерения ее маркеров и резорбции кости [11].

Факторы риска

К важным факторам риска остеопороза относятся нижеследующие.

1. *Возраст*. После достижения максимальной плотности и прочности кости костная масса начинает естественным образом уменьшаться с возрастом.

2. *Пол*. Представительницы женского пола, особенно старше 50 лет, имеют наибольший риск развития остеопороза. Более легкие и тонкие кости женщин и большая продолжительность жизни объясняют некоторые из причин, по которым они подвержены более высокому риску остеопороза.

3. *Расовая принадлежность*. Исследования показали, что женщины европеоидной расы более склонны к развитию остеопороза.

4. *Костная структура и масса тела*. Риск развития остеопороза повышается у женщин с дефицитом веса и низким индексом массы тела (ИМТ), что объясняется меньшим количеством костной ткани, по сравнению с женщинами с высоким ИМТ и более крупным телосложением. Аналогичная тенденция отмечается и у худощавых мужчин, имеющих тонкие кости. Такие мужчины в большей степени подвержены риску развития остеопороза, нежели представители более крупного телосложения и с высоким ИМТ.

5. *Семейный анамнез*. Как и при многих других заболеваниях, наследственность – один из наиболее существенных факторов риска развития остеопороза. При наличии в семейном анамнезе признаков остеопороза (например, перелом бедра после незначительного падения) риск его развития у такого пациента высокий.

6. *Наличие в анамнезе перелома/трещины кости*.

7. *Лекарственные препараты*. Использование ряда лекарственных препаратов, таких как глюкокортикостероиды (например, преднизолон), увеличивает риск развития остеопороза, особенно у пациенток в постменопаузе.

8. *Некоторые заболевания*, а именно онкологические заболевания и острые нарушения мозгового кровообращения, могут повышать риск развития остеопороза [12].

Клинические проявления

Остеопороз является патологическим состоянием костной ткани, характеризующимся снижением плотности и прочности костей скелета. Заболевание обычно протекает бессимптомно, и пациенты не осознают изменений, пока не происходит перелом. Переломы позвонков могут быть асимптомными или сопровождаться острыми болями в спине. Однако субклинические переломы являются предикторами будущих переломов [12].

Стоит отметить, что остеопороз не сопровождается клиническими проявлениями до момента перелома. Этот факт очень важен в клинической практике, поскольку многие пациенты, не имея жалоб, ошибочно считают, что у них остеопороза нет. С другой стороны, ряд пациентов, испытывая боль в бедрах или ступнях, могут предполагать наличие у них остеопороза, что маловероятно при отсутствии перелома [13, 14].

Диагностика

С целью диагностики постменопаузального остеопороза используется Т-индекс, измеряемый с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (абсорбциометрии), он общепризнанно является «золотым стандартом» прогнозирования риска перелома. Т-индекс сравнивает минеральную плотность костей пациента со средним значением здорового молодого человека. Значение Т-индекса от -2,5 SD и менее в поясничном отделе позвоночника, 33% радиуса предплечья, шейки бедра или бедра считается диагностическим критерием остеопороза. Тяжелым считается остеопороз при наличии Т-индекса -2,5 SD и одного патологического перелома [15].

Неполные переломы также являются диагностическим критерием остеопороза и определяются как переломы, возникшие при минимальной травме или обычной повседневной активности [15].

Для подтверждения диагноза и необходимости медикаментозной коррекции можно использовать шкалу оценки риска переломов (FRAX). Алгоритм FRAX позволяет рассчитать вероятность большого остеопоротического перелома в течение 10 лет для каждого пациента [15].

На основании представленной информации можно выделить основные диагностические критерии остеопороза:

1. Первый критерий включает в себя значение Т-индекса от -1,0 до -2,5 SD и наличие в анамнезе пациента переломов.

2. Второй критерий относится к остеопении, которая характеризуется вероятностью более 3% для перелома шейки бедра или более 20% для других крупных остеопоротических переломов в течение 10 лет, определяемых с использованием шкалы FRAX.

3. Третий критерий связан со значением Т-индекса менее -2,5 в любой области скелета.

4. Четвертый критерий предусматривает наличие в анамнезе пациента переломов, возникших вследствие минимальной травмы, независимо от значения Т-индекса [15].

Лечение постменопаузального остеопороза

Лечение постменопаузального остеопороза, согласно российским клиническим рекомендациям, включает следующие подходы.

1. *Нефармакологическое лечение.*
   - Регулярные физические упражнения, включая упражнения на укрепление мышц и улучшение равновесия.
   - Правильное питание с достаточным содержанием кальция и витамина D.
   - Отказ от курения и умеренное употребление алкоголя.
2. *Фармакологическое лечение.*
   - Препараты кальция и витамина D, которые помогают обеспечить достаточное поступление этих веществ в организм.
   - Бисфосфонаты, такие как алендронат, ризедронат или золедроновая кислота, которые замедляют разрушение костей и способствуют их укреплению.
   - Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, такие как ралоксифен, являются агонистами эстрогеновых рецепторов в костной ткани.
   - Моноклональные антитела, такие как деносумаб, блокируют действие клеток-остеокластов, ответственных за разрушение костной ткани.
   - Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая может быть рекомендована женщинам с остеопорозом и симптомами менопаузы [16].

Лечение должно быть персонифицированным в зависимости от степени тяжести постменопаузального остеопороза, наличия сопутствующих заболеваний и факторов риска, а также индивидуальных особенностей пациентки. Назначенная схема лечения должна проводиться под наблюдением врача с регулярной оценкой эффективности и безопасности применяемых методов [16].

В исследованиях, проведенных Олбрайтом и Райфенштейном в 1940-х гг., было обнаружено, что эстрогены могут предотвращать развитие остеопороза. Впоследствии, в 1960-х гг., была установлена связь между менопаузой и остеопорозом, что привело к применению гормональной терапии с использованием эстрогенов для профилактики остеопении. Современные исследования подтверждают эффективность эстрогенов в профилактике остеопороза, а МГТ является первой линией терапии у женщин в менопаузе [17].

В метаанализе, включающем 57 исследований с участием около 10 000 женщин, было показано, что в группе пациенток, принимавших МГТ, отмечено значительное увеличение МПК в различных отделах скелета. После года лечения в группе МГТ среднее увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника отмечено на 5,4%, а на предплечье и шейке бедра – на 3,0 и 2,5% соответственно. Через 2 года лечения процентное изменение в пользу МГТ увеличилось примерно на 1,5% во всех областях, достигая 6,8, 4,5 и 4,1% в поясничном отделе позвоночника, предплечье и шейке бедра соответственно [17, 18].

В исследовании HOPE принимали участие 822 женщины в возрасте 40–65 лет, находящиеся в менопаузе не более 4 лет. Пациенты были рандомно распределены по группам и получали в течение 2 лет различные дозы конъюгированных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом или без него и плацебо. Все участницы дополнительно получали препарат кальция в дозе 600 мг/сут, включая группу плацебо. После 2 лет лечения у пациенток в группах с применением МГТ отмечалось значительное увеличение МПК позвонков и бедренной кости, по сравнению с исходным уровнем (P<0,001); разница составляла примерно 3–5% для МПК позвонков и 1–3% для общей МПК бедренной кости [19].

МГТ также оказалась эффективной и в профилактике остеопоротических переломов. Объединенный метаанализ рандомизированных исследований показал, что использование МГТ снижает частоту переломов позвонков на 27% (ОР=0,73; 95% ДИ 0,56–0,94; P=0,02). Положительный эффект от проводимой терапии был более выражен среди пациенток моложе 60 лет (ОР=0,67; 95% ДИ 0,46–0,98; P=0,03) [20].

В рандомизированном контролируемом исследовании Women's Health Initiative (WHI) приняли участие 16 608 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет с интактной маткой. Пациентки случайным образом распределялись в группу, получавшую МГТ (эстроген в дозе 0,625 мг/сут и медроксипрогестерона ацетат в дозе 2,5 мг/сут в 1 таблетке) (n=8506), и группу плацебо (n=8102). Отмечено увеличение общей минеральной плотности тазобедренного сустава на 3,7% после 3 лет приема комбинированной МГТ в сравнении с 0,14% в группе плацебо (P<0,001). Данное исследование явно продемонстрировало, что комбинированная МГТ увеличивает МПК и снижает риск остеопоротических переломов у здоровых женщин в постменопаузе [21].

В другое рандомизированное исследование с применением тиболона с целью профилактики остеопоротических переломов вошли 4538 женщин в возрасте от 60 до 85 лет с высоким риском переломов в постменопаузе, случайным образом разделенные на 2 группы – получавшие тиболон 1 раз в день в дозе 1,25 мг и плацебо. В течение 34 месяцев лечения, по сравнению с группой

плацебо, частота переломов позвонков в группе, получавшей тиболон, была ниже на 45% (RR=0,55; 95% ДИ 0,41–0,74; P<0,001), а частота переломов других локализаций – на 26% (RR=0,74; 95% ДИ 0,58–0,93; P=0,01) [22].

Следует отметить, что прекращение использования эстрогенов в менопаузе вызывает быструю потерю МПК, причем в течение первого года после отмены исчезает большая ее часть. Метаанализ, в котором приняли участие женщины в раннем постменопаузальном периоде, показал положительный эффект приема МГТ и увеличение МПК в среднем на 5–6%. Однако через 4 года после прекращения лечения отмечалось быстрое снижение МПК позвонков на 7%. Другой сходный метаанализ показал, что в течение 2 лет после отмены МГТ количество переломов шейки бедра увеличивалось на 50%, а через 5 лет – на 77%. Следовательно, пациенткам, прекратившим прием МГТ в менопаузе, необходимо подбирать и предлагать другие методы терапии с целью предотвращения развития постменопаузального остеопороза [23].

В настоящее время продолжаются дискуссии о целесообразности применения МГТ в менопаузе, поскольку она может быть связана с риском развития рака молочной железы, ишемической болезнью сердца, инсультами и тромбоэмболическими осложнениями. С целью оценки соотношения «риск-польза» используется гипотеза «окна возможностей», получившая широкое признание среди специалистов из разных стран [24].

На основании данных многих исследований, а также отечественных клинических рекомендаций, касающихся целесообразности и эффективности приема МГТ, выделены 2 группы женщин в постменопаузе с различным ответом на МГТ, который зависит от возраста или продолжительности самой менопаузы. В частности, когда прием МГТ начинают женщины в возрасте до 60 лет и/или в постменопаузе менее 10 лет, случаи ишемической болезни сердца и общая смертность снижаются, а общие преимущества приема перевешивают риски. Напротив, когда прием МГТ начинают женщины старше 60 лет и/или в постменопаузе более 10 лет, наблюдается отсутствие, а иногда даже отрицательный эффект от терапии. Эта гипотеза «окна возможностей», которая дополнительно подтверждается данными, опубликованными в исследовании DOPS, свидетельствует о том, что прием МГТ снижает сердечно-сосудистые заболевания у женщин, если прием начат сразу после наступления менопаузы. При назначении гормональной терапии для профилактики постменопаузального остеопороза следует помнить об этой временной гипотезе. Резорбция кости происходит быстрее всего в первые 3–4 года после наступления менопаузы, поэтому становится логичным начинать МГТ именно в этот период. Поскольку положительный эффект в ответ на терапию может быть самым высоким, замедление резорбции приводит к мгновенному заполнению пространства резорбции или ремоделированию костной ткани и увеличивает ее формирование, приводя к повышению МПК [24].

Североамериканское общество менопаузы считает, что до тех пор, пока используется самая низкая эффективная доза МГТ, продолжение терапии с целью лечения каждой пациентки является приемлемым, когда польза от облегчения симптомов менопаузы перевешивает потенциальные риски, а также для профилактики остеопоротических переломов или сохранения костной массы. У пациенток с уже установленным снижением костной массы альтернативные методы лечения неприемлемы [25].

Согласно китайским рекомендациям по менопаузе, гормональная терапия менопаузы рекомендуется для женщин моложе 60 лет, подверженных риску остеопоротических переломов. Однако для женщин старше 60 лет гормональная терапия менопаузы не рекомендуется, если ее целью является только предотвращение остеопоротических переломов. Для предотвращения остеопороза рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу гормональной терапии, при этом побочные эффекты при использовании трансдермальных препаратов меньше, чем при пероральном приеме. После прекращения гормональной терапии происходит возобновление потери костной массы. Людям, подверженным риску остеопоротических переломов, рекомендуется принимать другие защитные препараты. Для женщин старше 60 лет и/или больше 10 лет в постменопаузе с целью профилактики остеопороза эффективны также другие фармакологические средства, включая бисфосфонаты, отдельные модуляторы рецепторов эстрогена, рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон и деносумаб. Рекомендуется принимать кальций и витамин D в качестве основных пищевых добавок. Корректировка образа жизни, включающая регулярные физические упражнения, отказ от курения и употребления алкоголя, а также меры по профилактике травм и падений могут сыграть важную роль [24, 25].

У женщин в постменопаузе с высоким риском переломов рекомендуется начать лечение бисфосфонатами (алендронат, ригедронат, золедроновая кислота и ибандронат) для снижения риска переломов. Переоценка риска переломов должна проводиться через 3–5 лет. При использовании внутривенно золедроновой кислоты (5 мг) период переоценки можно сократить до 3 лет, так как контрольные исследования показывают остаточные эффекты после 3-летнего ее использования [26].

При применении бисфосфонатов следует учитывать необходимость проведения бисфосфонатного отдыха. Бисфосфонатный отдых определяется как временное прекращение применения бисфосфонатов на период до 5 лет. Длительность данного периода может быть увеличена в зависимости от МПК и клинических особенностей каждого отдельного пациента [26].

У женщин в постменопаузе с остеопорозом, подверженных высокому риску остеопоротических переломов, рекомендуется использовать деносумаб в качестве альтернативного начального лечения. Рекомендуемая дозировка составляет 60 мг подкожно каждые 6 месяцев. У женщин в постменопа-

узе с остеопорозом, получающих деносумаб, рекомендуется проводить переоценку риска перелома через 5–10 лет. Следует отметить, что женщины, подверженные высокому риску переломов, должны продолжать принимать деносумаб или рассмотреть другие методы лечения [27].

У женщин в постменопаузе с остеопорозом и очень высоким риском перелома, например, у женщин с тяжелыми или множественными переломами позвонков, рекомендуется лечение терипаратидом или абалопаратидом на протяжении 2 лет для уменьшения риска позвоночных трещин. После окончания курса лечения терипаратидом или абалопаратидом рекомендуется продолжать антирезорбтивную терапию для поддержания увеличения плотности кости [28].

Также рассматривается использование ромосозумаба у женщин в постменопаузе с остеопорозом и очень высоким риском перелома, таких, как женщины с тяжелым остеопорозом (т.е. с низким уровнем Т<-2,5 и переломами) или множественными переломами позвонков. Длительность терапии данным препаратом составляет 1 год. Рекомендуемая дозировка – 210 мг в месяц в виде подкожных инъекций в течение 12 месяцев. Следует отметить, что на данный момент недостаточно исследований о влиянии ромосозумаба на сердечно-сосудистую систему; поэтому не рекомендуется его применение при высоком риске, например, при наличии в анамнезе инфаркта миокарда или инсульта. После лечения ромосозумабом также рекомендуется продолжать антирезорбтивную терапию для поддержания роста МПК и снижения риска переломов [29].

У женщин в постменопаузе с низкой МПК и высоким риском переломов предполагается, что кальций и витамин D могут использоваться в качестве дополнительных методов лечения постменопаузального остеопороза [30].

Заключение

Будучи системным заболеванием скелета, остеопороз является важной проблемой общественного здравоохранения и финансов, связанной с повышенной смертностью и заболеваемостью. Женщины в постменопаузе подвержены первичному остеопорозу, поскольку его развитие тесно связано с эстрогенным дефицитом. В период менопаузального перехода прогрессивное снижение уровня эстрогенов способствует увеличению резорбции костной ткани и, как следствие, развитию остеопороза.

Основной угрозой для здоровья при остеопорозе являются остеопоротические переломы. Распространенность остеопороза и связанных с ним переломов выше у женщин в постменопаузе, чем у пожилых мужчин, и зависит от этнической принадлежности.

Поскольку низкий уровень эстрогенов является основной причиной постменопаузального остеопороза, МГТ считается первой линией терапии для его профилактики, эффективность которой доказана и описана в приведенных выше исследованиях. Тем не менее МГТ рекомендуется женщинам моложе 60 лет и/или менее чем через 10 лет после наступления менопаузы. Для пациенток старше 60 лет и/или с продолжительностью менопаузы более 10 лет назначение МГТ малоэффективно, и следует рассмотреть возможность применения других фармакологических групп лекарственных препаратов.

Литература/References

1. World Health Organization. Menopause. 17 October 2022.
2. *Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos. Int. 2019; 30: 3-44. https://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5.
3. *Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В.* и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(6): 392-426. [Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2017; 63(6): 392-426. (in Russian). https://dx.doi.org/10.14341/probl2017636392-426.
4. *Синяченко О.В., Климовицкий Ф.В., Морозюк Д.М., Ермолаева М.В., Ливенцова Е.В.* Клинико-патогенетические особенности сниженной костной массы у постменопаузальных женщин. Боль. Суставы. Позвоночник. 2020; 10(2): 101-5. [Syniachenko O.V., Klymovytsky F.V., Moroziuk D.M., Iermolaieva M.V., Liventsova K.V. Clinical and pathogenetic features of low bone mass in postmenopausal women. Pain. Joints. Spine. 2020; 10(2): 101-5. (in Russian). https://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.10.2.2020.206946.
5. *Das M., Cronin O., Keohane D.M., Cormac E.M., Nugent H., Nugent M.* et al. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(12): 2295-304. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez302.
6. *Damani J.J., De Souza M.J., VanEvery H.L., Strock N.C.A., Rogers C.J.* The role of prunes in modulating inflammatory pathways to improve bone health in postmenopausal women. Adv. Nutr. 2022; 13(5): 1476-92. https://dx.doi.org/10.1093/advances/nmab162.
7. *Li J.Y., Yu M., Tyagi A.M., Vaccaro C., Hsu E., Adams J.* et al. IL-17 Receptor signaling in osteoblasts/osteocytes mediates PTH-induced bone loss and enhances osteocytic RANKL production. J. Bone Miner. Res. 2019; 34(2): 349-60. https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3600.
8. *Pinedo-Villanueva R., Charokopou M., Toth E., Donnelly K., Cooper C., Prieto-Alhambra D.* et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. Arch. Osteoporos. 2019; 14: 12. https://dx.doi.org/10.1007/s11657-019-0569-2.
9. *Watson S.L., Weeks B.K., Weis L.J.* High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis:the LIFTMOR randomized controlled trial. J. Bone Miner. Res. 2018; 33: 211-20. Erratum in: J. Bone Miner. Res. 2019; 34: 572. https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3284.
10. *Rizzetto L., Fava F., Tuohy K.M., Selmi C.* Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: the role of sex. J. Autoimmun. 2018; 92:12-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.008.
11. *Tang M., Lu L., Yu X.* Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems. Front. Immunol. 2021; 11: 625034. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.625034.
12. *Thu W.P.P., Logan S.J.S., Cauley J.A., Kramer M.S., Yong E.L.* Ethnic differences in bone mineral density among midlife women in a multi-ethnic Southeast Asian cohort. Arch. Osteoporos. 2019; 14: 80. https://dx.doi.org/10.1007/s11657-019-0631-0.
13. *Дедов Д.В.* Остеопороз у пожилых пациентов: распространенность, патогенез, клиника, профилактика осложнений. Врач. 2021; 32(7):

82-5. [Dedov D. Osteoporosis in elderly patients: prevalence, pathogenesis, clinical presentations, prevention of complications. Vrach. 2021; 32(7): 82-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2021-07-14.

14. *Viswanathan M., Reddy S., Berkman N.* Screening to prevent osteoporotic fractures:updated evidence report and systematic review. US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018; 319(24): 2532-51. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.6537.

15. *Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A.* et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. Endocr. Pract. 2020; 26(Suppl. 1): 1-46. https://dx.doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL.

16. *Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М.* и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24(2): 4-47. [Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021; 24(2): 4-47. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/osteo12930.

17. *Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K.* US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis to prevent fractures. US Preventive Services Task Force. 2018; 319: 2521-31. https://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05226-w.

18. *Wells G., Tugwell P., Shea B.* Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr. Rev. 2002; 23(4): 529-39. https://dx.doi.org/10.1210/er.2001-5002.

19. *Lindsay R., Gallagher J.C., Kleerekoper M., Pickar J.H.* Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA. 2002; 287(20): 2668-76. https://dx.doi.org/10.1001/jama.287.20.2668.

20. *Torgerson D.J., Bell-Syer S.E.M.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001; 285(22): 2891-7. https://dx.doi.org/ 10.1001/jama.285.22.2891.

21. *Cauley J.A., Robbins J., Chen Z., Jackson R.D., LaCroix A.Z., LeBoff M.* et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003; 290(13): 1729-38. https://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1729.

22. *Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D., Kenemans P., Stathopoulos V., Verweij P.* et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 2008; 359(7): 697-708. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800743.

23. *Wasnich R.D., Bagger Y.Z., Hosking D.J.* Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. Menopause. 2004; 11(6, Pt1): 622-30. https://dx.doi.org/10.1097/01.gme.0000123641.76105.b5.

24. *Tremollieres F.* Assessment and hormonal management of osteoporosis. Climacteric. 2019; 22: 122-6. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2018.1555582.

25. *Волоцкая Н.Н., Сулима А.Н., Румянцева З.С.* Менопауза: современные стандарты диагностики и коррекции нарушений. Врач. 2021; 32(3): 66-72. [Volotskaya N.I., Sulima A.N., Rumyantseva Z.S. Menopause: modern standards of diagnosis and correction of disorders. Vrach. 2021 ;32(3): 66-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2021-03-12.

26. *Юреневa С.В., Якушевская О.В.* Оптимизация антирезорбтивной терапии бисфосфонатами. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 17-22. [Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. Optimization of antiresorptive therapy with bisphosphonates. Obstetrics and Gynecology. 2011; (3): 17-22. (in Russian)].

27. *Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Юреневa С.В.* Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018; 21(1): 17-22. [Belaya Z.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Rodionova S.S., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Yureneva S.V. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. Osteoporosis and Bone Diseases. 2018; 21(1): 17-22. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/osteo9760.

28. *Tan X., Wen F., Yang W., Xie J.Y., Ding L.L., Mo Y.X.* Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). Menopause. 2019; 26(8): 929-39. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001321.

29. *Singh S., Dutta S., Khashage S., Kumar T., Sachin J., Sharma J., Varthya S.B.* A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos. Int. 2022; 33(1): 1-12. https://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-06095-y.

30. *Бордакова Е.В., Юреневa С.В.* Роль витамина Д в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 9-13. [Bordakova E.V., Yureneva S.V. Role of vitamin D in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Obstetrics and Gynecology. 2012; (3): 9-13. (in Russian)].

Поступила 17.04.2023
Принята в печать 07.09.2023
Received 17.04.2023
Accepted 07.09.2023

Сведения об авторах:
Сулима Анна Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», gsulima@yandex.ru, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, https://orcid.org/0000-0002-2671-6985
Булюк Владислава Вадимовна, врач ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», liebe8237@gmail.com, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, https://orcid.org/0000-0001-8437-0399
Митрофанова Ольга Александровна, заведующая гинекологическим отделением, Симферопольский клинический родильный дом № 1, oha212121@mail.ru, 295017, Россия, Симферополь, ул. Воровского, д. 8, https://orcid.org/0009-0002-5166-3149

Authors' information:
Anna N. Sulima, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, gsulima@yandex.ru, 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, https://orcid.org/0000-0002-2671-6985
Vladislava V. Bulyuk, Resident physician of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, liebe8237@gmail.com, 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, https://orcid.org/0000-0001-8437-0399
Olga A. Mitrofanova, Head of the Gynecological Department, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 1, oha212121@mail.ru, 295017, Russia, Simferopol, Vorovsky str. 8, https://orcid.org/0009-0002-5166-3149

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2023

Ю.В. ТЕЗИКОВ[1], И.С. ЛИПАТОВ[1], Э.М. ЗУМОРИНА[2], А.Р. АЗАМАТОВ[2], В.Л. ТЮТЮННИК[3], Н.Е. КАН[3], А.Л. ЧЕКАЛОВЕЦ[1], А.И. БОРИСОВА[1], А.М. ГОЛОДНОВА[1]

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДВУХЭТАПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН ВЫСОКОГО РИСКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНСУЛИНОСЕНСИТАЙЗЕРА ДЛЯ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

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

Цель: *Клинико-патогенетическое обоснование эффективности двухэтапного метода профилактики преэклампсии (ПЭ) у женщин высокого риска, заключающегося в догестационном применении инсулиносенситайзера метформина (ИМФ) и последующем приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты (НДАСК) во время беременности.*

Материалы и методы: *На преконцепционном этапе женщины высокого риска ПЭ в зависимости от метода профилактики были распределены на группы: 1-я группа – 77 пациенток, получавших двухэтапную профилактику – ИМФ на прегравидарном этапе и НДАСК во время беременности; 2-я группа – 75 пациенток с изолированным применением НДАСК на гестационном этапе; 3-я группа – 72 пациентки, получавшие ИМФ только преконцепционно; 4-я группа – 73 пациентки, отказавшиеся от превенции. Контролем служили 30 женщин с физиологической гестацией. В 11–14, 18–21, 30–34 недель оценивались параметры гормонально-метаболического, провоспалительного и эндотелиального-гемостазиологического паттернов. На основе целевого показателя – частоты реализации ПЭ рассчитывался размер эффекта превентивного вмешательства.*

Результаты: *Клинико-лабораторные параллели доказали преимущество двухэтапного подхода к профилактике ПЭ: реализация ПЭ в 1-й группе была ниже в 3,8 раза (относительный риск (ОР) 0,26 [0,14; 0,49], снижение относительного риска (СОР) 73,7% [50,9; 85,9], снижение абсолютного риска (САР) 36,3% [22,6; 50,1], число беременных, которым необходимо проводить превенцию, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной пациентки (ЧБНЛ) 3 [2; 4], χ^2=21,58, p<0,001) по сравнению с группой без превенции, а при изолированном использовании ИМФ или НДАСК – лишь в 2,7 (ОР 0,37 [0,21; 0,63], СОР 63,4% [36,9; 78,8], САР 31,3% [16,8; 45,8], ЧБНЛ 4 [2; 6], χ^2=14,47, p<0,001) и в 1,6 раза (ОР 0,62 [0,41; 0,94], СОР 37,8% [6,0; 58,8], САР 18,7% [3,1; 34,2], ЧБНЛ 6 [3; 32], χ^2=4,62, p=0,03) соответственно. В 1-й группе частота тяжелой ПЭ была снижена в 3,1 и 3,6 раза, ранней ПЭ – в 1,6 и 1,6 раза относительно 2-й и 3-й групп сравнения. Результативность этапного подхода подтверждена влиянием методов профилактики ПЭ на интенсивность компенсации инсулинорезистентности и ассоциированных с ней провоспалительного и протромбогенного паттернов, маркеры альтерации и ремоделирования сосудистого эндотелия. Недостаточная эффективность стандартного применения НДАСК связана с отсутствием периконцепционного влияния на ключевые события ранних сроков беременности.*

Заключение: *Новая стратегия в профилактике ПЭ представлена этапным подходом, обеспечивающим снижение сердечно-сосудистого риска путем формирования метаболической устойчивости у женщин высокого риска ПЭ с этапа планирования беременности, и реализована в перспективном высокоэффективном патогенетически обоснованном методе превенции, направленном на улучшение акушерских исходов и стабилизацию сердечно-сосудистого континуума в последующих этапах жизни.*

Ключевые слова: *преэклампсия, профилактика, двухэтапная профилактика, прегравидарная (преконцепционная) подготовка, инсулиносенситайзер метформин, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.*

Вклад авторов: Зуморина Э.М., Азаматов А.Р., Чекаловец А.Л., Борисова А.И., Голоднова А.М. – сбор и обработка материала; Липатов И.С., Тезиков Ю.В. – концепция и дизайн статьи, сбор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. – интерпретация данных, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Зуморина Э.М., Азаматов А.Р., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Чекаловец А.Л., Борисова А.И., Голоднова А.М. Клинико-патогенетическое обоснование двухэтапной профилактики преэклампсии у женщин высокого риска с применением инсулиносенситайзера для преконцепционной подготовки. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 60-71
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.139

©A group of authors, 2023

YU.V. TEZIKOV[1], I.S. LIPATOV[1], E.M. ZUMORINA[2], A.R. AZAMATOV[2], V.L. TYUTYUNNIK[3], N.E. KAN[3], A.L. CHEKALOVETS[1], A.I. BORISOVA[1], A.M. GOLODNOVA[1]

CLINICAL AND PATHOGENETIC RATIONALE FOR TWO-STAGE PREVENTION OF PREECLAMPSIA IN HIGH-RISK WOMEN USING AN INSULIN SENSITIZER FOR PRECONCEPTION PREPARATION

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

Objective: *To demonstrate the effectiveness of a two-step approach for the prevention of pre-eclampsia in high-risk women, consisting of pregestational use of the insulin sensitizer metformin (ISM) followed by low-dose acetylsalicylic acid (LDAA) during pregnancy.*

Materials and methods: *At the preconception stage, women at high risk of preeclampsia were divided into groups according to the prevention method: group 1, 77 patients who received two-stage prophylaxis (ISM at the preconception stage and LDAA during pregnancy); group 2, 75 patients who received LDAA monotherapy at the gestational stage; group 3, 72 patients who received metformin only preconceptionally; and group 4, 73 patients who refused prevention. Thirty women with physiological gestation served as the controls. At 11–14, 18–21, and 30–34 weeks, hormonal-metabolic, pro-inflammatory, and endothelial-hemostasiological patterns were assessed. Based on the primary outcome, the incidence of pre-eclampsia, the size of the effect of the preventive intervention was calculated.*

Results: *Clinical and laboratory parallels proved the advantage of a two-stage approach to the prevention of preeclampsia: the incidence of preeclampsia in group 1 was 3.8 times lower (RR 0.26 [0.14; 0.49], RRR 73.7% [50.9; 85.9], ARR 36.3% [22.6; 50.1], NNT 3 [2; 4], χ^2=21.58, p<0.001), compared with the group without prevention, and with ISM or LDAA alone, only 2.7 (RR 0.37 [0.21; 0.63], RRR 63.4% [36.9; 78.8], ARR 31.3% [16, 8; 45.8], NNT 4 [2; 6], χ^2=14.47, p<0.001) and 1.6 times (RR 0.62 [0.41; 0.94], RRR 37.8 % [6.0; 58.8], ARR 18.7% [3.1; 34.2], NNT 6 [3; 32], χ^2=4.62, p=0.03), respectively. In group 1, the incidence of severe preeclampsia was reduced by 3.1 and 3.6 times, early preeclampsia by 1.6 and 1.6 times, relative to groups 2 and 3. The effectiveness of the staged approach was confirmed by the influence of preeclampsia prevention methods on the intensity of compensation for insulin resistance and the associated proinflammatory and prothrombogenic patterns, markers of alteration, and remodeling of the vascular endothelium. The lack of effectiveness of the standard use of LDAA is associated with the lack of a periconceptual influence on key events in early pregnancy.*

Conclusion: *A new strategy for the prevention of preeclampsia is represented by a staged approach that provides a reduction in cardiovascular risk by developing metabolic resistance in women at high risk of preeclampsia from the stage of pregnancy planning and is implemented as a promising, highly effective, pathogenetically substantiated method of prevention aimed at improving obstetric outcomes and stabilizing cardiovascular disease. the vascular continuum later in life.*

Keywords: *preeclampsia, prevention, two-stage prevention, preconception care, insulin sensitizer, metformin, low doses of acetylsalicylic acid, insulin resistance, endothelial dysfunction.*

Authors' contributions: Zumorina E.M., Azamatov A.R., Chekalovets A.L., Borisova A.I., Golodnova A.M. – data collection and analysis; Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. – conception and design of the study, review of relevant literature, drafting of the manuscript; Tyutyunnik V.L., Kan N.E. – data interpretation, editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zumorina E.M., Azamatov A.R., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Chekalovets A.L., Borisova A.I., Golodnova A.M. Clinical and pathogenetic rationale for two-stage prevention of preeclampsia in high-risk women using an insulin sensitizer for preconception preparation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 60-71 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.139

Реализация актуализированной ВОЗ задачи повышения эффективности профилактики и лечения гестационных гипертензивных нарушений наиболее результативна в условиях предиктивно-превентивной и персонализированной медицины [1]. Существующие методы профилактики преэклампсии (ПЭ), рекомендованные международными федерациями и профессиональными сообществами, имеют позднее начало, когда в разгаре важнейшие процессы гестационной перестройки, запускающие патогенетические события ПЭ [2]. Согласно действующим клиническим рекомендациям и результатам мультицентровых, в том числе рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, уровень убедительности рекомендации по применению низких доз ацетилсалициловой кислоты (НДАСК) во время беременности недостаточен, а результаты по их эффективности часто носят противоречивый характер [3, 4]. Также существуют различные факторы, которые могут влиять на эффективность АСК у каждой конкретной женщины, например возраст, масса тела, сопутствующая соматическая патология, использование других лекарственных препаратов, формирование аспиринорезистентности [5]. Аналогичные противоречивые данные получены по результатам кохрейновского обзора 2017 г. по применению препаратов кальция, в котором отмечалось снижение риска ПЭ (13 испытаний, 15 730 женщин); при этом в самом крупном испытании снижение частоты ПЭ было умеренным (8%), а доверительный интервал (ДИ) относительного риска (ОР) включал вероятность отсутствия эффекта [6]. Низкая результативность существующих методов превенции актуализирует поиск новой стратегии в профилактике ПЭ. Важно отметить, что, несмотря на четко прослеживающуюся закономерность о более благоприятном течении гестации у здоровых женщин, целенаправленная специфическая патогенетически обоснованная профилактика у женщин высокого риска ПЭ на догравидарном этапе не разработана; при этом во время беременности осуществляется лишь узконаправленная коррекция уже запущенных патофизиологических механизмов (воспаления, оксидативного стресса, повышенной агрегации тромбоцитов и др.) [3, 4].

Тревожен тот факт, что продолжающийся рост частоты ПЭ тесно связан с повышенным риском манифестации в будущем метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД) 2 типа, эссенциальной артериальной гипертензии и ее осложнений, что предопределяет важность ключевой роли патологической инсулинорезистентности (ИР) в дестабилизации эндотелия и реализации указанных патологий [7]. Доказанная ассоциация ПЭ и высокого сердечно-сосудистого риска объясняет общность причин летальных исходов у женщин, перенесших во время беременности ПЭ, с причинами летальных исходов у женщин, страдающих МС. В нескольких метаанализах на миллионах женщин с когда-то перенесенной ПЭ и женщин с МС показаны эти общие причины смерти – инсульты, инфаркты, тромбоэмболии, сосудистая деменция, терминальная почечная недостаточность и др. [8, 9]. Данные факты подтверждают взаимосвязь ПЭ с реализацией в разные периоды жизни заболеваний и осложнений, составляющих инсулинорезистентный континуум [10].

Согласно существующим взглядам, ПЭ является исходом метаболического кризиса в рамках отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта МС, ключевую роль в развитии которого играют патологические ИР и гиперинсулинемия, выступающие основными механизмами энергопластического обеспечения роста плода, нарастающие по мере истощения гестационных механизмов адаптации в условиях сопутствующего влияния наследственных, эпигенетических, экологических факторов, образа жизни, питания и формирующие ассоциированный с ними воспалительный, оксидативный, протромботический статус [11, 12].

Следовательно, в отношении полноценной профилактики ПЭ задача заключается в снижении сердечно-сосудистого риска путем повышения метаболической устойчивости, противодействия образованию патологических сигнальных путей инсулина и внутриклеточной энергетической дисфункции через формирование положительной «метаболической памяти» с этапа планирования беременности. В этом отношении перспективен инсулиносенситайзер метформин (ИМФ), обладающий доказанными плейотропными эффектами – вазопротективным, антиоксидантным, противовоспалительным, гиполипидемическим [13, 14].

Цель исследования: клинико-патогенетическое обоснование эффективности двухэтапного метода профилактики ПЭ у женщин высокого риска, заключающегося в догестационном применении ИМФ и последующем приеме НДАСК во время беременности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 297 женщин высокого риска по развитию ПЭ, которые были разделены в зависимости от метода профилактики: в 1-ю группу вошли 77 пациенток, получавших двухэтапную профилактику – ИМФ на прегравидарном этапе и НДАСК на гестационном этапе; во 2-ю группу – 75 пациенток с изолированным применением НДАСК на гестационном этапе; в 3-ю группу – 72 пациентки, получавшие ИМФ только преконцепционно; в 4-ю группу – 73 пациентки, отказавшиеся от профилактической терапии. В 5-ю группу (контроль) вошли 30 здоровых женщин с физиологически протекавшей беременностью. Критериями включения выступали: отягощенный ПЭ личный и/или семейный анамнез, возраст первородящих женщин >35 лет; индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м^2; окружность талии <80 см; АД <130 и 85 мм рт.ст.; наличие предиабета. Диагностика предиабета у женщин с независимыми факторами высокого риска ПЭ, наличие которого позволило обосновать назначение ИМФ в качестве профилактического агента на догестационном этапе, включала оценку уровня гликированного гемоглобина (6,0–6,4%),

наличие нарушенной толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемии натощак, применение валидированного опросника FINDRISK [Finnish Diabetes Risk Score] (⩾12 баллов – предиабет) [15]. Критерии невключения: тяжелая экстрагенитальная патология, в том числе СД 1 и 2 типа; бесплодие в анамнезе; врожденные пороки развития половых органов у матери; заболевания инфекционного генеза; синдром поликистозных яичников; психические заболевания; наличие противопоказаний к приему ИМФ. Критерии исключения: нарушение выполнения индивидуального протокола, в том числе в связи с нежелательными явлениями при приеме ИМФ; беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность.

Двухэтапная профилактика ПЭ включала: на прегравидарном этапе – прием ИМФ по 500 мг 2 раза в день, внутрь, в течение 4–6 месяцев, модификация образа жизни (клинические рекомендации «СД 2 типа у взрослых», 2022 [16]); на гестационном этапе – прием НДАСК в дозировке 150 мг, внутрь, на ночь, с 12-й по 36-ю неделю (согласно действующим рекомендациям [17]). Изолированное применение НДАСК во время беременности и ИМФ преконцепционно у женщин 2-й и 3-й групп соответственно осуществлялось аналогично 1-й группе.

У всех пациенток в сроках гестации 11–14, 18–21, 30–34 недель оценивались параметры гормонально-метаболического (глюкоза венозной плазмы, инсулин, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), лептин, кортизол, плацентарный лактоген (ПЛ), общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ТГ/ЛПВП, мочевая кислота), провоспалительного (фактор некроза опухоли (ФНО)-α) и эндотелиально-гемостазиологического (циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), агрегатограмма, фибронектин (ФН)) паттернов, а также маркеры плацентарного ангиогенеза (ФРП) и децидуализации (ПАМГ-1). В ходе обследования использованы ультразвуковая система Voluson E6 GE Healthcare (GE, США), анализаторы Architect c4000, Architect i1000 SR (Abbott, США), Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония), АЛАТ-2 (ООО НПФ «Биола», Россия). Дополнительно оценивались: суточная динамика АД (система BP-Lab («Петр Телегин», Россия)), накопление и распределение жира (толщина подкожного (тПКЖ) и преперитонеального (тППЖ) жира, индекс жира брюшной стенки (ИЖБС) – тППЖ/тПКЖ, значение >1,0 свидетельствует о висцеральном типе жироотложения), субъективная оценка характеристик сна (опросник Я.И. Левина (1995)), ноктурия и периоды гестационного сонного апноэ (SOMNOcheck (Weinmann, Германия)).

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS Statistics 25 HC IMAGO 5.0 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения показателей применялся критерий Шапиро–Уилка. Распределение параметров не было нормальным, поэтому в качестве описательной статистики количественных признаков использовались медиана (Me) и межквартильный размах от Q_1 до Q_3 (25–75% квартили). Для сравнения независимых выборок применялся дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по U-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень значимости при сравнении 4 групп – $p<0,008$, 5 групп – $p<0,005$). Для сравнения категориальных признаков использовался χ^2 Пирсона, при размерности таблицы сопряженности 2×2 использовался χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для сравнения зависимых выборок (динамики показателя во время беременности) применялся W-критерий Уилкоксона. Для объективизации результативности превенции проведен расчет показателей: ОР – относительный риск; СОР, САР – снижение относительного и абсолютного риска; ЧБНЛ – число беременных, которым необходимо проводить превенцию, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной пациентки. Рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ) [18, 19].

Результаты и обсуждение

У женщин групп сравнения (n=297) факторы высокого риска ПЭ были представлены следующим образом: отягощенный ПЭ личный анамнез имел место у 56,9% (169/297), отягощенный ПЭ семейный анамнез – у 34% (101/297); первородящие позднего репродуктивного возраста составили 9,1% (27/297); межгрупповые различия по факторам высокого риска отсутствовали ($p>0,05$). Целенаправленный отбор женщин в группу высокого риска ПЭ по критерию «предиабет» [16] показал его наличие более чем у 90% женщин с указанными факторами высокого риска ПЭ.

Основным целевым показателем исследования явилась частота реализации ПЭ. Общая частота ПЭ в группах с различными подходами к профилактике составила 13,0% (10/77) – в 1-й группе, 30,7% (23/75) – во 2-й группе, 18,1% (13/72) – в 3-й группе, что статистически значимо ниже, чем у женщин в 4-й группе, категорически отказавшихся от профилактики, – 49,3% (36/73), p_{1-4}, $p_{3-4}<0,001$, $p_{2-4}=0,03$ (табл. 1). Однако необходимо отметить, что частота развития ПЭ у пациенток 1-й группы значимо ниже, чем у женщин 2-й группы ($p=0,015$), что выступает важным аргументом, отражающим преимущество предлагаемой двухэтапной профилактики у женщин высокого риска, включающей прегравидарную подготовку ИМФ и применение НДАСК во время беременности, по сравнению со стандартной профилактикой НДАСК. В то же время нами выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты ПЭ у женщин 3-й группы с направленным преконцепционным применением ИМФ по сравнению со стандартным применением НДАСК. Интересные данные получены при анализе частоты реализации ПЭ в зависимости от срока и степени тяжести. Важен факт статистически значимого снижения тяжелой ПЭ только в 1-й ($p=0,01$) и 3-й ($p=0,03$)

группах с догравидарным применением ИМФ, при наличии лишь тенденции к уменьшению показателя во 2-й группе со стандартным использованием НДАСК – в 2 раза по сравнению с 4-й группой (p>0,05). Частота умеренной ПЭ у беременных 4-й группы составила 31,5%, что значимо выше, чем у пациенток, получавших этапную (p=0,01) или только прегравидарную (p=0,03) профилактику (в 3 и 2,3 раза). Статистически значимое снижение как ранней тяжелой ПЭ (p=0,03), так и ранней ПЭ в целом (в 7,4 и 4,6 раза, p=0,01) в 1-й и 3-й группах соответственно при отсутствии значимых различий между 2-й и 4-й группами объясняется проведением преконцепционного этапа превенции ИМФ, а также наличием двухэтапного подхода к профилактическим мероприятиям.

Нами проведен анализ ведущих диагностических критериев ПЭ – уровня АД и протеинурии (табл. 2). Выявлено, что пациентки 4-й группы имели более высокие значения систолического АД, диастолического АД и среднего АД, а также протеинурии в разовой порции и суточной потери белка (p<0,001). Следует отметить, что у женщин, принимавших ИМФ (1-я и 3-я группа), отмечается тенденция к более низким значениям АД и протеинурии, чем у женщин 2-й группы без преконцепционного этапа превенции.

В настоящее время детально изучаются особенности АД при ПЭ, в частности суточная вариабельность АД [20]. Анализ данного параметра показал, что патологические типы АД – night-picker (повышение АД ночью) и non-dipper (снижение АД ночью <10%) – имели наибольшую частоту у беременных 4-й группы, в то же время благодаря проведенной превентивной терапии у женщин 1, 2 и 3-й групп данные типы регистрировались значимо реже (p<0,05) (табл. 1). Причем применение двухэтапной профилактики ПЭ у женщин высо-

Таблица 1. Частота реализации ПЭ, специфика суточной вариабельности артериального давления и характеристика сна у беременных групп сравнения, % (абс.)

Характеристика	Группы сравнения					χ^2	p
	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=75)	3-я группа (n=72)	4-я группа (n=73)	5-я группа (n=30)		
Степень тяжести ПЭ и срок клинической манифестации							
ПЭ (всего)	13,0 (10)^{x,zz}	30,7 (23)^{xxx,yy}	18,1 (13)^{x,y}	49,3 (36)^{yy}	0 (0)	29,08	**<0,001**
Ранняя ПЭ	2,6 (2)^{xx}	9,3 (7)	4,2 (3)^{xx}	19,2 (14)^{y}	0 (0)	15,51	**0,002**
- ПЭ умеренная	2,6 (2)	5,3 (4)	4,2 (3)	11,0 (8)	0 (0)	5,45	0,142
- ПЭ тяжелая	0 (0)^{xxx}	4,0 (3)	0 (0)^{xxx}	8,2 (6)	0 (0)	11,35	**0,009**
Поздняя ПЭ	10,4 (8)^{xx}	21,3 (16)^{yy}	13,9 (10)^{xxx}	30,1 (22)^{yy}	0 (0)	11,14	**0,011**
- ПЭ умеренная	7,8 (6)^{xxx}	17,3 (13)	9,7 (7)	20,5 (15)^{y}	0 (0)	6,92	0,075
- ПЭ тяжелая	2,6 (2)	4,0 (3)	4,2 (3)	9,6 (7)	0 (0)	4,39	0,223
ПЭ умеренная (всего)	10,4 (8)^{xx}	22,7 (17)^{yy}	13,9 (10)^{xxx}	31,5 (23)^{yy}	0 (0)	12,69	**0,006**
ПЭ тяжелая (всего)	2,6 (2)^{xx}	8,0 (6)	4,2 (3)^{xxx}	17,8 (13)^{y}	0 (0)	13,90	**0,004**
Специфика суточной вариабельности артериального давления							
Диппер	87,0 (67)^{x,zz}	72,0 (54)^{x,yy}	79,1 (57)^{x,y}	43,8 (32)^{yy}	100,0 (30)	69,73	**<0,001**
Нон-диппер	9,1 (7)^{x}	18,7 (14)^{xxx,z}	13,9 (10)^{xx}	35,6 (26)^{yy}	0 (0)	36,45	**<0,001**
Найт-пикер	3,9 (3)^{xx}	9,3 (7)	6,9 (5)^{xx}	20,5 (15)^{y}	0 (0)	25,90	**<0,001**
Гестационное апноэ во время сна							
Наличие апноэ	12,9 (10)^{x}	18,7 (14)^{x,y}	15,3 (11)^{x}	54,8 (40)^{yy}	0 (0)	69,9	**<0,001**
Субъективная оценка характеристик сна							
⩾22 баллов	97,4 (75)^{x}	89,3 (67)^{x}	94,4 (68)^{x}	39,7 (29)^{yy}	100,0 (30)	141,56	**<0,001**
19–21 балл	2,6 (2)^{xx}	8,0 (6)	5,6 (4)^{xxx}	19,2 (14)^{y}	0 (0)	26,50	**<0,001**
⩽18 баллов	0 (0)^{y}	2,7 (2)^{x}	0 (0)^{y}	41,1 (30)^{yy}	0 (0)	113,68	**<0,001**
Частота ночных пробуждений для мочеиспускания							
0–1 раз	87,0 (67)^{x,zzz}	65,3 (49)^{xx,yy}	77,8 (56)^{x,y}	42,5 (31)^{yy}	100,0 (30)	53,76	**<0,001**
2 раза	10,4 (8)^{xx}	21,3 (16)^{y}	18,1 (13)^{y}	32,9 (24)^{yy}	0 (0)	17,41	**0,002**
3 раза	2,6 (2)^{xxx}	8,0 (6)	4,2 (3)	13,7 (10)	0 (0)	11,29	**0,024**
4 раза и более	0 (0)^{xx}	5,3 (4)	0 (0)^{xx}	11,0 (8)	0 (0)	18,38	**0,002**
Ноктурия (всего)	13,0 (10)^{x,zzz}	34,7 (26)^{xx,yy}	22,2 (16)^{x,y}	57,5 (42)^{yy}	0 (0)	53,76	**<0,001**

Примечание. В столбце χ^2 приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков (p<0,05), межгрупповые сравнения проводились с применением критерия χ^2 с поправкой Йейтса (p<0,05): ^{x} – различия с 4-й группой (^{x} – p<0,001, ^{xx} – p=0,01, ^{xxx} – p=0,03); ^{y} – различия с 5-й группой (^{y} – p=0,02, ^{yy} – p<0,001); ^{z} – различия со 2-й группой (^{z} – p=0,04, ^{zz} – p=0,015, ^{zzz} – p<0,01).

Таблица 2. Значения АД и протеинурии у беременных с ПЭ групп сравнения, Me [Q1; Q3]

Характеристика	Группы сравнения				p
	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=23)	3-я группа (n=13)	4-я группа (n=36)	
АД, мм рт.ст., максимальное					
Систолическое АД	148 [143; 151]^{a}	154 [150; 158]^{a}	152 [148; 155]^{a}	168 [164; 173]	**<0,001**
Диастолическое АД	98 [93; 100]^{a}	105 [100; 112]^{a}	100 [96; 106]^{a}	124 [121; 130]	**<0,001**
Среднее АД	112 [108; 116]^{a}	118 [111; 122]^{a}	117 [115; 120]^{a}	126 [124; 129]	**<0,001**
Протеинурия					
В разовой порции, г/л, максимально	0,98 [0,58; 1,58]^{a}	1,82 [1,45; 2,11]^{a}	1,1 [0,8; 1,8]^{a}	3,8 [3,43; 4,43]	**<0,001**
Суточная потеря белка, г/сут	1,0 [0,63; 1,43]^{a}	2,2 [1,84; 2,84]^{a}	1,2 [0,9; 1,6]^{a}	4,5 [4,12; 5,12]	**<0,001**

Примечание. Расчет статистической значимости проведен дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень $p<0,008$): ^{a} – различия с 4-й группой ($p<0,001$).

Таблица 3. Особенности накопления и распределения жировой ткани у беременных с различными методами профилактики ПЭ, Me [Q1 ; Q3]

Показатель	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=75)	3-я группа (n=72)	4-я группа (n=73)	5-я группа (n=30)
тППЖ, мм					
11–14 нед.	8,5 [6,5; 9,8]	9,1 [7,1; 9,7]	9,0 [7,0; 9,6]	9,8 [9,6; 10,1]	8,4 [6,0; 9,7]
18–21 нед.	10,0 [9,7; 10,5]^{a}	10,8 [10,2; 11]^{a,y}	10,2 [9,5; 10,4]^{a}	15,8 [15; 16,1]^{a,y}	9,8 [9,6; 10,3]
30–34 нед.	11,3 [10,4; 11,6]^{a,y}	12,0 [11,2; 12,6]^{a,x,y}	11,2 [10,6; 11,8]^{a,y}	20,8 [20,1; 21,1]^{a,x,y}	11,1 [10,2; 11,4]^{a}
тПКЖ, мм					
11–14 нед.	8,8 [6,9; 9,9]	8,9 [7,0; 10,0]	8,8 [6,9; 9,9]	9,3 [8,9; 10,4]	8,6 [6,1; 9,8]
18–21 нед.	12,1 [11,9; 12,4]^{a}	12,8 [12; 13,5]^{a}	12,2 [12,1; 12,6]^{a}	12,9 [12,1; 13,8]^{a}	11,9 [11,6; 12,3]^{a}
30–34 нед.	14,0 [13,6; 14,2]^{a,x,u}	14,4 [14,0; 14,9]^{a,x,u}	14,2 [13,8; 14,5]^{a,x,u}	16,1 [15,8; 16,5]^{a,x,u}	13,8 [13,5; 14,1]^{a,u}
ИЖБС					
11–14 нед.	0,8 [0,7; 1,0]	0,9 [0,8; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	1,1 [1,0; 1,6]	0,8 [0,7; 1,0]
18–21 нед.	0,9 [0,7; 1,1]^{a}	1,0 [0,9; 1,3]^{a}	0,9 [0,7; 1,1]^{a}	1,6 [1,4; 1,8]^{a,y}	0,9 [0,7; 1,1]
30–34 нед.	0,9 [0,7; 1,1]^{a}	1,0 [0,9; 1,3]^{a,y}	1,0 [0,7; 1,3]^{a,y}	1,8 [1,6; 2,3]^{a,x,u}	0,8 [0,7; 1,1]

Примечание. Статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении оценивалась по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень $p<0,005$): ^{a} – различия с 4-й группой ($p<0,001$); ^{y} – различия с 5-й группой ($p<0,001$); ^{x} – различия с 1-й группой ($p<0,001$); для зависимых выборок применялся критерий Уилкоксона ($p<0,05$): ^{z} – различия с I триместром беременности ($p<0,001$); ^{u} – различия со II триместром ($p<0,001$).

кого риска обусловило достоверно более высокую частоту нормального типа вариабельности АД по сравнению со стандартной профилактикой НДАСК ($p=0,04$).

В современной литературе появляются данные о важной роли синдрома обструктивного апноэ сна в развитии ПЭ [21]. В связи с этим нами проанализированы качество дыхания и субъективные характеристики сна (анкета Я.И. Левина) (табл. 1). Гестационное сонное апноэ (аналог обструктивного апноэ во время сна, ассоциированный с беременностью) зафиксировано более чем у половины беременных 4-й группы – 54,8% (40/73), что статистически значимо выше, чем в 1, 2 и 3-й группах сравнения – в 4,2, 2,9 и 3,6 раза соответственно ($p<0,001$). У женщин с ПЭ также наблюдалась инсомния, характеризующаяся низким качеством ночного сна, появлением негативных сновидений и повышенной сонливостью в течение дня. При этом важно, что среди женщин 4-й группы без профилактического лечения 41,1% имели результат ⩽18 баллов по анкете Я.И. Левина, подтверждающий наличие инсомнии. В то же время ни одна из пациенток с превенцией ИМФ не имела серьезных нарушений сна.

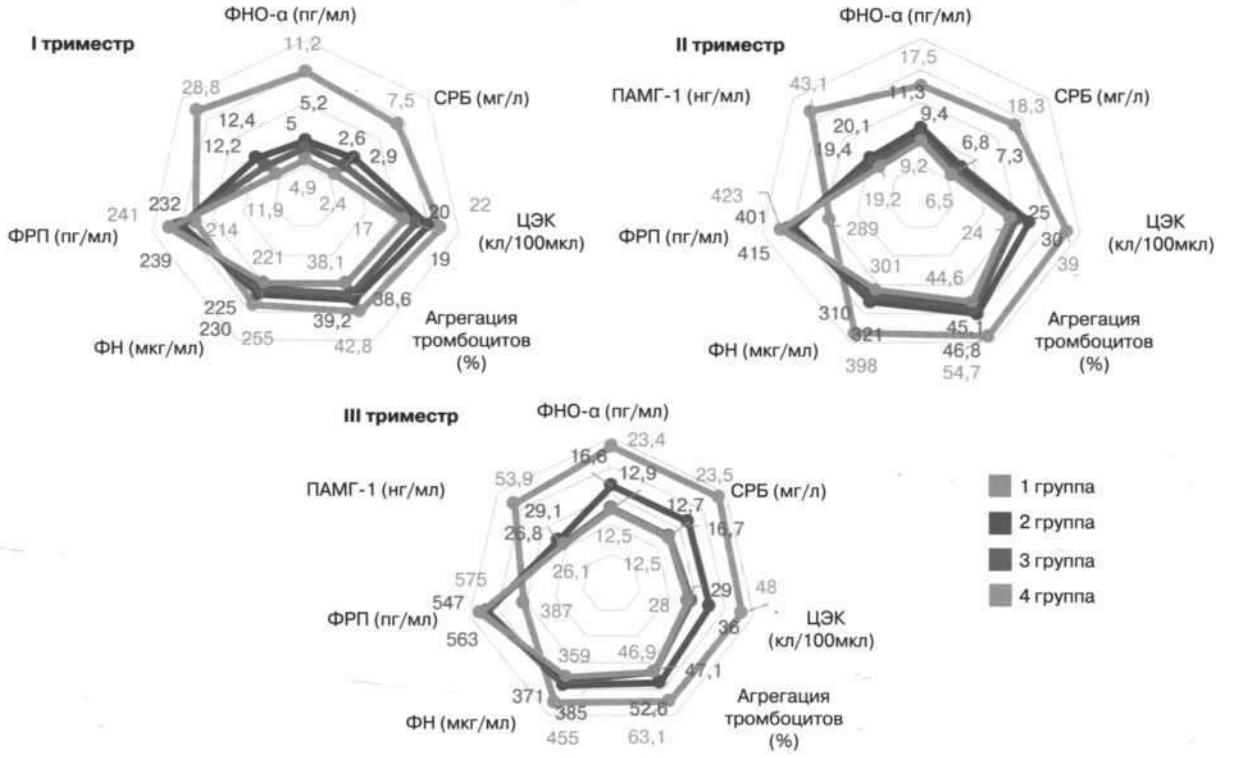
Нами проанализирована частота ноктурии – мультифакторного симптома, ассоциированного с рядом патологических состояний, сопровождаемых ИР, независимого фактора риска плохого качества ночного сна, ухудшающего течение беременности, маркера гормонально-метаболического неблагополучия, нарушений энергетического обеспечения и метаболизма органов мочевой системы вследствие эндотелиальной и митохондриальной дисфункции урогенитального тракта и всех регулирующих его систем [22]. Пробуждение от сна связано с повы-

Таблица 4. Динамика гормонально-метаболических показателей у беременных с различными подходами к превенции ПЭ, Me [Q1; Q3]

Показатель	1-я группа (*n*=77)	2-я группа (*n*=75)	3-я группа (*n*=72)	4-я группа (*n*=73)	5-я группа (*n*=30)
Инсулин, мкЕД/мл					
11–14 нед.	7,3 [6,1; 7,8]^{x}	8,3 [6,9; 9,0]^{xx}	7,9 [6,7; 8,4]^{x}	10,8 [9,1; 12,3]^{y}	6,7 [6,3; 7,4]
18–21 нед.	9,2 [8,4; 9,8]^{x,z}	9,8 [8,9; 10,6]^{x,z}	9,3 [8,6; 10,3]^{x,z}	17,3 [16,2; 18,6]^{y,z}	8,8 [8,2; 9,6]^{z}
30–34 нед.	10,4 [9,7; 11,1]^{x,z,u}	11,1 [10,6; 11,8]^{x,yy,z,u}	10,6 [9,8; 11,4]^{x,z,u}	21,5 [19,5; 22,7]^{y,z,u}	9,6 [9,1; 10,4]^{z,u}
HOMA-IR					
11–14 нед.	1,3 [1,17; 1,51]^{x}	1,41 [1,26; 1,6]^{xx}	1,38 [1,25; 1,59]^{xx}	1,91 [1,65; 2,34]^{y}	1,30 [1,23; 1,51]
18–21 нед.	1,67 [1,48; 1,82]^{x}	1,8 [1,57; 1,95]^{x}	1,76 [1,53; 1,92]^{x}	3,35 [2,76; 3,54]^{y,z}	1,61 [1,46; 1,78]
30–34 нед.	1,81 [1,71; 2,21]^{x,z}	2,24 [2,06; 2,32]^{x,yy,z}	1,85 [1,63; 2,18]^{x,z}	4,71 [3,63; 4,82]^{y,z,u}	1,75 [1,56; 2,01]^{z}
ПЛ, мг/л					
11–14 нед.	1,4 [1,0; 1,9]^{x}	1,6 [1,2; 2,3]^{x}	1,5 [1,0; 2,2]^{x}	6,2 [5,3; 6,8]^{y}	1,2 [0,8; 1,5]
18–21 нед.	4,5 [3,2; 5,3]^{x,z}	4,8 [3,5; 6,0]^{x,z}	4,6 [3,4; 5,7]^{x,z}	9,8 [7,3; 10,2]^{y,z}	4,2 [2,9; 4,9]^{z}
30–34 нед.	8,5 [6,2; 9,8]^{x,z,u}	8,9 [7,2; 10,5]^{x,z,u}	8,8 [6,3; 10,0]^{x,z,u}	14,5 [12,7; 15,3]^{y,z,u}	8,1 [5,3; 9,5]^{z,u}
Кортизол, мкг/100 мл					
11–14 нед.	14,1 [11,0; 18,2]^{x}	16,5 [13,1; 19,2]^{x}	15,4 [13,8; 19,1]^{x}	25,1 [19,8; 34,2]^{y}	13,3 [10,7; 17,0]
18–21 нед.	27,7 [19,0; 32,1]^{x,z}	34,1 [24,3; 37,8]^{x,z}	33,1 [22,8; 37,2]^{x,z}	44,6 [39,1; 46,6]^{y,z}	25,7 [16,5; 29,8]^{z}
30–34 нед.	34,7 [31,3; 38,9]^{x,z,uu}	46,8 [42,1; 49,8]^{x,y,v,z,u}	43,7 [40,2; 48,2]^{x,y,v,z,u}	59,2 [51,5; 62,5]^{y,z,u}	33,6 [29,1; 35,4]^{z,u}
Лептин, нг/мл					
11–14 нед.	18,5 [13,1; 20,5]^{x}	19,4 [13,8; 21,3]^{x}	19,1 [13,5; 21,1]^{x}	33,5 [23,1; 38,8]^{y}	17,8 [12,6; 19,8]
18–21 нед.	25,1 [20,1; 28,1]^{x,z}	34,9 [26,9; 42,5]^{x,z}	31,7 [25,7; 38,6]^{x,z}	68,4 [51,3; 74,8]^{y,z}	23,4 [19,1; 27,5]^{z}
30–34 нед.	38,3 [29,1; 43,8]^{x,z,u}	61,2 [51,3; 72,3]^{x,y,v,z,u}	55,8 [45,2; 62,1]^{x,y,v,z,u}	82,8 [78,2; 89,1]^{y,z,u}	33,5 [26,3; 40,4]^{z,u}
ТГ, ммоль/л					
11–14 нед.	1,92 [1,77; 2,05]^{x}	2,07 [1,89; 2,16]^{xx}	1,94 [1,82; 2,09]^{x}	2,28 [2,19; 2,41]^{y}	1,82 [1,63; 1,91]
18–21 нед.	2,32 [2,11; 2,44]^{x,z}	2,58 [2,42; 2,69]^{x,yy,w,z}	2,40 [2,24; 2,51]^{x,z}	2,91 [2,81; 3,12]^{y,z}	2,23 [2,05; 2,37]^{z}
30–34 нед.	2,61 [2,49; 2,78]^{x,z,u}	3,01 [2,88; 3,14]^{x,y,v,z,u}	2,70 [2,58; 2,85]^{x,z,u}	3,53 [3,38; 3,84]^{y,z,u}	2,44 [2,31; 2,63]^{z,uu}
ЛПВП, ммоль/л					
11–14 нед.	1,33 [1,28; 1,43]^{x}	1,29 [1,20; 1,33]^{xx}	1,32 [1,25; 1,40]^{x}	1,12 [1,04; 1,19]^{y}	1,36 [1,30; 1,42]
18–21 нед.	1,20 [1,14; 1,25]^{x,z}	1,10 [1,04; 1,15]^{x,y,w,z}	1,18 [1,13; 1,24]^{x,zz}	0,98 [0,94; 1,02]^{y,z}	1,24 [1,18; 1,29]^{zz}
30–34 нед.	1,12 [1,07; 1,15]^{x,z,uu}	0,99 [0,94 1,03]^{x,y,v,z,u}	1,09 [1,05; 1,14]^{x,z,uu}	0,89 [0,85; 0,92]^{y,z,u}	1,14 [1,10; 1,19]^{z,uu}
ТГ/ЛПВП					
11–14 нед.	1,39 [1,28; 1,48]^{x}	1,48 [1,36; 1,57]^{x}	1,44 [1,31; 1,52]^{x}	1,78 [1,65; 1,85]^{y}	1,34 [1,20; 1,46]
18–21 нед.	2,02 [1,85; 2,21]^{x,z}	2,37 [2,19; 2,61]^{x,y,w,z}	2,07 [1,92; 2,24]^{x,z}	2,72 [2,63; 2,88]^{y,z}	1,93 [1,72; 2,15]^{z}
30–34 нед.	2,42 [2,28; 2,62]^{x,z,u}	2,86 [2,65; 3,07]^{x,y,v,z,u}	2,50 [2,34; 2,78]^{x,z,u}	3,43 [3,15; 3,61]^{y,z,u}	2,34 [2,23; 2,56]^{z,u}
Мочевая кислота, мкмоль/л					
11–14 нед.	161,2 [130,1; 177,8]^{x}	168,2 [137,1; 185,5]^{x}	163,3 [131,7; 181,5]^{x}	198,1 [174,3; 216,8]^{y}	156,1 [125,2; 172,1]
18–21 нед.	208,5 [171,4; 225,2]^{x,zz}	243,4 [211,3; 269,2]^{x,z}	212,2 [173,6; 227,3]^{x,zz}	303,4 [284,4; 348,5]^{y,z}	204,3 [168,2; 220,4]^{zz}
30–34 нед.	246,1 [221,2; 259,1]^{x,z,uu}	292,1 [261,1; 315,2]^{x,y,v,z,uu}	250,1 [229,1; 266,7]^{x,z,u}	378,8 [354,1; 394,8]^{y,z,u}	234,2 [208,5; 250,5]^{z,uu}

Примечание. Статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении оценивалась по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень $p<0,005$): ^{x} – различия значимы с 4-й группой (^{x} – $p<0,001$, ^{xx} – $p<0,01$); ^{y} – различия с 5-й группой (^{y} – $p<0,001$, ^{yy} – $p<0,01$); ^{v} – различия с 1-й группой (^{v} – $p<0,001$, ^{w} – $p<0,01$); для зависимых выборок применялся критерий Уилкоксона ($p<0,05$): ^{z} – различия с I триместром беременности (^{z} – $p<0,001$, ^{zz} – $p=0,02$); ^{u} – различия со II триместром (^{u} – $p<0,001$, ^{uu} – $p=0,03$).

Рисунок. Динамика показателей провоспалительного и эндотелиально-гемостазиологического паттернов у беременных групп сравнения



шением частоты сердечных сокращений и уровня АД – основными детерминантами потребления кислорода сердечной мышцей, выраженности сосудистого стресса, эндокринной регуляции и активации системы свертывания [23]. У беременных 1-й группы с этапными профилактическими мероприятиями имели место значимые различия с 4-й группой без превентивного лечения (p>0,001) по проявлениям ноктурии различной выраженности (от 2 до 4 и более пробуждений ночью для мочеиспускания); при этом с контролем различия отсутствовали (p>0,05) (табл. 1). Аналогичная ситуация прослеживается при сравнении 2-й, 3-й групп с 4-й группой, однако с контролем статистически значимые различия отсутствовали только по ноктурии с выраженными проявлениями (3, 4 и более ночных пробуждений). Данные результаты свидетельствуют о преимуществе двухэтапной превенции с догравидарным применением ИМФ в нивелировании такого раннего симптома эндотелиальной и митохондриальной дисфункции, как ноктурия.

Учитывая роль патологических ИР и гиперинсулинемии в формировании ПЭ [12], важным представляется участие висцеральной жировой ткани в механизмах развития данного осложнения беременности. Динамика накопления и распределения жировой ткани у беременных высокого риска ПЭ представлена в таблице 3.

Начиная со II триместра наблюдаются статистически значимо более высокие значения тППЖ, тПКЖ и ИЖБС у пациенток, отказавшихся от профилактических мероприятий, по сравнению с пациентками 1, 2 и 3-й групп (p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}<0,001). Кроме того, принимая во внимание выраженное благоприятное влияние ИМФ на углеводный и липидный обмен, продленный протективный эффект догестационной профилактики ИМФ обуславливает более низкие показатели накопления жировой ткани у пациенток 1-й и 3-й групп, в отличие от женщин 2-й группы со стандартной профилактикой НДАСК, достигающие статистически значимых различий к III триместру (p<0,001). Поиск обоснования клинической результативности этапного подхода к профилактике при высоком риске ПЭ нами осуществлен в направлении изучения влияния различных вариантов превенции на механизмы формирования ПЭ по результатам лабораторного мониторинга беременных (табл. 4, рисунок).

Динамическая оценка патогенетически значимых маркеров показала, что направленная догравидарная подготовка ИМФ в рамках предлагаемого метода профилактики ПЭ позволила сохранить уровень базальной гликемии на всех этапах гестации <5,1 ммоль/л в 1-й группе (4,1 [3,3; 4,5]) и 3-й группе (4,3 [3,8; 4,6]), p_{1-3}, p_{3-5}>0,05. Однако во 2-й группе (4,8 [4,3; 5,0]) и 4-й группе (5,0 [4,7; 5,5]) отмечается тенденция к повышению данного показателя в течение гестации по сравнению с контролем (4,3 [3,4; 4,5]), достигая в 4-й группе значимых различий к III триместру (p_{4-5}<0,001). Схожая динамика выявлена при анализе уровней инсулина и HOMA-IR: отсутствие значимых различий между контролем и 1-й, 3-й группой; наибольшие значения показателей выявлены у пациенток 4-й группы без профилактических мероприятий (p<0,001 со всеми группами на всех сроках обследования);

появление значимых различий в III триместре у женщин 2-й группы по сравнению с контролем (p_{2-5}<0,01) (табл. 3). Выявленные закономерности свидетельствуют о значительном вкладе догестационной инсулиносенсибилизации, заключающемся в создании положительного периконцепционного «эффекта наследия», необходимого для адаптации к гестационной метаболической перестройке за счет более интенсивной компенсации ИР и гиперинсулинемии.

Широко известно, что роль наиболее сильного индуктора ИР во время беременности отводится ПЛ, обладающему липолитическими свойствами, направленными на переключение материнского метаболизма в сторону увеличения потребления липидов и усиления ИР [11]. Важно отметить, что благодаря профилактической терапии ПЭ у пациенток 1, 2 и 3-й групп показатели ПЛ на всех этапах исследования не имели значимых различий с результатами обследования женщин с физиологической гестацией (p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}>0,05), в то время как у женщин без профилактических мероприятий выявлены наибольшие значения показателя, статистически значимо превышающие значения во всех группах (p<0,001). Также в формировании патологической ИР и, как следствие, артериальной гипертензии при ПЭ принимает участие лептин [12]. Согласно полученным данным, уровни лептина в 1, 2 и 3-й группах были достоверно ниже, чем в 4-й группе (p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}<0,001 – на всех сроках обследования), однако только в 1-й группе данный показатель значимо не превышал уровень контрольной группы в III триместре (p_{1-5}>0,05), что свидетельствует о снижении лептинорезистентности и липотоксичности у пациенток высокого риска ПЭ на фоне двухэтапной профилактики. Динамика уровня кортизола, также играющего важную роль в формировании патологической ИР и гиперинсулинемии на доклинической стадии ПЭ, имела аналогичные закономерности.

Известно, что нарушения липидного профиля (повышение фракции ОХ, ЛПНП и ТГ, снижение фракции ЛПВП) являются одним из основных маркеров дисметаболического звена патогенеза ПЭ [11]. Результаты обследования пациенток 4-й группы подтверждают формирование атерогенных изменений липидограммы у женщин с ПЭ. При этом у беременных 1, 2 и 3-й групп выявлено статистически значимое снижение уровней ТГ, ТГ/ЛПВП и повышение ЛПВП по сравнению с женщинами без профилактических мероприятий (табл. 3). Наибольший эффект превентивной терапии достигнут при применении двухэтапного метода профилактики, что подтверждается достоверно более физиологичными уровнями показателей липидного профиля при сравнении со 2-й группой (p<0,001 к концу гестации). Доказано, что нарушения пуринового обмена ассоциированы с развитием патологической ИР, в том числе и при ПЭ [12]. Согласно полученным результатам, состояние гиперурикемии значимо чаще регистрировалось у пациенток 4-й группы, при этом у пациенток 1-й и 3-й групп значения уремии были схожи с контролем (p>0,05), что обусловлено превенцией ИМФ. На фоне применения стандартной профилактики НДАСК имело место статистически значимое нарастание уровня мочевой кислоты по сравнению с 1-й и 5-й группами (p_{1-2}, p_{2-5}<0,001).

Большое количество исследований подтверждает формирование при ПЭ провоспалительных изменений. В последние годы показано, что ФНО-α является важным медиатором ИР и гиперинсулинемии [12]. Прием на догестационном этапе ИМФ имеет выраженный протективный эффект, сдерживающий избыточное нарастание ФНО-α; при этом во 2-й группе к III триместру отмечено значимое нарастание ФНО-α по сравнению с 1-й группой и контролем (p_{1-2}<0,01, p_{2-5}<0,001) (рисунок).

В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве патогенетического предшественника формирования артериальной гипертензии при ПЭ и имеет выраженную ассоциативную связь с патологическими ИР и гиперинсулинемией [24]. Важными маркерами дисфункции эндотелия являются ЦЭК, ФН, агрегационная активность тромбоцитов. Анализ количества ЦЭК у беременных 1, 2 и 3-й групп не показал статистически значимых различий с контролем в I триместре (15 [12; 18] кл/100 мкл), p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}>0,05, причем у беременных 1-й группы отсутствие различий сохранялось на протяжении всей беременности. Выявленные в 4-й группе уровни ЦЭК имели наибольшие значения, что патогенетически связано с высокой частотой реализации ПЭ (рисунок). Схожие тенденции выявлены при анализе содержания ФН, выделяющегося в плазму при повреждении эндотелиоцитов, что приводит к значительному прокоагуляционному сдвигу [13]. Агрегационная активность тромбоцитов с коллагеном во всех группах нарастала в динамике беременности [25]. На фоне применения разных вариантов профилактики ПЭ у пациенток 1, 2 и 3-й групп уровень агрегации тромбоцитов оставался статистически значимо ниже, чем у беременных, отказавшихся от профилактики (p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4}<0,001 – в 18–21 и 30–34 недель), и не имел различий с контролем (37,4 [34,5; 41,1]%, 42,1 [40,8; 45,3]%, 46,2 [42,1;48,1]% соответственно I, II, III триместрам), p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}>0,05.

Хорошо исследовано при беременности формирование проангиогенного состояния, связанного с устойчивым развитием эмбрио(фето)плацентарного комплекса и защитой эндотелия сосудов от избыточной активации и альтерации [26, 27]. Это подтверждается динамикой ФРП (рисунок). При применении профилактической терапии у женщин 1, 2 и 3-й групп уровни показателя оставались более высокими по сравнению с 4-й группой, причем у женщин с двухэтапной превенцией – догестационным приемом ИМФ и НДАСК во время беременности – отмечаются наиболее схожие с контролем показатели (248 [224; 272], 431 [393; 478], 591 [531; 638] пг/мл соответственно I, II, III триместрам), p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}>0,05. Важным пептидом, модулирующим патологическую ИР и играющим роль в патогенезе ПЭ,

является ПАМГ-1 [12]. У всех женщин с проведенной профилактикой ПЭ уровень ПАМГ-1 был статистически значимо ниже, чем у пациенток 4-й группы (p<0,001), что соответствовало менее выраженному нарастанию ИР, гиперинсулинемии и меньшей частоте реализации ПЭ.

Следовательно, в основе снижения сердечно-сосудистого риска у женщин с высокой вероятностью реализации ПЭ лежат доказанные в многочисленных исследованиях эффекты ИМФ, реализуемые благодаря активации аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы – ключевого фермента энергетического гомеостаза и клеточного метаболизма, базового защитного фактора сердечно-сосудистой системы [28], и последующему ингибированию нутриент-сенсорного сигнального пути мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), что растормаживает сенесцентные клетки с исчерпанным ресурсом деления, ограничивает их гиперфункцию, в том числе провоспалительную, гиперсекрецию и уменьшает устойчивость к сигналам митогенов, включая инсулин [29]. Достигаемая превенцией ИМФ оптимизация внутриклеточных сигнальных путей на периконцепционном этапе, потенцируемая влиянием гестационного профилактического агента – НДАСК, способствует тому, что гестационные ИР и гиперинсулинемия, нарастающие вследствие действия плацентарных контринсулярных факторов, сохраняют физиологический характер и не инициируют механизмы гестационной гипертензии и полиорганной недостаточности через формирование воспалительно-оксидативно-тромбогенного статуса. Объективизация размера эффекта превентивного вмешательства проведена путем расчета показателей ОР, СОР, САР, ЧБНЛ с 95% ДИ. В группах с различными превентивными подходами показатели распределились соответственно следующим образом: 1-я группа – 0,26 [0,14; 0,49], 73,7% [50,9; 85,9], 36,3% [22,6; 50,1], 3 [2; 4] (χ^2=21,58, p<0,001); 3-я группа – 0,37 [0,21; 0,63], 63,4% [36,9; 78,8], 31,3% [16,8; 45,8], 4 [2; 6] (χ^2=14,47, p<0,001); 2-я группа – 0,62 [0,41; 0,94], 37,8% [6,0; 58,8], 18,7% [3,1; 34,2], 6 [3; 32] (χ^2=4,62, p=0,03), что свидетельствует о более высокой эффективности двухэтапного метода профилактики ПЭ у женщин высокого риска с применением ИМФ на прконцепционном и НДАСК на гестационном этапах.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнения ключевая роль преконцепционной подготовки беременных групп высокого риска, способствующей гармоничной гестационной перестройке и сдерживающей раннюю манифестацию и тяжесть проявлений осложнений беременности.

В ходе исследования проведена оценка эффективности двухэтапного метода профилактики ПЭ, заключающегося в догравидарном применении ИМФ и НДАСК на гестационном этапе. Клинико-лабораторные параллели у беременных высокого риска ПЭ позволили доказать преимущество этапного подхода, реализующего через эпигенетические механизмы положительный «эффект метаболической памяти», что подтверждено усилением механизмов интенсивной компенсации ИР и гиперинсулинемии, содержанием клеточных маркеров повреждения и ремоделирования сосудистого эндотелия и объективизировано показателями размера эффекта превентивного действия. Ограничение профилактических мероприятий догравидарным этапом с использованием ИМФ не обеспечивает сохранения полноценной гестационной адаптации на всем протяжении беременности, что реализуется в меньшей клинической эффективности. Снижение результативности при изолированном применении НДАСК связано с отсутствием периконцепционного влияния на ключевые события ранних сроков гестации, определяющие закономерности последующего течения беременности. Преимуществом двухэтапного подхода к профилактике ПЭ является монотерапия на каждом этапе превенции безопасными препаратами с хорошо известными фармакологическими свойствами, доказанными биологическими эффектами.

Таким образом, новая стратегия в профилактике ПЭ представлена этапным подходом, обеспечивающим снижение сердечно-сосудистого риска путем формирования метаболической устойчивости у женщин высокого риска ПЭ с этапа планирования беременности, и реализована в перспективном высокоэффективном патогенетически обоснованном методе превенции, направленном на улучшение акушерских исходов и стабилизацию сердечно-сосудистого континуума в последующих этапах жизни.

Литература/References

1. *Ходжаева З.С., Ошхунова М.С., Муминова К.Т., Горина К.А., Холин А.М.* Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 57-65. [Khodzhaeva Z.S., Oshkhunova M.S., Muminova K.T., Gorina K.A., Kholin A.M. Prediction and early diagnosis of preeclampsia: scientific perspectives and clinical opportunities. Obstetrics and Gynecology. 2022; (12): 57-65. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.218.
2. *Серов В.Н., Нестерова Л.А.* Особенности современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2022; 3: 5-11. [Serov V.N., Nesterova L.A. Features of modern obstetrics. Obstetrics and Gynecology. 2022; (3): 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.5-11.
3. *Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H.* Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(3): 287-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561.
4. *Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C, O'Gorman N., Syngelaki A., de Paco Matallana C.* et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2017; 377(7): 613-22. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1704559.
5. *Khan H., Kanny O., Syed M.H., Qadura M.* Aspirin resistance in vascular disease: a review highlighting the critical need for improved point-of-care testing and personalized therapy. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(19): 11317. https://dx.doi.org/10.3390/ijms231911317.
6. *Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah Á.N., Torloni M.R.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 10(10): CD001059. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001059.pub3.

7. *Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Кузьмина А.И., Зуморина Э.М., Якушева А.О.* Роль инсулинорезистентности в механизмах адаптации и формировании патологии послеродового и раннего неонатального периодов. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 28-36. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kuzmina A.I., Zumorina E.M., Yakusheva A.O. Role of insulin resistance in the mechanisms of adaptation and development of disease in postpartum and early neonatal periods. Obstetrics and Gynecology. 2022; (2): 28-36. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.28-36.
8. *Wu P., Haththotuwa R., Kwok C.S., Babu A., Kotronias R.A., Rushton C.* et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2017; 10(2): e003497. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
9. *Testo A.A., McBride C., Bernstein I.M., Dumas J.A.* Preeclampsia and its relationship to pathological brain aging. Front. Physiol. 2022; 13: 979547. https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.979547.
10. *Godoy-Matos A.F., Silva Júnior W.S., Valerio C.M.* NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. Diabetol. Metab. Syndr. 2020; 12: 60. https://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y.
11. *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.
12. *Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Зуморина Э.М., Кузьмина А.И.* Формирование преэклампсии с позиции отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта синдрома инсулинорезистентности. Акушерство и гинекология. 2022; 4: 64-74. [Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Azamatov A.R., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Zumorina E.M., Kuzmina A.I. Preeclampsia as a separate gestational clinical and pathogenetic form of insulin resistance syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2022; (4): 64-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.64-74.
13. *Herman R., Kravos N.A., Jensterle M., Janež A., Dolžan V.* Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(3): 1264. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23031264.
14. *Boddepalli C.S., Gutlapalli S.D., Lavu V.K., Abdelwahab Mohamed Abdelwahab R., Huang R., Potla S.* et al. The effectiveness and safety of metformin compared to sulfonylureas in diabetic nephropathy: a systematic review. Cureus. 2022; 14(12): e32286. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.32286.
15. *Milovanovic S., Silenzi A., Kheiraoui F., Ventriglia G., Boccia S., Poscia A.* Detecting persons at risk for diabetes mellitus type 2 using FINDRISC: results from a community pharmacy-based study. Eur. J. Public Health. 2018; 28(6): 1127-32. https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/cky009.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М.; 2022. [Ministry of Health of Russian Federation. National clinical guidelines «Type 2 diabetes in adults». Moscow; 2022. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. М.; 2021. [Ministry of Health of Russian Federation. National clinical guidelines «Pre-eclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum period». Moscow; 2021. (in Russian)]. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
18. *Ланг Т., Альтман Д.* Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1: 11-6. [Lang T., Altman D. Basic description of statistical analysis in articles published in biomedical journals. The leadership of the «Statistical analyses and methods in the published literature (SAMPL)». Medical Technologies. Evaluation and Selection. 2014; (1): 11-6. (in Russian)].
19. *de Moel-Mandel C.* Understanding and communicating epidemiological measures of risk and benefit. Fam. Pract. 2023; 40(2): 423-5. https://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmac117.
20. *Altikardes Z.A., Kayikli A., Korkmaz H., Erdal H., Baba A.F., Fak A.S.* A novel method for dipper/non-dipper pattern classification in hypertensive and non-diabetic patients. Technol. Health Care. 2019; 27(Suppl. 1): 47-57. https://dx.doi.org/10.3233/THC-199006.
21. *Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г.* Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна. Альманах клинической медицины. 2019; 47(3): 266-75. [Kalachin K.A., Pyregov A.V., Shmakov R.G. Gestational sleep apnea. The relationship of pregnancy and preeclampsia with obstructive sleep apnea syndrome. > Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47(3): 266-75. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-031.
22. *Gordon D.J., Emeruwa C.J., Weiss J.P.* Management strategies for nocturia. Curr. Urol. Rep. 2019; 20(11): 75. https://dx.doi.org/10.1007/s11934-019-0940-2.
23. *Lombardo R., Tubaro A., Burkhard F.* Nocturia: the complex role of the heart, kidneys, and bladder. Eur. Urol. Focus. 2020; 6(3): 534-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2019.07.007.
24. *Сухих Г.Т., Силачев Д.Н., Горюнов К.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 K.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.
25. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В.* Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 21-6. [Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Severe forms of preeclampsia as a manifestation of thrombotic microangiopathy. Obstetrics and Gynecology. 2017; (4): 21-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.21-6.
26. *Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Кузина Е.Ю.* Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017; 4(4): 181-6. [Ignatko I.V., Florova V.S., Kuznetsov A.S., Kuzina E.Yu. The role of biochemical markers in stratifying the risk of developing preeclampsia: a clinician's perspective. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2017; 4(4): 181-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-181-186.
27. *Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В., Мингалиева Л.К., Гогель Л.Ю., Белоконева Т.С., Калинкина О.Б., Жернакова Е.В., Юсупова Р.Р.* Универсальный подход к профилактике синдрома патологической беременности. Наука и инновации в медицине. 2017; 1(5): 13-23. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Marty'nova N.V., Mingalieva L.K., Gogel' L.Yu., Belokoneva T.S. et al. Universal approach to the prevention of the syndrome of pathological pregnancy. Science and Innovation in Medicine. 2017; 1(5): 13-23. (in Russian)].
28. *Hasanvand A.* The role of AMPK-dependent pathways in cellular and molecular mechanisms of metformin: a new perspective for treatment and prevention of diseases. Inflammopharmacology. 2022; 30(3): 775-88. https://dx.doi.org/10.1007/s10787-022-00980-6.
29. *Triggle C.R., Mohammed I., Bshesh K., Marei I., Ye K., Ding H.* et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? Metabolism. 2022; 133: 155223. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223.

Поступила 31.05.2023
Принята в печать 29.08.2023
Received 31.05.2023
Accepted 29.08.2023

Сведения об авторах:
Тезиков Юрий Владимирович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, 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.
Липатов Игорь Станиславович, профессор, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, 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.
Зуморина Эллина Маратовна, врач акушер-гинеколог, Самарская областная клиническая больница 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.
Азаматов Амир Русланович, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, +7(846)958-24-18, azamatov.amir@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0372-6889, SPIN-код: 9261-9264, Author ID: 1013819, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чекаловец Анастасия Леонидовна, студентка 6 курса Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, chekalovets1999@icloud.com, https://orcid.org/0009-0008-9777-8076, Researcher ID: IQU-6493-2023, SPIN-код: 7128-2648, Authors ID: 1200421, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Борисова Анастасия Игоревна, студентка 5 курса Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, nsts.nvk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4604-9099, SPIN-код: 6245-2050, Authors ID: 1146911, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Голоднова Анастасия Михайловна, студентка 5 курса Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, anastacia_gol1999@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-4312-1281, SPIN-код: 1338-6990, Authors ID: 1200403, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Authors' information:
Yurii V. Tezikov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, 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.
Igor S. Lipatov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, 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
Ellina M. Zumorina, Obstetrician-Gynecologist at the 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.
Amir R. Azamatov, PhD, Obstetrician-Gynecologist at the Perinatal Center, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, +7(846)958-24-18, azamatov.amir@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0372-6889, SPIN-код: 9261-9264, Author ID: 1013819, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159.
Victor L. Tyutyunnik, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Department of Research Administration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Research, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anastasia L. Chekalovets, 6th year student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, chekalovets1999@icloud.com, https://orcid.org/0009-0008-9777-8076, Researcher ID: IQU-6493-2023, SPIN-код: 7128-2648, Authors ID: 1200421, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Anastasia I. Borisova, 5th year student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, nsts.nvk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4604-9099, SPIN-код: 6245-2050, Authors ID: 1146911, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Anastasia M. Golodnova, 5th year student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, anastacia_gol1999@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-4312-1281, SPIN-код: 1338-6990, Authors ID: 1200403, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.

©Коллектив авторов, 2023

А.В. МОХ[2], С.А. ЛЕВАКОВ[1]

СТЕРОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ МОЧИ У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Перинатальный центр, Москва, Россия

Цель: *Оценить особенности стероидного профиля и количественного определения стероидов мочи у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и гиперандрогенией (ГА).*

Материалы и методы: *Выполнено проспективное исследование. Период исследования: 2014–2019 гг. Клиническая база: родильный дом № 1, филиал ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова (Москва). Включены 98 женщин: 63 с ИЦН (основная группа), 35 – без ИЦН (группа контроля). ГА оценена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по стероидному профилю и количественному определению стероидов мочи в рамках стратификации метаболитов. Статистическая обработка и анализ данных выполнены с применением программ Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0. Оценены особенности стероидного профиля мочи беременных с ИЦН и ГА.*

Результаты. *Женщин с ИЦН, вне зависимости от ГА, отличают: более высокий уровень андростерона (абс.) ($p<0,001$), суммы 17-КС ($p=0,02$), дискриминанты ван де Калсейде ($p<0,001$), дельта-5-прегнандиола ($p=0,03$); но более низкий уровень 16-альфа-Гидрокси-Et ($p<0,001$), 16-альфа-Гидрокси-An ($p<0,001$) и 16-альфа-Гидрокси-DHEA ($p=0,02$); комбинация маркеров – дискриминанта ван де Калсейде, 16-альфа-Гидрокси-An, allo-Pd, холестерин и эстрон (ОШ=19,5). Женщин с ИЦН, ассоциированной с ГА, отличают: более высокие показатели An, абс. ($p=0,001$), дискриминанты ван де Калсейде ($p=0,002$), Et/Ch ($p=0,0003$) и эстрона ($p=0,03$), и более низкие – 11-Keto-Et, абс. ($p=0,005$), % от суммы 17-КС ($p=0,001$), 16-альфа-Гидрокси-Et ($p=0,04$). Установлена связь ИЦН с ГА (ОШ=3,48; 95% ДИ 1,37–8,84). Выявлен тренд сопряженности ИЦН с ГА яичникового генеза, в сравнении со смешанным (ОШ=1,62; 95% ДИ 0,17–15,72).*

Заключение: *ГА может привести к изменениям в метаболических процессах, проявляющимся в стероидном профиле мочи, так как моча является отражением общего метаболического состояния и содержит в себе метаболиты. Основываясь на данных стратификации, можно выявить определенные метаболические образцы, которые свидетельствуют о связи между ГА и потенциальным риском развития ИЦН. Изучение стероидного профиля мочи в сочетании со стратификацией метаболитов представляет собой важный инструмент для определения связи между ГА и риском ИЦН, а также дает понимание метаболических процессов, лежащих в основе этой связи.*

Ключевые слова: *гиперандрогения, истмико-цервикальная недостаточность, невынашивание, беременность, стратификация метаболитов.*

Вклад авторов: Леваков С.А. – разработка дизайна исследования, осуществление руководства; Мох А.В. – разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
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: Мох А.В., Леваков С.А. Стероидный профиль мочи у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и гиперандрогенией. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 72-81
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.167

©A group of authors, 2023

A.V. MOKH[2], S.A. LEVAKOV[1]

URINE STEROID PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY AND HYPERANDROGENISM

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Mosow, Russia
[2]Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Perinatal Center, Moscow Russia

Objective: *To evaluate the features of urine steroid profile and quantification of urinary steroids in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency (ICI) and hyperandrogenism (HA).*

Materials and methods: *A prospective cohort controlled study was conducted from 2014 to 2019 in Maternity hospital No. 1, a branch of the City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov (Moscow). The study included 98 women. The main group consisted of 63 women with ICI. The control group included 35 women without ICI. HA was assessed by determination of the steroid profile and quantification of urinary steroids using high-performance liquid chromatography. Statistical data processing and analysis was performed using Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0. Specific characteristics of urine steroid profile in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency and hyperandrogenism were evaluated.*

Results: *The women with ICI, regardless of the presence or absence of HA, were characterized by monomarkers of the steroid profile of urine – higher levels of androsterone (abs.) ($p<0.001$), total 17-ketosteroids (17-CS) ($p=0.02$), van de Calseide discriminants ($p<0.001$), delta-5-pregnandiol ($p=0.03$), but low levels of 16-alpha-Hydroxy-Et ($p<0.001$), 16-alpha-Hydroxy-An ($p<0.001$) and 16-alpha-hydroxy-DHEA ($p=0.02$); a combination of markers – van de Kalseide discriminant, 16-alpha-Hydroxy-An, allo-Pd, cholesterol and estrone (OR=19.5). In women with ICI associatade with HA are characterized by the markers: higher values of An, abs. ($p=0.001$), van de Calseide ($p=0.002$), Et/Ch ($p=0.0003$) and estrone ($p=0.03$) discriminants, and lower ones – 11-Keto-Et, abs. ($p=0.005$) and % of the sum of 17-KS ($p=0.001$), 16-alpha-Hydroxy-Et ($p=0.04$). An association between ICI and HA was established (OR=3.48, 95% CI 1.37–8.84). A trend of greater association of GA of ovarian origin with ICI was revealed in comparison with mixed origin (OR=1.62 (95% CI 0.17–15.72).*

Conclusion: *HA may lead to changes in metabolic processes, that are manifested by urine steroid profile, since urine composition reflects a general metabolic state and contains metabolites. Based on the stratification data, it is possible to identify specific metabolic patterns that indicate an association between GA and the potential risk of developing ICI.*

Keywords: *hyperandrogenism, isthmic-cervical insufficiency, miscarriage, pregnancy, stratification of metabolites.*

Authors' contributions: Levakov S.A. – design of the study, study manager; Mokh A.V. – design of the study, data collection and analysis, article writing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest to declare.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Ethical Approval: This study was approved by the local Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) on January 20, 2022.
Patient Consent for Publication: The patients 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: Mokh A.V., Levakov S.A. Urine steroid profile in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency and hyperandrogenism. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 72-81 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.167

Проблема невынашивания беременности (НБ) вышла за рамки акушерства и гинекологии, требуя глубоких знаний в других областях медицины, эндокринологии в частности. Недостаточными знаниями этиопатогенеза НБ объясняют трудности его прогнозирования, профилактики, несвоевременность диагностики, неудачи лечения. Потенциальным предшественником преждевременных родов признана истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [1–5], выявляемая в 0,5% общей акушерской популяции [6], составляющая 1% числа всех беременностей [7], 8% [2] или 20% спонтанных потерь беременности во II триместре [6, 7]. Одним из риск-факторов НБ признана гиперандрогения (ГА) [8].

Вопреки тому, что ИЦН и ГА – два состояния, прямая связь между которыми в России ранее не была глубоко исследована, существует несколько механизмов их взаимодействия. Во-первых, андрогены могут воздействовать на метаболизм коллагена в соединительной ткани, что может влиять на устойчивость шейки матки к растяжению [2]. Во-вторых, известно, что ГА может индуцировать воспалительную реакцию, которая может оказывать воздействие на функцию и структуру шейки матки [4]. Кроме того, ГА часто связана с синдромом поликистозных яичников, что может косвенно влиять на риск развития ИЦН [5]. Наконец, гормональные нарушения, вызванные ГА, могут также влиять на функцию шейки матки.

При этом с целью диагностики ГА более десятка лет исследуется стероидный профиль мочи женщин [9]. Еще в 2008 г. [10] было показано, что клинические проявления ГА сочетаются с преобладанием в стероидном профиле мочи метаболитов андрогенов яичникового происхождения над метаболитами андрогенов надпочечникового происхождения, отсутствием изолированной надпочечниковой ГА. Оценка стероидного профиля мочи по информативности конкурирует с малой дексаметазоновой пробой.

В 2009 г. [11] была убедительно доказана значимость эндокринно-гормональных нарушений в патогенезе рефрактерных форм угревой болезни у женщин, основанных на анализе стероидного профиля мочи (андростерона (An), этиохоланолона (Et), дегидроэпиандростерона (DHEA), 11-кетоандростерона (11-Keto-An), 11-кетоэтиохоланолона (11-Keto-Et), 11-β-кетогидроксиандростерона (11-OH-Keto-An), 11-13-Гидроксиэтиохоланолона (11-OH-Keto-Et), холестерина (Ch), их соотношения), более информативного, чем оценка гормонов крови.

Принимая во внимание то, что особенности метаболизма стероидных гормонов в репродуктивном возрасте у женщин с ГА (неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников с

дефектом 21-гидроксилазы, синдромом поликистозных яичников, синдромом ГА при наличии ожирения, идиопатической ГА) достаточно изучены [12], эта тема остается востребованной [13, 14]. Бессимптомность ИЦН, несвоевременная диагностика объясняют отсрочку профилактических и лечебных мероприятий. Оценка стероидного профиля мочи представляется информативным методом ранней дифференциальной диагностики генеза ГА при беременности, необходимой для выбора эффективных мер профилактики ИЦН и своевременной коррекции.

Цель настоящего исследования: оценить особенности стероидного профиля и количественного определения стероидов мочи у беременных с ИЦН и ГА.

Материалы и методы

Выполнено проспективное когортное контролируемое исследование. Период исследования: 2014–2019 гг. Клиническая база: родильный дом № 1, филиал ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова (Москва). Включены 98 женщин с одноплодной беременностью: 63 с ИЦН (основная группа), 35 – без ИЦН (группа контроля). ГА оценена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на основании стероидного профиля и количественного определения стероидов мочи (газовый хроматограф Agilent 6850, Agilent Technologies, США).

Статистический анализ

Статистическую обработку и анализ данных выполняли с применением программ Microsoft Excel 2007, Statistica (версия 12.0; StatSoft; TIBCO Software). Количественные данные, с учетом нормальности распределения признака, описывались с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные показатели представляли в абсолютных *(n)* и в относительных (%) величинах.

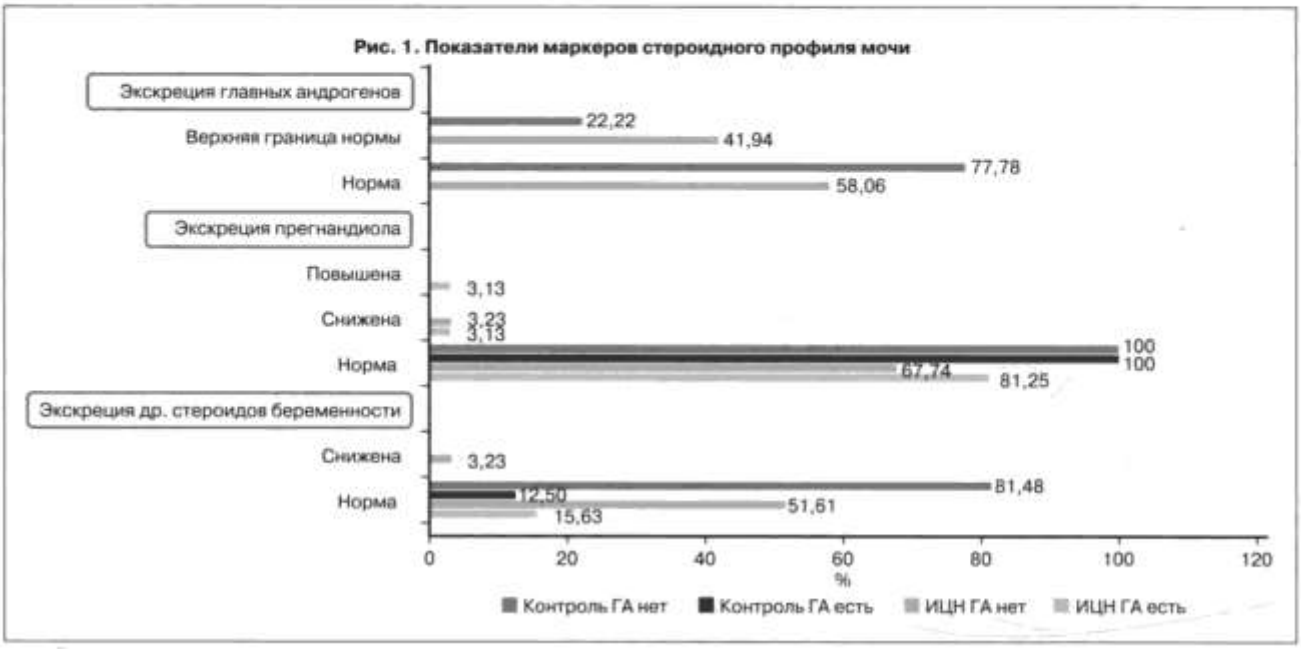
Значимость различий *(p)* оценивали: при наличии нормальности распределения признаков и однородности дисперсий по t-критерию Стьюдента, при ненормальности – U-критерию Манна–Уитни. За критическую принимали величину уровня значимости *(p)* менее 0,05. Значимость различий исходов вследствие изучаемого фактора оценивали по критерию хи-квадрат *(χ^2)*, при численности участников исследования менее 10 – χ^2 с поправкой Йейтса. Тесноту связи изучаемого исхода и фактора воздействия оценивали при помощи отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Для решения задачи бинарной классификации (разделения данных на два класса) использовали логистическую регрессию – это алгоритм машинного обучения для прогнозирования вероятности принадлежности объекта к одному из классов. Оценивали свободный член (B0), стандартную ошибку, критерий Вальда и его значимость (*p*-значение). Отношение несогласия вычисляется как отношение произведения чисел правильно расклассифицированных наблюдений к произведению чисел неправильно расклассифицированных. Отношение несогласия больше 1 показывает, что построенная классификация лучше, чем если проводить классификацию наугад. Оценку качества полученных моделей основывали на построении ROC-кривой, определения AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой). Качество модели отражал численный показатель AUC: его значения от 8,0 и выше свидетельствовали об очень хорошем качестве математической модели.

Результаты

Стероидный профиль мочи соответствовал ГА у 32/63 (50,79%) женщин с ИЦН (из них: у 26/31 (81,25%) – смешанного генеза, у 6/31 (18,75%) – яичникового) и у 22,86% женщин группы контроля (из них: у 7/8 (87,5%) – смешанного генеза, у 1/27 (12,5%) – яичникового).

Рис. 1. Показатели маркеров стероидного профиля мочи



Отмечено, что у части женщин без ГА как с ИЦН, так и группы контроля уровень андрогенов, соответствуя норме, достигал верхних ее границ, а у женщин с ИЦН отмечен сниженный уровень экскреции прегнандиола и других стероидов беременности, отражая угрозу невынашивания (рис. 1).

При отсутствии ИЦН у 6/35 (17,14%) женщин показатели главных андрогенов соответствовали верхним границам нормы. При сравнении всех 22 маркеров стероидного профиля мочи установлены значимые в дифференцировке женщин с ИЦН и без нее (группы контроля), независимо от наличия или отсутствия у них ГА (табл. 1).

Женщин с ИЦН от группы контроля отличали: более высокий уровень андростерона (абс.) (p<0,001), суммы 17-КС (p=0,02), дискриминанты ван де Калсейде (p<0,001), дельта-5-прегнандиола (p=0,03), но более низкий уровень 16-альфа-Гидрокси-Et (p<0,001), 16-альфа-Гидрокси-An (p<0,001) и 16-альфа-Гидрокси-DHEA (p=0,02) (рис. 2).

Особенностями стероидного профиля мочи женщин с ИЦН, независимо от наличия или отсут-

Таблица 1. Маркеры стероидного профиля мочи, дифференцирующие женщин с ИЦН

Маркер стероидного профиля мочи	ИЦН		Контроль		p
	M	SD	M	SD	
Андростерон (An), абс. (референсные значения 3,8–15,1)	15,88	1,17	15,10	0,69	0,0005*
An, % от суммы 17-КС	42,10	2,84	41,81	1,96	0,60
Этиохоланолон (Et), абс. (референсные значения 3,0–14,8)	10,80	1,14	10,56	0,93	0,31
Et, % от суммы 17-КС	28,80	4,12	29,29	3,6	0,56
Дегидроэпиандростерон (DHEA), абс. (референсные значения 0–2,8)	2,80	0,68	2,60	0,55	0,14
DHEA, % от суммы 17-КС	7,36	1,26	7,15	1,17	0,44
11-Кетоандростерон (11-Keto-An), абс. (референсные значения 0,3–2,7)	2,62	1,18	2,45	0,69	0,42
11-Keto-An, % от суммы 17-КС	6,75	2,52	6,69	1,48	0,89
11-Кетоэтиохоланолон (11-Keto-Et), абс. (референсные значения 0,4–2,5)	1,27	0,41	1,28	0,48	0,92
11-Keto-Et, % от суммы 17-КС	3,32	1,00	3,50	1,23	0,43
11β-Гидроксиандростерон (11-β-OH-An), абс. (референсные значения 2,0–7,5)	2,79	0,62	2,74	0,4	0,69
11β-OH-A, % от суммы 17-КС	7,38	1,50	7,50	0,87	0,65
11β-Гидроксиэтиохоланолон (11 β-OH-Et), абс. (референсные значения 0,5–3,1)	1,69	1,14	1,51	0,76	0,41
11β-OH-Et, % от суммы 17-КС	4,29	2,50	4,07	1,7	0,64
Сумма 17-КС (референсные значения 9,9–35,5)	37,83	3,49	36,26	2,27	0,02*
Дискриминанта ван де Калсейде (референсные значения <3,0)	2,79	0,14	2,68	0,1	0,0002*
Прегнандиол (Pd) (референсные значения 32,2–220)	104,39	29,87	112,29	19,03	0,18
алло-Прегнандиол (allo-Pd) (референсные значения 2,2–8,0)	19,17	10,15	9,13	6,37	0,98
Прегнанолон (референсные значения 1,3–21,7)	28,33	14,20	25,05	6,82	0,20
Дельта-5-прегнандиол (дельта-5-Pd) (референсные значения 0,2–1,2)	0,52	0,17	0,45	0,14	0,03*
Прегнантриол (Pt) (референсные значения 0,2–1,2)	0,44	0,17	0,39	0,11	0,18
16-альфа-Гидрокси-Et (референсные значения 4,3–39,5)	7,85	6,25	11,74	4,96	0,002*
16-альфа-Гидрокси-An (референсные значения 4,3–39,5)	8,33	4,91	11,65	4,62	0,002*
16-альфа-Гидрокси-DHEA (референсные значения 4,3–39,5)	11,95	6,76	15,00	5,17	0,02*
Эстрадиол	21,19	6,36	19,88	3,31	0,26
Эстрон	11,96	3,28	11,41	2,28	0,38
Холестерин (Ch) (референсные значения 5,6–9,8)	7,85	0,84	8,19	0,87	0,07
An/Et (активность 5-альфа-редуктазы) (референсные значения 0,5–2,5)	1,49	0,24	1,45	0,16	0,35
Et/Ch (референсные значения >1,2)	1,38	0,17	1,31	0,24	0,09

Примечание: * – статистическая значимость различий между группами основана на оценке t-критерия Стьюдента.

ствия ГА, явились: 1) повышение андрогенных маркеров как преимущественно яичникового, так и смешанного генеза (андростерон (абс.), сумма 17-КС, дискриминанта ван де Калсейде [величина, показывающая вероятность наличия синдрома поликистозных яичников, вычисляется по формуле 0,09×(An+Et+11-OH-An+An/Et)]); 2) повышение уровня дельта-5-Прегнандиола – метаболита прогестинов, что, вероятно, отражает компенсаторных механизмов организма женщины, направленные на сохранение беременности; 3) снижение уровня метаболитов андрогенов, как яичникового, так и смешанного генеза (16-альфа-Гидрокси-Et, 16-альфа-Гидрокси-An, 16-альфа-Гидрокси-DHEA) (табл. 2).

Из таблицы 2 следует, что установленные значения маркеров стероидного профиля мочи различались с точностью более 80% женщин с ИЦН и группы контроля, независимо от наличия или отсутствия ГА. Следует особо отметить, что все пороговые значения маркеров соответствовали средним значениям нормального диапазона, находились не только вне критериев ГА, но не приближались к верхним границам.

Установлена также комбинация маркеров стероидного профиля мочи, различающая женщин с ИЦН, независимо от наличия или отсутствия ГА (табл. 3).

Маркеры, вошедшие в данную комбинацию, частично отличались от мономаркеров, представленных выше. Также комбинацию сформировали маркеры, уровни которых могли значимо различаться у женщин с ИЦН и группы контроля (дискриминанта ван де Калсейде, 16-альфа-Гидрокси-An, алло-Прегнандиол (allo-Pd)), но и быть сопоставимыми между группами (холестерин и эстрон).

Общая точность прогноза дифференцировки женщин с наличием или отсутствием ИЦН на осно-

Таблица 2. Маркеры стероидного профиля мочи, отличающие женщин с ИЦН, независимо от наличия ГА. Параметры бинарной логистической регрессии. Переменные отклика: 0 – ИЦН нет, 1 – ИЦН есть

Параметр анализа логистической регрессии	Независимые переменные (предикторы)							
	Андростерон (An), абс. χ^2=12,750; p=0,0004		Сумма 17-КС χ^2=6,0431; p=0,01		Дискриминанта ван де Калсейде (<3,0) χ^2=14,691; p=0,0001		Дельта-5-Прегнандиол χ^2=4,75; p=0,03	
	Const. B0	An	Const. B0	Сумма 17-КС	Const. B0	Дискриминанта ван де Калсейде	Const. B0	Дельта-5-Pd
Оценка	-11,70	0,79	-6,22	0,18	-18,13	6,84	-0,91	3,07
Стандартная ошибка	3,81	0,25	3,00	0,08	5,50	2,02	0,73	1,48
χ^2 Вальда	9,44	10,26	4,30	5,07	10,88	11,47	1,55	4,28
p-value	0,00	0,00	0,04	0,02	0,00	0,00	0,21	0,04
Точность классификации: ИЦН	82,3%		95,2%		85,5%		96,8%	
Критерий ИЦН	14,6 и выше (3,8–15,1)		34 и выше (9,9–35,5)		2,65 и выше (<3,0)		0,3 и выше (0,2–1,2)	

Параметр анализа логистической регрессии	16-альфа-Гидрокси-Et χ^2=9,3307; p=0,002		16-альфа-Гидрокси-An χ^2=9,9996; p=0,00157		16-альфа-Гидрокси-DHEA χ^2=5,22; p=0,02	
	Const. B0	16-альфа-Гидрокси-Et	Const. B0	16-альфа-Гидрокси-An	Const. B0	16-альфа-Гидрокси-DHEA
Оценка	1,64	-0,11	1,96	-0,14	1,61	-0,08
Стандартная ошибка	0,44	0,04	0,53	0,05	0,53	0,03
χ^2 Вальда	13,86	8,46	13,61	8,66	9,40	4,94
Оценка	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03
Точность классификации: ИЦН	87,1%		83,9%		88,7%	
Критерий ИЦН	15 и ниже (4,3–39,5)		14 и ниже (4,3–39,5)		20 и ниже (4,3–39,5)	

Таблица 3. Комбинация маркеров, различающая женщин с ИЦН, независимо от наличия или отсутствия ГА. Параметры бинарной логистической регрессии. Переменные отклика: 0 – ИЦН нет, 1 – ИЦН есть

Параметр анализа логистической регрессии	Свободный член B0	Независимые переменные (предикторы)			
		Дискриминанта ван де Калсейде	16-альфа-Гидрокси-An	Дельта-5-Pd	Ch
Оценка	-20,19	9,75	-0,25	5,11	-0,72
Стандартная ошибка	7,34	2,84	0,07	2,19	0,33
χ^2 Вальда	7,57	11,79	12,59	5,43	4,73
p-value	0,01	0,00	0,00	0,02	0,03

вании комплекса маркеров стероидного профиля мочи составила 82,47% (ОШ=19,5; Log-ОШ=2,97): наличия ИЦН – 87,1%, отсутствия – 74,29%. ROC-кривая, характеризующая точность дифференцировки, представлена на рисунке 3.

Таким образом, стероидный профиль мочи на основании моно- или комплекса маркеров явился объективным методом диагностики ИЦН, независимо от наличия или отсутствия ГА.

Представилось возможным установить связь ИЦН с ГА (χ^2=6,159, p=0,014; ОШ=3,48, 95% ДИ 1,37–8,84) (табл. 4).

Несмотря на то что количество женщин с ИЦН и ГА различного генеза было сопоставимо (χ^2=0,011, p=0,92), яичниковый генез ГА оказался более сопряженным с ИЦН. Нами были выделены маркеры, значимо различающие женщин с ИЦН, ассоциированной с ГА или нет (табл. 5).

Значимость различий женщин с ИЦН от группы контроля определяли практически только андрогены (6 из 7), несмотря на широкий спектр 29 маркеров стероидного профиля мочи: при ГА(+) дифференцировку определяли более высокие (p<0,05) показатели An, дискриминанты ван де Калсейде, Et/Ch и эстрона и более низкие – 11-Keto-Et, абс. и % от суммы 17-КС, 16-альфа-Гидрокси-Et. При ГА(-) из 9 маркеров 7 являлись андрогенами, женщин с ИЦН от группы контроля отличали (p<0,05) значительно более низкий уровень 11-Keto-An, абс. и % от суммы 17-КС, 11β-OH-Et, абс. и % от суммы 17-КС, 16-альфа-Гидрокси-Et, 16-альфа-Гидрокси-An и 16-альфа-Гидрокси-DHEA. Следует подчеркнуть, что только у женщин без ГА ИЦН сопровождалась значительно более низкими показателями Pd (89,91±23,98 и 107,41±20,38 мкМоль/24 ч, p=0,004) и allo-Pd (15,02±6,30 и 19,76±7,02 мкМоль/24 ч, p=0,009), отражающими угрозу невынашивания беременности. У женщин с ГА при ИЦН и в группе контроля уровень Pd (118,87±28,39 и 117,53±17,91 мкМоль/24 ч, p=0,9) и allo-Pd (23,32±11,60 и 17,01±2,72 мкМоль/24 ч, p=0,14) были сопоставимы.

Учитывая сопряженность ГА с ИЦН, были рассчитаны значения каждого маркера (мономаркера) стероидного профиля мочи, различающие женщин с ГА основной и контрольной групп (табл. 6).

Рис. 2. Маркеры стероидного профиля мочи, значимо различающие женщин с ИЦН и группы контроля

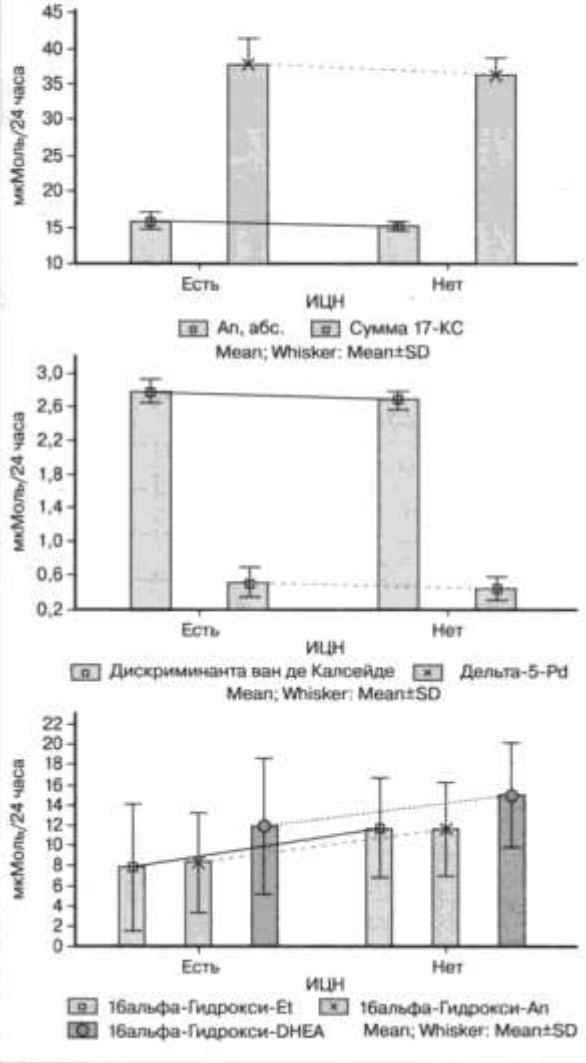


Рис. 3. ROC-кривая. Дифференцировка женщин с ИЦН и группы контроля на основании комплекса маркеров стероидного профиля мочи (дискриминанта ван де Калсейде, 16-альфа-Гидрокси-An, Дельта5-Pd, Ch)

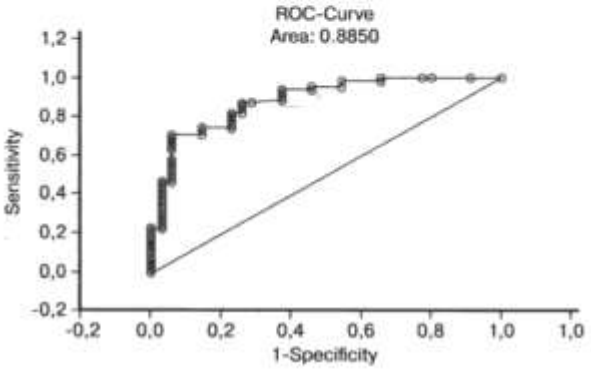


Таблица 4. Оценка отношения шанса диагностики ИЦН при ГА, ее различном генезе

Фактор риска	Исход	
	ИЦН есть (n=63)	ИЦН нет (n=35)
Женщины всей когорты		
ГА есть	32	8
ГА нет	31	27
ОШ=4 (95% ДИ 1,37–8,84)		
Женщины с ГА		
Генез ГА	**Исход**	
	ИЦН есть (n)	**ИЦН нет (n)**
Яичниковый	6	1
Смешанный	26	7
ОШ=1,62 (95% ДИ 0,17–15,72)		

Установлена комбинация маркеров стероидного профиля мочи, различающая женщин с ГА или без ГА в основной и контрольной группах. При ГА(+) дифференцировку женщин с ИЦН и группы контроля определяла комбинация только «андрогенных» маркеров (табл. 7): An абс., DHEA (% от суммы 17-КС) и Et/Ch (точность для ИЦН составила 96,77, для контроля – 100% (χ^2=35,329, p<0,001)).

При отсутствии ГА дифференцировку женщин с ИЦН определяла иная комбинация маркеров – метаболитов андрогенов: 16-альфа-Гидрокси-DHEA, 11-Keto-An, % от суммы 17-КС, абс. значения 16-альфа-Гидрокси-Et и 11β-OH-Et; точность для ИЦН – 80,65%, для контроля – 85,19% (χ^2=33,75, p<0,001; ОШ=23,96; Log-ОШ=3,18) (табл. 8).

Дифференцировка женщин с ИЦН, ассоциированной или не ассоциированной с ГА, основанная на комплексе маркеров стероидного профиля мочи, подтверждена ROC-кривыми, представленными на рисунке 4.

Рис. 4. ROC-кривые, характеризующие точность дифференцировки женщин: А – женщин с ИЦН и группы контроля с ГА; Б – женщин с ИЦН и группы контроля без ГА

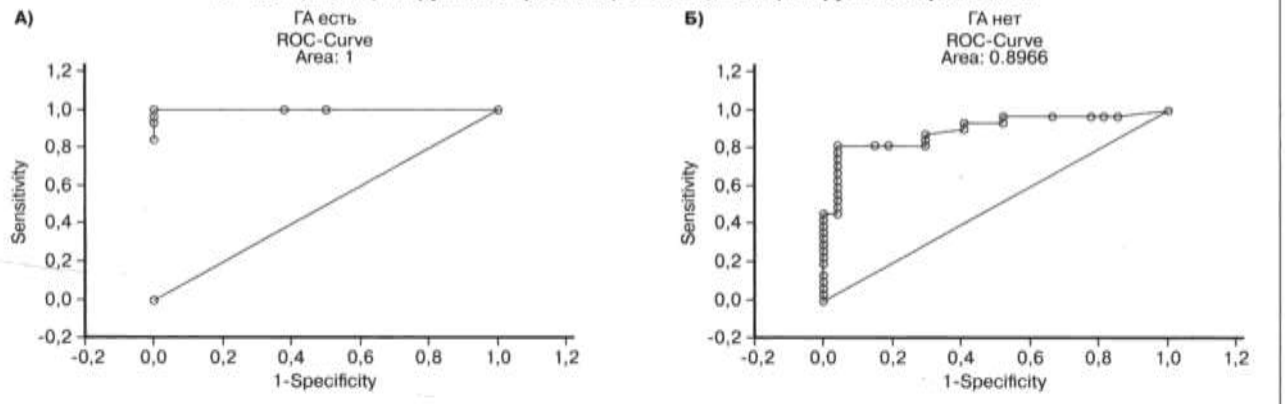


Таблица 5. Маркеры стероидного профиля мочи, различающие женщин с ИЦН и ГА и без нее

Маркер стероидного профиля мочи	M	SD	M	SD	p
	ИЦН (n=63)		Контроль (n=35)		
ГА (+)					
Андростерон (An), абс.	16,82	0,71	15,85	0,53	0,001
11-Кетоэтиохоланолон (11-Keto-Et), абс.	1,35	0,43	1,83	0,20	0,005
11-Keto-Et, % от суммы 17-КС	3,33	0,97	4,64	0,12	0,001
Дискриминанта ван де Калсейде	2,86	0,12	2,70	0,13	0,002
16-альфа-Гидрокси-Et	9,31	6,94	14,90	4,86	0,04
Эстрон	13,43	3,07	10,93	0,40	0,03
Et/Ch	1,31	0,13	1,11	0,10	0,0003
ГА (-)					
11-Кетоандростерон (11-Keto-An), абс.	1,85	0,38	2,14	0,24	0,001
11-Keto-An, % от суммы 17-КС	5,24	1,11	6,08	0,72	0,001
11β-Гидроксиэтиохоланолон (11β-OH-Et), абс.	1,08	0,31	1,27	0,27	0,02
11β-OH-Et, % от суммы 17-КС	3,07	0,87	3,59	0,78	0,02
Прегнандиол (Pd)	89,91	23,98	107,41	20,38	0,004
алло-Прегнандиол (allo-Pd)	15,02	6,30	19,76	7,02	0,009
16-альфа-Гидрокси-Et	6,39	5,18	10,80	4,68	0,001
16-альфа-Гидрокси-An	6,94	3,99	12,12	5,01	0,00005
16-альфа-Гидрокси-DHEA	9,94	5,37	16,16	5,32	0,00005

Примечание: значимость различий (p) основана на оценке t-критерия Стьюдента.

Таблица 6. Маркеры стероидного профиля мочи, отличающее женщин с ГА основной и контрольной групп. Параметры бинарной логистической регрессии уравнения бинарной логистической регрессии. Переменные отклика: 0 – ИЦН нет, 1 – ИЦН есть

Параметр анализа логистической регрессии	Независимые переменные (предикторы)															
	Андростерон, абс. χ^2=14,24; p=0,0002		11-Keto-Et, абс. χ^2=8,64; p=0,003		% от суммы 17-КС χ^2=15,59; p=0,00008		Дискриминанта ван де Калсейде χ^2=9,84; p=0,002		16-альфа-Гидрокси-Et χ^2=4,3; p=0,4		Эстрон χ^2=6,64; p=0,01		Et/Ch χ^2=14,05; p=0,0002	
	Const.B0	An	Const. B0	11-Keto-Et	Const. B0	16-альфа-Гидрокси-Et	Const. B0	Эстрон	Const. B0	Et/Ch	Const. B0	11-Keto-Et, %	Const. B0	Дискриминанта ван де Калсейде
Оценка	-53,06	3,36	6,76	-3,36	2,88	-0,13	-5,03	0,54	-15,15	13,70	14,00	-3,01	-27,83	10,50
Стандартная ошибка	23,46	1,47	2,46	1,39	0,98	0,07	3,08	0,27	5,55	4,73	6,08	1,34	11,15	4,07
χ^2 Вальда	5,12	5,22	7,57	5,80	8,58	3,64	2,66	3,88	7,44	8,40	5,30	5,03	6,23	6,65
p-value	0,02	0,02	0,01	0,02	0,00	0,06	0,10	0,05	0,01	0,00	0,02	0,02	0,01	0,01
Точность классификации: ИЦН	94,77%		90,32%		87,1%		93,55%		96,77%		90,32%		90,32%	
Критерий ИЦН	15,55 и выше		2,0 и ниже		4,55 и ниже		2,65 и выше		24 и ниже		Более 9,0		1,1 и выше	

Таким образом, оценка стероидного профиля мочи показана методом дифференциальной диагностики ИЦН, ассоциированной с ГА или нет.

Обсуждение

Современные меры по прогнозированию преждевременных родов и патогенетические подходы к коррекции ИЦН не всегда учитывают ГА и тем более ее генез, что обосновало выполнение настоящего исследования.

Анализ стероидного профиля мочи представляет информативный метод диагностики генеза ГА при беременности в дополнение к стандартным методикам своевременной профилактики и лечения ИЦН. Современные способы коррекции ИЦН [15, 16] подразумевают 3 пути: консервативный, медикаментозный и хирургический; но наличие ГА не учитывается, как и при лечении НБ в целом. Имеются отдельные исследования, где указывается необходимость назначения прогестерона при сопряженной с ГА ИЦН [17]. Применение вагинального прогестерона по эффективности не уступает наложению серкляжа в предотвращении преждевременных родов и улучшении перинатальных исходов у женщин с одноплодной беременностью, спонтанными преждевременными родами в анамнезе и сонографическими маркерами укорочения шейки матки во II триместре беременности [18].

Оценка особенностей стероидного профиля и количественного определения стероидов мочи выявила ГА как у женщин с ИЦН (50,79%), так и в группе контроля (22,86%). Преимущественным оказался смешанный генез ГА (соответственно 81,25 и 87,5%). Нами установлено, что для ИЦН, независимо от наличия или отсутствия ГА, характерны как отдельные (моно) маркеры стероидного профиля мочи (более высокий уровень андростерона (абс.), суммы 17-КС, дискриминанты ван де Калсейде, дельты-5-Прегнандиола, но более низкий уровень 16-альфа-Гидрокси-Et, 16-альфа-Гидрокси-An и 16-альфа-Гидрокси-DHEA), так и их комбинация (дискриминанта ван де Калсейде, 16-альфа-Гидрокси-An, allo-Pd, холестерин и эстрон).

Женщин с ИЦН, ассоциированной с ГА, отличают более высокие показатели An абс., дискриминанты ван де Калсейде, Et/Ch и эстрона, но более низкие уровни 11-Keto-Et, абс. и % от суммы 17-КС, 16-альфа-Гидрокси-Et. Следует отметить, что дифференцирующие уровни маркеров соответствуют диапазону не ГА, а верхним границам нормы. Отмечено, что значимо более низкие уровни Pd и allo-Pd явились объективным диагностическим критерием угрозы НБ при ИЦН только у женщин без ГА, но не при наличии ГА.

Заключение

ГА может привести к изменениям в метаболических процессах, проявляющимся в стероидном профиле мочи, так как моча является отражением общего метаболического состояния и содержит в себе метаболиты. Основываясь на данных стратификации, можно выявить определенные метаболи-

Таблица 7. Комбинация маркеров стероидного профиля мочи, отличающая женщин с ИЦН и группы контроля при наличии ГА. Переменные отклика: 0 – ИЦН нет, 1 – ИЦН есть

Параметр анализа логистической регрессии	Свободный член (B0)	Независимые переменные (предикторы)		
		Андростерон (An), абс.	DHEA, % от суммы 17-КС	Et/Ch
Оценка	-251,613	8,36	6,50	56,01

Таблица 8. Комбинация маркеров стероидного профиля мочи, отличающая женщин с ИЦН при отсутствии ГА. Переменные отклика: 0 – ИЦН нет, 1 – ИЦН есть

Параметр анализа логистической регрессии	Const.B0	Независимые переменные (предикторы)			
		16-альфа-Гидрокси-DHEA	16-альфа-Гидрокси-Et	11-Keto-An, % от суммы 17-КС	11β-OH-Et, абс.
Оценка	12,68	-0,18	-0,19	-0,96	-2,40
Стандартная ошибка	3,67	0,07	0,08	0,45	1,26
χ^2 Вальда	11,94	6,55	5,59	4,51	3,61
p-value	0,00	0,01	0,02	0,03	0,06

ческие образцы, которые свидетельствуют о связи между ГА и потенциальным риском развития ИЦН.

Изучение стероидного профиля мочи в сочетании со стратификацией метаболитов представляет собой важный инструмент для определения связи между ГА и риском ИЦН, а также дает понимание метаболических процессов, лежащих в основе этой связи.

Литература/Referenses

1. Информационное письмо МАРС по клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность»: Направлены письмом Минздрава России от 28 декабря 2018 года №15-4/10/2-7991. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019: 52с. [MARS Informational letter on clinical recommendations» Isthmic-cervical insufficiency»: Sent by letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 28 December 2018 no 15-4/10/2-7991. Moscow: StatusPraesens. 2019. 52p. (in Russian)].
2. *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.
3. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. 2014; 123(2, Pt 1): 372-9. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
4. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Cervical Insufficiency and Cerclage. 2017. 13p.
5. Diagnosis and Management of Cervical Insufficiency GLM0055. Maternity Guidelines Group Christchurch Women's Hospital. New Zealand. 2017. 8 p.
6. *Thakur M., Mahajan K.* Cervical incompetence. [Updated 2019 Dec 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954
7. *Crum C.P., Lee K.R., Nucci M.R., Granter S.R., Howitt B.E., Parast M.M.* et al. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. Elsevier; 2017. 1296p.
8. *Шалина Р.И.* Коррекция истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. 2015; 1(7): 40-3. [Shalina R.I. Correction of isthmic-cervical insufficiency. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2015; 1(7): 40-3. (in Russian)].
9. *Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Лисицын А.А., Кухианидзе Е.А., Стрельникова Е.А., Поваров В.Г., Тейлор Н.Ф.* Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных синдромом Иценко–Кушинга. Проблемы эндокринологии. 2015; 61(4): 4-8. [Shafigullina Z.R., Velikanova L.I., Vorohobina N.V., Lisicyn A.A., Kuhianidze E.A., Strelnikova E.G., Povarov V.G., Talor N.F. The diagnostical importance of steroid profiles of biological fluids of patients with Cushing's syndrome. Problems of Endocrinology. 2015; 61(4): 4-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/probl20156144-8.
10. *Орлов Е.Н., Николаев Н.Н., Антипов Е.М., Чмож Л.А., Макаров О.В.* Диагностическое значение стероидных профилей мочи. Проблемы эндокринологии. 1995;41(2): 35-9. [Orlov Y.N., Nikolayev N.N., Antipov Y.M., Chmozh L.A., Makarov O.V. Diagnostic value of urinary steroidal profiles. Problems of Endocrinology. 1995; 41(2): 35-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/probl11373.
11. *Подтетенов А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н.* Стероидные гормоны и их роль в течении беременности и родов. М.; 2000. [Podtetenov A.D., Bratchikova T.V., Orlov E.N. Steroid hormones and their role during pregnancy and childbirth. Moscow; 2000 (in Russian)].
12. *Ворохобина Н.В., Татаринова М.В., Великанова Л.И., Серебрякова И.П., Малеванная Е.В., Галахова Р.К.* Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 8(3): 42-9. [Vorokhobina N.V., Tatarinova M.V., Velikanova L.I., Serebryakova I.P., Malevanaya E.V., Galakhova R.K. Features of steroid hormone metabolism in fertile age females of with various forms of hyperandrogenism. Herald of North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2016; 8(3): 42-9 (in Russian)].
13. *Главнова О.Б., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Ярмолинская М.И., Малеванная Е.В., Стрельникова Е.Г., Баландина К.А.* Метаболомика стероидных гормонов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников с нормальной массой тела. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13(3): 107-17. [Glavnova O.B., Vorokhobina N.V., Velikanova L.I., Yarmolinskaya M.I., Malevanaya E.V., Strelnikova E.G., Balandina K.A. Gas chromatography-mass spectrometry based steroid metabolomics in women with different phenotypes of polycystic ovarian syndrome and normal body weight. Medical Bulletin of the South of Russia. 2022; 13(3): 107-17. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117.

14. *Круско О.В., Рашидова М.А., Бричагина А.С., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В.* Особенности функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном периоде. Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5(6): 20-6. [Krusko O.V., Rashidova M.A., Brichagina A.S., Sharifulin E.M., Belenkaya L.V. Features of the Functional State of the Hypophysis-Ovarian System and Processes of Lipid Peroxidation – Antioxidant Protection in Women with Hyperandrogenism of Ovary Genesis in the Early Reproductive Period. Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5(6): 20-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.2.

15. *Medley N., Vogel J.P., Care A., Alfirevic Z.* Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane Systematic Reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 11(11): CD012505. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012505.pub2.

16. *Withanawasam N., Tara S.* The shortened cervix in pregnancy: Investigation and current management recommendations for primary caregivers. Aust. J. Gen. Pract. 2019; 48(3): 121-3. https://dx.doi.org/10.31128/AJGP-09-18-4708.

17. *Астраханцева М.М., Бреусенко Л.Е., Лебедев Е.В., Плеханова Е.Р., Савельева Г.М., Шалина Р.И.* Истмико-цервикальная недостаточность. Диагностика и коррекция. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(2): 83-8. [Astrakhantseva M.M., Breusenko L.E., Lebedev E.V., Plekhanova E.R., Savelyeva G.M., Shalina R.I. Isthmicocervical insufficiency: Diagnosis and correction. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(2): 83-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616283-88.

18. *Conde-Agudelo A., Romero R., Da Fonseca E., O'Brien J.M., Cetingoz E., Creasy G.W.* et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(1): 10-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.028.

Поступила 04.07.2023
Принята в печать 14.09.2023
Received 04.07.2023
Accepted 14.09.2023

Сведения об авторах:
Левaков Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), levakoff@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Мох Артур Владимирович, заведующий родовым отделением, ГКБ им. М.П. Кончаловского, Перинатальный центр, mohar2205@mail.ru, 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1.

Authors' information:
Sergey A. Levakov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), levakoff@yandex.ru , 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Artur V. Mokh, Head of the Maternity Department, MP. Konchalovsky City Clinical Hospital, Perinatal Center, mohar2205@mail.ru, 124489, Russia, Moscow, Zelenograd, Kashtanovaya alleya, 2-1.

©Коллектив авторов, 2023

М.В. ВОЛОЧАЕВА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК,
Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ, А.А. ЛЕОНОВА, Е.Е. СОЛДАТОВА

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ДИАГНОСТИКЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

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

Цель: *На основании клинических, анамнестических факторов и данных обследования во время беременности разработать модель прогнозирования и диагностики задержки роста плода.*

Материалы и методы: *Постнатально была проведена оценка массо-ростовых показателей 473 новорожденных согласно центильным кривым INTERGROWTH-21, что позволило сформировать основную группу, которую составили 202 беременные с задержкой роста плода. В группу сравнения включены 206 женщин без задержки роста плода, родоразрешенных в сроках, соответствующих срокам в основной группе. Проведены анализ факторов риска, особенностей соматического и гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности и родоразрешения, данных ультразвуковых исследований и допплерометрии, а также комплексная оценка состояния здоровья новорожденных. С помощью метода бинарной логистической регрессии после статистической обработки параметров разработана математическая модель прогнозирования задержки роста плода.*

Результаты: *На основании применения метода бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель, включающая соматические, гинекологические заболевания и особенности анамнеза, обладающая чувствительностью 55,6% и специфичностью 82,3%. При включении данных объективного обследования во время беременности, включая окружность живота плода по данным ультразвукового исследования, получена модель, обладающая чувствительностью 96,7% и специфичностью 76,8%.*

Заключение: *Разработанные на основании применения метода бинарной логистической регрессии модели могут быть предложены для использования в практическом здравоохранении для выделения группы риска, прогнозирования и диагностики задержки роста плода, что позволит провести своевременную профилактику для снижения частоты перинатальных осложнений.*

Ключевые слова: *задержка роста плода, прогнозирование, диагностика, клинико-анамнестические факторы, регрессионная статистическая модель.*

Вклад авторов: Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Леонова А.А., Солдатова Е.Е. – концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
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: Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Леонова А.А., Солдатова Е.Е. Клинико-анамнестические факторы в прогнозировании и диагностике задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 82-90
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.123

©A group of authors, 2023

M.V. VOLOCHAEVA, N.E. KAN, V.L. TYUTYUNNIK, E.YU. AMIRASLANOV, A.A. LEONOVA, E.E. SOLDATOVA

CLINICAL AND ANAMNESTIC FACTORS IN THE PREDICTION AND DIAGNOSIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION

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

Objective: *To develop a model for predicting and diagnosing fetal growth restriction based on clinical and anamnestic factors and examination data during pregnancy.*

Materials and methods: *Postnatally, the weight and growth parameters of 473 newborns were assessed according to the INTERGROWTH-21 centile curves, which made it possible to form a study group that included 202 pregnant women with fetal growth restriction. The comparison group included 206 women without fetal growth*

restriction who delivered at terms corresponding to the terms in the study group. Risk factors, parameters of somatic and gynecological anamnesis, features of the course of pregnancy and delivery, ultrasound and Doppler data, and a comprehensive assessment of the health status of newborns were analyzed. After statistical processing of the parameters, binary logistic regression was used to develop a mathematical model for predicting fetal growth restriction.

Results: *The prognostic model based on binary logistic regression, including somatic and gynecological diseases and medical history, had a sensitivity of 55.6% and specificity of 82.3%. When physical examination data during pregnancy, including fetal abdominal circumference as measured by ultrasound, were added, the model had a sensitivity of 96.7% and a specificity of 76.8%.*

Conclusion: *The models developed using the binary logistic regression method can be proposed for use in practical healthcare to identify risk groups and predict and diagnose fetal growth retardation, which will allow for timely prevention to reduce the incidence of perinatal complications.*

Keywords: *fetal growth retardation, prognosis, diagnosis, clinical and anamnestic factors, regression statistical model.*

Authors' contributions: Volochaeva M.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu., Leonova A.A., Soldatova E.E. – conception and design of the study, obtaining data for analysis, review of relevant literature, data analysis, drafting of the manuscript, editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Volochaeva M.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu., Leonova A.A., Soldatova E.E. Clinical and anamnestic factors in the prediction and diagnosis of fetal growth restriction. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 82-90 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.123

Проблема задержки роста плода не теряет своей актуальности не только в рамках клинических специальностей (акушерство-гинекология, неонатология, перинатология, педиатрия), но также в структуре общественного здравоохранения. Ее решение позволит обеспечить максимально раннюю профилактику не только осложнений в раннем неонатальном периоде, но и ряда хронических заболеваний [1, 2]. Данный синдром является основной детерминантой перинатальной и детской смертности/заболеваемости, а также формирования хронических заболеваний уже во взрослом возрасте (неврологические, сердечно-сосудистые, метаболические и другие расстройства) [3–5].

Под задержкой роста плода понимают патологическое состояние, возникающее, когда плод не может достичь генетически обусловленного потенциала роста. Этот синдром полиэтиологичен и включает в себя факторы как со стороны беременной, так и плода, а также плаценты. При этом патологические изменения в последней являются наиболее частой причиной данного осложнения [6–9].

По данным мировой статистики, задержка роста плода сопровождает около 10% всех беременностей, в структуре перинатальной смертности занимает второе место и составляет около 30% числа всех мертворождений; является одной из ведущих причин ятрогенных преждевременных родов и внутриутробной гипоксии у плода [2, 10–12]. Следует отметить, что частота встречаемости данной патологии варьирует в зависимости от уровня экономического развития в различных странах мира, достигая 25% в странах с низким и средним уровнями доходов [1, 13, 14]. Отмечено, что, несмотря на большое количество исследований, в настоящее время точно определить частоту встречаемости задержки роста плода во всем мире достаточно сложно в связи с сохраняющейся недостаточной специфичностью методов предикции и диагностики [15–18]. Для развивающихся стран это осложняется фактом отсутствия стандартного ультразвукового исследования, в том числе для определения точного срока беременности, не говоря уже о качественном проведении первого генетического скрининга с расчетом рисков формирования задержки роста плода [19–21].

По данным Crovetto F. et al. [22], для развитых стран частота прогнозирования задержки роста плода варьирует от 12 до 47%, а частота ложноположительных результатов составляет около 10%, что и определяет важность данной акушерской проблемы. Гуменюк Е.Г. и соавт. [23] подробно проанализировали историю изучения и поиска предикторов задержки роста плода. Авторами были показаны ограничения в использовании как классических методов (определение высоты стояния дна матки, ультразвуковой фетометрии), так и более современных методов (например, определение риска формирования задержки роста плода по данным первого генетического скрининга). В последнее время стали появляться результаты метаболомных исследований с применением искусственного интеллекта, что, по мнению ряда авторов, открывает перспективы предикции и диагностики данного осложнения [4, 24, 25].

В связи с вышеизложенным актуальным является проведение исследований, направленных на поиск значимых факторов риска, создание и оптимиза-

ция моделей прогнозирования и/или диагностики задержки роста плода на основании клинических, анамнестических, ультразвуковых и допплерометрических показателей, которые отвечали бы следующим требованиям: были общеприняты, просты, доступны и внедрены на разных уровнях организации акушерской помощи и регулярно применяемы в практике.

Цель исследования: на основании клинических, анамнестических факторов и данных обследования во время беременности разработать модель прогнозирования и диагностики задержки роста плода.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели исследования проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 473 беременные с диагнозом при поступлении «задержка роста плода», «плацентарная недостаточность», а также женщины с физиологически протекающей беременностью, наблюдавшиеся и родоразрешенные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Критериями включения явились следующие параметры: отсутствие тяжелой соматической и гинекологической патологии у беременных в возрасте от 18 до 45 лет с одноплодной беременностью, без хромосомной патологии и/или врожденных пороков развития у плода, с антенатально выставленным диагнозом задержки роста плода (согласно критериям Delphi). Критериями исключения из исследования явились: многоплодная беременность, хромосомная патология и пороки развития плода, тяжелая экстрагенитальная патология, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Постнатально была проведена оценка массоростовых показателей у новорожденных (n=473) согласно центильным кривым INTERGROWTH-21, что позволило сформировать основную группу, которую составили 202 беременные с задержкой роста плода. В группу сравнения включены 206 женщин без задержки роста плода, родоразрешенных в сроках, соответствующих срокам в основной группе.

Проведены анализ особенностей соматического и гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности и родоразрешения, данных ультразвуковых исследований (УЗИ) и допплерометрии, а также комплексная оценка состояния здоровья новорожденных на этапе госпитализации в неонатальные отделения. На основании выявленных статистически значимых факторов риска были построены математические модели для прогнозирования задержки роста плода.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 12.6, IBM SPSS Statistics 21. Оценка соответствия нормальному распределению количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении описание проводилось с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении двух групп по количественному показателю, имевшему нормальное распределение (при равенстве дисперсий), был использован t-критерий Стьюдента; при наличии распределения, отличного от нормального, использован U-критерий Манна–Уитни. При отличном от нормального распределении описание данных проводилось с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Анализ четырехпольных таблиц сопряженности выполнен при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), многопольные таблицы сопряженности проанализированы с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Различия между сравниваемыми величинами признавали значимыми при уровне статистической значимости p<0,05. С целью оценки влияния факторов на формирование патологии плода вычисляли отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых, с определением площади под ней (AUC). При соответствии AUC значением 0,9–1,0 информационная ценность оценивалась критерием «качество отличное»; AUC 0,8–0,9 – качество «очень хорошее»; AUC 0,7–0,8 – «хорошее» качество; AUC 0,6–0,7 – «среднее» качество; AUC 0,5–0,6 – «неудовлетворительное» качество. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Прогностическая значимость построенных моделей характеризовалась чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 1. Группы исследования были сопоставимы по возрастным характеристикам.

Обращает на себя внимание, что у беременных в группе с задержкой роста плода отмечались более низкие показатели индекса массы тела (p=0,003), а при анализе наследственного анамнеза выявлено, что частота сахарного диабета 2 типа была в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения (95% ДИ: 1,04–3,13) (у 59/202 (29,2%) и 38/206 (18,4%) женщин соответственно).

Учитывая влияние хронической никотиновой интоксикации, алкоголизма и наркомании как факторов риска формирования задержки роста плода, проведен анализ их частоты встречаемости в исследуемых группах. Женщины, вошедшие в исследование, не страдали алкогольной и наркотической зависимостью. Вместе с тем хроническая никотиновая интоксикация статистически значимо чаще встречалась в группе с задержкой роста плода – 14/202 (5,4%) (p=0,01).

Анализ структуры соматической патологии установил, что для пациенток основной группы по отношению к группе сравнения была характерна более высокая частота встречаемости патологии эндокринной (в 2,9 раза (95% ДИ: 1,42–5,79) – 46/202 (22,8%) и 19/206 (9,2%) соответственно), дыхательной (в 5,4 раза (95% ДИ: 1,85–15,58) – 32/202 (15,8%) и 7/206 (3,4%) соответственно), сердечно-сосудистой систем (в 2,9 раза (95% ДИ: 1,35–6,22) – 39/202 (19,3%) и 16/206 (7,8%) соответственно), а также хронического пиелонефрита (в 2,8 раза (95% ДИ: 1,10–6,95) – 26/202 (12,9%) и 11/206 (5,3%) соответственно).

Учитывая важность вклада наследственных врожденных тромбофилий (МКБ-10: 099.1, D68.2) в патогенез задержки роста плода, нами была проанализирована частота распространенности данной патологии в исследуемых группах. В основной группе они встречались у каждой третьей женщины, что было в 4,2 раза выше, чем в группе сравнения (95% ДИ: 2,11–8,39; 61/202 (30,2%) и 19/206 (9,2%) соответственно). При этом тромбофилические мутации низкого риска в группе с задержкой роста плода выявлялись в 7,5 раза чаще, чем в группе сравнения (95% ДИ: 2,89–19,37; 50/202 (24,8%) и 14/206 (6,8%) соответственно).

При анализе структуры гинекологической заболеваемости у беременных основной группы по отношению к группе сравнения достоверно чаще диагностировали гинекологические заболевания – 62/202 (30,7%) и 1/206 (0,5%) женщин (95% ДИ: 7,07–379,39): вульвовагинальный кандидоз – 15/202 (7,4%) и 0/206 (0%) (p<0,001), хронический эндометрит – 26/202 (12,9%) и 1/206 (0,5%) (95% ДИ: 2,31–129,12) и миома матки – 39/202 (19,3%) и 14/206 (6,8%) (95% ДИ: 1,48–7,31) пациенток (по группам соответственно).

При анализе акушерского анамнеза установлено, что у каждой десятой беременной основной группы – 20/202 (9,9%) и 0/206 (0%) в анамнезе имело место рождение детей с задержкой роста плода (p=0,02), в 5 раз чаще встречалась антенатальная гибель плода – (5/202 (2,5%) и 1/206 (0,5%)

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациенток

Характеристика	Группа задержка роста плода (n=202)	Группа сравнения (n=206)	p-значение
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	31 (27; 35)	32 (29; 35)	0,16
Рост, см, Me (Q1; Q3)	164 (161; 168)	165 (163; 170)	0,01*
Вес, кг, Me (Q1; Q3)	65 (59,1; 74)	71,5 (66; 78)	0,001*
Индекс массы тела, Me (Q1; Q3)	24 (22; 27)	26 (24; 28)	0,003*
Никотиновая зависимость, абс. (%)	14/202 (5,4)	–	0,01*
Патология эндокринной системы, абс. (%)	46/202 (22,8)	19/206 (9,2)	0,002*
Заболевания дыхательной системы, абс. (%)	32/202 (15,8)	7/206 (3,4)	0,001*
Заболевания сердечно-сосудистой системы, абс. (%)	39/202 (19,3)	16/206 (7,8)	0,01*
Хронический пиелонефрит, абс. (%)	26/202 (12,9)	11/206 (5,3)	0,02*
Тромбофилические мутации низкого риска, абс. (%)	50/202 (24,8)	14/206 (6,8)	0,001*
Тромбофилические мутации высокого риска, абс. (%)	8 (4)	5 (2,4)	0,75
Гинекологические заболевания, абс. (%)	62 (30,7)	1 (0,5)	0,001*
Вульвовагинальный кандидоз, абс. (%)	15/202 (7,4)	–	0,001*
Хронический эндометрит, абс. (%)	26/202 (12,9)	1/206 (0,5)	0,001*
Миома матки, абс. (%)	39/202 (19,3)	14/206 (6,8)	0,002*
Задержка роста плода в анамнезе, абс. (%)	20/202 (9,9%)	–	0,02*
Преждевременные роды в анамнезе, абс. (%)	12/202 (5,9)	11/206 (5,3)	0,75
Антенатальная гибель в анамнезе, абс. (%)	5/202 (2,5)	1/206 (0,5)	0,42
Преэклампсия в анамнезе, абс. (%)	13/202 (6,4)	5/206 (2,4)	0,12
Окружность живота плода (по УЗИ), мм, Me (Q1; Q3)	291 (261; 308)	343 (328; 355)	0,001*

* Статистически значимые различия между группами (p<0,05).

(p=0,42), в 3 раза чаще – преэклампсия – 13/202 (6,4%) и 5/206 (2,4%) (p=0,12) (по группам соответственно). Частота преждевременных родов в анамнезе в группах не различалась – 12/202 (5,9%) и 11/206 (5,3%) (p=0,75) (по группам соответственно) (табл. 1).

Анализ течения беременности и родов установил более высокую частоту угрозы прерывания беременности – 97/202 (48%) и 63/206 (30,6%) (95% ДИ: 1,30–3,39), гипертензивных расстройств – 57/202 (28,2%) и 18/206 (8,7%) (95% ДИ: 2,07–8,69) при задержке роста плода (соответственно по группам). При сопоставлении частоты встречаемости истмико-цервикальной недостаточности, гестационного сахарного диабета, гипотиреоза статистически значимых различий не выявлено (p=0,27, p=0,09, p=0,09).

Медиана срока родоразрешения в основной группе составила 264 (247–272) дня, в группе сравнения – 274 (269–280) дня (p<0,001). В группе с задержкой роста плода очень ранние преждевременные роды встречались в 5 раз чаще, а ранние преждевременные роды – в 2 раза чаще, родоразрешение путем операции кесарева сечения – в 2 раза чаще в экстренном порядке по отношению к группе сравнения – 177/202 (87,6%) и 103/206 (50%) (p<0,001). Показанием для родоразрешения у каждой второй беременной при задержке роста плода было ухудшение его состояния по данным функциональных методов диагностики (p<0,0001), в отличие от группы сравнения, где в каждом третьем случае показаниями были рубец на матке после предыдущего кесарева сечения и/или миомэктомии, а в каждом пятом случае – заключение смежных специалистов о выключении потужного периода (p=0,0003 и p=0,001 соответственно). При оценке длительности пролонгирования беременности от момента постановки диагноза до родоразрешения при задержке роста плода медиана составила 34 (15–84) дня.

Клиническая характеристика новорожденных представлена в таблице 2.

При задержке роста плода отмечались более низкая масса и длина тела, меньшая окружность головы и груди, а также более низкие баллы оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (p<0,001).

Интерес в работе представлял анализ течения раннего неонатального периода. В структуре неонатальной заболеваемости у новорожденных основной группы отмечалась статистически значимая более высокая частота врожденной пневмонии – 62/202 (30,7%) и 30/206 (14,6%) (p=0,0001), респираторного дистресс-синдрома – 53/202 (26,2%) и 19/206 (9,2%) (p<0,0001), внутрижелудочковых кровоизлияний 1-й степени – 19/202 (9,4%) и 7/206 (3,4%) (p=0,02), ДВС-синдрома – 23/202 (11,4%) и 9/206 (4,4%) (p=0,01), врожденной анемии – 25/202 (12,4%) и 7/206 (3,4%) (p=0,002), гипербилирубинемии недоношенных – 60/202 (29,7%) и 32/206 (15,5%) (p=0,001), неонатального холестаза – 11/202 (5,4%) и 0/206 (0,0%) (p=0,03), дискинезии желудочно-кишечного тракта – 28/202 (13,9%) и 12/206 (5,8%) (p=0,01).

По данным Verlohren S. et al. [16] и Hoopmann M. et al. [26], эффективность антенатальной диагностики и предикции задержки роста плода составляет в среднем 29,9–32,0%. Sharp A. et al. [20] указывают, что, несмотря на рутинность проведения УЗИ при беременности, антенатально возможно выявить от 10 до 36% новорожденных с массой тела при рождении <10-го процентиля. Вместе с тем при проведении аудитов оказываемой перинатальной помощи (УЗИ) часто выявляется неадекватная диагностика задержки роста плода [19, 21, 24, 26, 27].

Учитывая необходимость повышения предиктивной и диагностической эффективности задержки роста плода на следующем этапе исследования на основании применения метода бинарной логистической регрессии, нами была разработана прогностическая модель, включающая клинико-анамнестические факторы риска.

Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$P=1/(1+e^{-z}),$$
$$z=1{,}068X_1+1{,}139X_2+2{,}562X_3+0{,}935X_4+23{,}203\,X_5-0{,}043,$$

где P – вероятность наличия задержки роста плода, X_1 – хронический пиелонефрит (0 – не было, 1 – был), X_2 – тромбофилические мутации низкого риска (0 – не было, 1 – были), X_3 – хронический эндометрит (0 – нет, 1 – есть), X_4 – миома матки (0 – нет, 1 – есть), X_5 – рождение детей с задержкой роста плода в анамнезе (0 – нет, 1 – есть).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значе-

Таблица 2. Клиническая характеристика новорожденных

Характеристика, Me (Q1; Q3)	Группа задержка роста плода (n=202)	Группа сравнения (n=206)	p-значение
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин., баллы	8 (7; 8)	8 (8; 8)	0,001*
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин., баллы	9 (8; 9)	9 (9; 9)	0,001*
Масса тела при рождении, г	2325 (1871; 2647)	3430 (2156; 3704)	0,001*
Длина тела при рождении, см	47 (43; 49)	52 (47; 54)	0,001*
Окружность головы, см	33 (31; 34)	36 (35; 36)	0,001*
Окружность головы, процентили	48 (12; 60)	90 (80; 98)	0,001*
Окружность груди, см	30 (27; 32)	34 (33; 35)	0,001*

* Статистически значимые различия между группами (p<0,05).

ния коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,1% наблюдаемой дисперсии наличия задержки роста плода. Данный показатель согласуется с данными Armengaud J.B. et al. [28], указывающими, что задержка роста плода встречается при 10–15% всех беременностей.

При оценке зависимости вероятности развития задержки роста плода от значения логистической функции *P* с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,71 с 95% ДИ: 0,65–0,77. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Пороговое значение логистической функции *P* в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,7. Развитие задержки роста плода прогнозировалось при значении логистической функции *P* выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 55,6 и 82,3% соответственно.

На следующем этапе исследования, учитывая необходимость повышения предикции задержки роста плода во время беременности, создана модель, включающая, помимо клинико-анамнестических данных, параметры, полученные при УЗИ во время беременности, такие как масса плода (в граммах и в процентилях), окружность живота (мм), бипариетальный размер головки (мм). Модель была разработана с помощью метода бинарной логистической регрессии. После статистической обработки параметров в конечную формулу включен лишь ультразвуковой показатель «окружность живота».

Наблюдаемая зависимость описана уравнением:

$$P=1/(1+e^{-z}),$$
$$z=41,445+0,475X_1+0,501X_2+3,35X_3+0,832X_4-0,131X_6,$$

где *P* – вероятность наличия задержки роста плода, X_1 – хронический пиелонефрит (0 – не было, 1 – был), X_2 – тромбофилические мутации низкого риска (0 – не было, 1 – были), X_3 – хронический эндометрит (0 – нет, 1 – есть), X_4 – миома матки (0 – нет, 1 – есть), X_6 – окружность живота, мм.

Полученная регрессионная модель прогнозирования и диагностики задержки роста плода является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 80,1% наблюдаемой дисперсии задержки роста плода.

При оценке зависимости вероятности прогнозирования задержки роста плода от значения логистической функции *P* с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила 0,87 с 95% ДИ: 0,83–0,92. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Пороговое значение логистической функции *P* в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,5. Задержка роста плода диагностировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 96,7 и 76,8% (соответственно).

В ходе исследования была получена прогностическая модель 1 с чувствительностью и специфичностью 55,6 и 82,3% соответственно. Однако для верификации задержки роста плода на разных сроках беременности нами были внесены полученные ультразвуковые параметры, что позволило получить диагностическую модель 2 с высокими показателями чувствительности и специфичности – 96,7 и 76,8% (соответственно). Следует отметить, что окружность живота является достаточно рутинным и простым для определения показателем при проведении фетометрии, не требующим использования специальных ультразвуковых формул для его расчета, что позволяет снизить вероятность ошибки при проведении УЗИ. Также данный параметр определяется повсеместно вне зависимости от степени квалификации врача ультразвуковой диагностики, что позволит в дальнейшем обеспечить маршрутизацию беременной.

Обсуждение

Задержка роста плода является важной проблемой как для акушеров-гинекологов, так и для неонатологов во всем мире. В-первую очередь это связано с полиэтиологичностью данного осложнения, вслед-

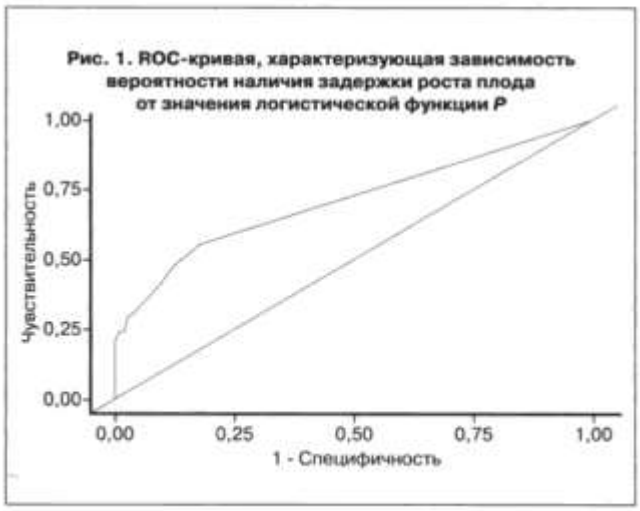


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия задержки роста плода от значения логистической функции *P*

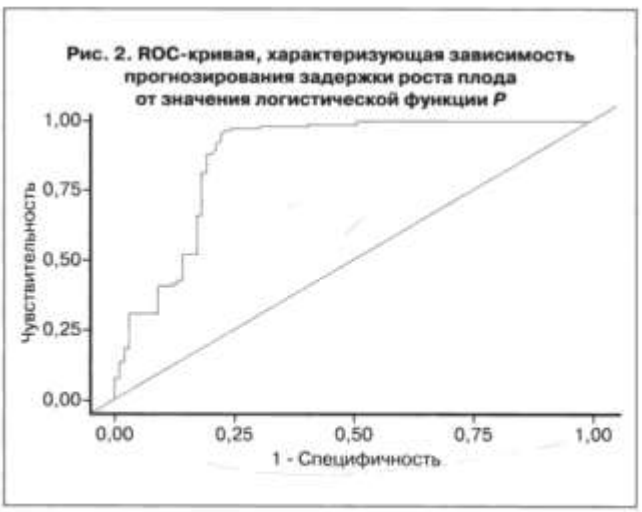


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогнозирования задержки роста плода от значения логистической функции *P*

ствие чего предикция и своевременная диагностика, как и возможное последующее лечение, сложны и все еще недостаточно изучены. Несмотря на многочисленные исследования в антенатальном периоде, лишь очень немногие являются достаточно надежными, чтобы быть использованными в клинической практике. Диагностика задержки роста плода с помощью рутинного УЗИ или измерения высоты дна матки над лоном является неоптимальной, что и приводит к запоздалой диагностике данного состояния [1, 2, 11, 19]. Обращает на себя внимание работа Haragan A. et al. [24], которые описывают и признают ограничения УЗИ для прогнозирования предполагаемой массы плода в популяции. В ходе исследования было выявлено, что УЗИ завышает предполагаемую массу плода более чем у 75% новорожденных, вошедших в исследование. Это было особенно ярко показано для новорожденных с задержкой роста плода или детей, рожденных маловесными: 32% имели чрезмерную ультразвуковую ошибку в прогнозировании их массы тела на момент рождения. При этом наиболее значимым это было у новорожденных с массой тела менее 500 г. На формирование описываемой погрешности не влияет выбор формулы для расчета веса плода, так как проведенное Hoopmann M. et al. [26] исследование не выявило большую точность какой-либо формулы, используемой для определения предполагаемой массы плода.

В настоящее время предложено использование различных биохимических маркеров сыворотки крови в качестве «маркеров плацентарной дисфункции»: связанный с беременностью белок плазмы А (PAPP-A), активин, растворимая FMS-подобная тирозинкиназа 1 (SFLT-2), плацентарный фактор роста (PlGF), ингибин А. Они имеют доказанную корреляцию с неблагоприятными исходами беременности и входят в клиническую практику в развитых странах. Однако принимая во внимание дороговизну и возникающую из-за этого сложность внедрения в развивающихся странах, происходит ограничение данного метода [16, 29].

Особый интерес представляет использование модели прогнозирования задержки роста плода на основании сочетания маркеров, основанных на выявлении плацентарной дисфункции (соотношение sFlt-1/PlGF), с такими параметрами допплерометрии, как пульсационный индекс маточных артерий, которая в исследованиях показала улучшение частоты выявления случаев данного осложнения. Однако, по данным García B. et al. [21], универсальный скрининг во II триместре с использованием определения пульсационного индекса в маточных артериях для выявления задержки роста плода имеет чувствительность 60–80% и специфичность 90–95%, однако обладает низкой положительной прогностической ценностью 10–20%. В своей работе Herraiz I. et al. [29] определили, что оптимальным сроком использования оценки соотношения sFlt-1/PlGF в сочетании с определением пульсационного индекса в маточных артериях для выявления задержки роста плода в группе женщин с высоким риском развития (на основании данных 1 скрининга и анамнестических, соматических факторов риска) является проведение оценки на 26-й неделе беременности. Тем не менее остается открытым вопрос, надо ли оценивать соотношение данных маркеров и пульсационного индекса в маточных артериях в группах низкого риска по данным 1 скрининга или при увеличении индекса при нормально протекающей беременности. Papastefanou I. et al. [18] разработали новую модель конкурирующих рисков для прогнозирования рождения плодов с задержкой роста и маловесных к сроку гестации и продемонстрировали, что новый подход имеет более высокую эффективность по сравнению с традиционными методами. Однако использование допплерометрии маточных артерий, несомненно, требует соответствующей подготовки специалистов УЗИ, наличия соответствующей техники, что может являться сложным вопросом в развивающихся странах, а внедрение общей методологии может быть проблематичным и в развитых странах, учитывая разную степень знаний и квалификации специалистов ультразвуковой диагностики. Авторы отмечают, что остался не решенным пока вопрос об использовании данной модели в группе беременных с высоким риском задержки роста плода.

В связи с вышеизложенным полученная нами в исследовании модель 2, включающая как клинико-анамнестические факторы риска, так и ультразвуковые параметры, а именно окружность живота, позволяет верифицировать диагноз задержки роста плода и улучшить диагностику антенатально. Преимуществом данной модели является отсутствие инвазивных маркеров, таких как биохимические параметры (PAPP-A, активин, SFLT-2, PlGF, ингибин А), в отличие от исследования модели, основанной на соотношении sFlt-1/PlGF с допплерометрией, которые требуют дополнительных экономических вложений, дополнительного обучения специалистов УЗИ, она достаточно проста и может быть использована рутинно в клинической практике. Следует отметить, что, несмотря на то, что полученная модель обладает хорошей чувствительностью и специфичностью, необходимо проведение дальнейших исследований звеньев патогенеза задержки роста плода и получения более информативных и достоверных ранних маркеров формирования заболевания с использованием достижений, в том числе мульти-omics подходов. Дальнейшее усовершенствование полученных в результате поиска и анализа факторов риска биометрических параметров плода, математических моделей при помощи omics-технологий, машинного обучения и искусственного интеллекта позволит расширить спектр вопросов по проблеме предикции и своевременной диагностики задержки роста плода.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования была получена прогностическая модель 1 с чувствительностью и специфичностью 55,6 и 82,3% соответственно. Однако для верификации задержки роста плода на разных сроках беремен-

ности нами были внесены полученные ультразвуковые параметры, что позволило разработать диагностическую модель 2 с высокими показателями чувствительности и специфичности – 96,7 и 76,8% соответственно, объясняющую 80,1% наблюдаемой дисперсии задержки роста плода. Разработанные на основании применения метода бинарной логистической регрессии модели могут быть предложены для использования в практическом здравоохранении для выделения группы риска, прогнозирования и диагностики задержки роста плода, что позволит провести своевременную профилактику для снижения частоты перинатальных осложнений.

Литература/References

1. *Melamed N., Baschat A., Yinon Y., Athanasiadis A., Mecacci F., Figueras F.* et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2021; 152(Suppl. 1): 3-57. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13522.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2022. 71с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Insufficient growth of the fetus, requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation). Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow; 2022. 71p. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/722_1
3. *Whitehead C.L., McCarthy F.P., Kingdom J.* Fetal growth restriction: diagnosis and management. In: Kilby M., Johnson A., Oepkes D., eds. Fetal therapy: Scientific basis and critical appraisal of clinical benefits. 2th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020: 264-78. https://dx.doi.org/10.1017/9781108564434.025.
4. *Salmeri N., Carbone I.F., Cavoretto P.I., Farina A., Morano D.* Epigenetics beyond fetal growth restriction: a comprehensive overview. Mol. Diagn. Ther. 2022; 26(6): 607-6. https://dx.doi.org/10.1007/s40291-022-00611-4.
5. *Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C.* The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J. Physiol. 2016; 594(4): 807-23. https://dx.doi.org/10.1113/JP271402.
6. ACOG practice bulletin No. 227: fetal growth restriction. Obstet. Gynecol. 2021; 137(2): 16-28. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004350.
7. *Sun C., Groom K.M., Oyston C., Chamley L.W., Clark A.R., James J.L.* The placenta in fetal growth restriction: what is going wrong? Placenta. 2020; 96: 10-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003.
8. *Lackman F., Capewell V., Gagnon R., Richardson B.* Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 185(3): 674-82. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2001.116686.
9. *Figueras F., Gratacos E.* An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2017; 38: 48-58. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.
10. *Nardozza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M.* et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(5): 1061-77. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9.
11. *Suhag A., Berghella V.* Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. Curr. Obstet. Gynecol. 2013; 2(2): 102-11. https://dx.doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z.
12. *Damhuis S.E., Ganzevoort W., Gordijn S.J.* Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2021; 48(2): 267-79. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.002.
13. *Stacey T., Thompson J.M., Mitchell E.A., Zuccollo J.M., Ekeroma A.J., McCowan L.M.* Antenatal care, identification of suboptimal fetal growth and risk of late stillbirth: findings from the Auckland Stillbirth Study. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 52(3): 242-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01406.x.
14. *Froen J.F., Gardosi J.O., Thurmann A., Francis A., Stray-Pedersen B.* Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2004; 83(9): 801-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x.
15. *Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатурян А.А., Зиганшина М.М.* Ведение беременности при задержке роста плода. Акушерство и гинекология. 2017; 10: 5-11. [Ganichkina M.B., Mantrova D.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Khachaturyan A.A., Ziganshina M.M. Pregnancy management with fetal growth retardation. Obstetrics and Gynecology. 2017; (10): 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11.
16. *Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P.* et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension. 2014; 63(2): 346-52. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
17. *Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A.* Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. BMJ. 2013; 346:108-9. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.f108.
18. *Papastefanou I., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Nicolaides K.H.* Personalized stratification of pregnancy care for small for gestational age neonates from biophysical markers at midgestation. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 229(1): 57.e1-57.e14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.12.318.
19. *Ярыгина Т.А., Батаева Р.С.* Прогнозирование рождения маловесного для гестационного возраста ребенка: оценка эффективности алгоритма Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) в первом триместре беременности. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019; 2: 16-32. [Yarygina T.A., Bataeva R.S. Performance of screening for small-for-gestational age newborn at first trimester using the algorithm proposed by the Fetal Medicine Foundation. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2019; (2): 16-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24835/1607-0771-2019-2-16-32.
20. *Sharp A., Duong C., Agarwal U., Alfirevic Z.* Screening and management of the small for gestational age fetus in the UK: A survey of practice. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 231: 220-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.039.
21. *García B., Llurba E., Valle L., Gómez-Roig M.D., Juan M., Pérez-Matos C.* et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(6): 680-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15873.
22. *Crovetto F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Figueras F., Gratacos E.* Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(3): 349-56. https://dx.doi.org/10.1002/uog.15919.
23. *Гуменюк Е.Г., Ившин А.А., Болдина Ю.С.* Поиск предикторов задержки роста плода: от сантиметровой ленты до искусственного интеллекта. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 18-24. [Gumenyuk E.G., Ivshin A.A., Boldina Yu.S. Search for predictors of fetal growth retardation: from centimeter tape to artificial intelligence. Obstetrics and Gynecology. 2022; (12): 18-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.185.
24. *Haragan A., Himes K.* Accuracy of ultrasound estimated fetal weight in small for gestational age and appropriate for gestational age grown periviable neonates. Am. J. Perinatol. 2018; 35(8): 703-6. https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1617433.
25. *Bahado-Singh R.O., Yilmaz A., Bisgin H., Turkoglu O., Kumar P., Sherman E.* et al. Artificial intelligence and the analysis of multi-platform metabolomics data for the detection of intrauterine growth restriction. PLoS One. 2019; 14(4): e0214121. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214121.
26. *Hoopmann M., Bernau B., Hart N., Schild R.L., Siemer J.* Do specific weight formulas for fetuses < or = 1500g really improve weight estimation? Ultchall Med. 2010; 31(1): 48-52. https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109481.
27. *Ярыгина Т.А., Гус А.И.* Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу. Акушерство и гинекология.

2020; 12: 14-24. [Yarygina T.A., Gus A.I. Fetal growth retardation: everything a practitioner needs to know. Obstetrics and Gynecology. 2020; (12): 14-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.14-24.

28. *Armengaud J.B., Yzydorczyk C., Siddeek B., Peyter A.C., Simeoni U.* Intrauterine growth restriction:clinical consequences on health and disease at adulthood. Reprod. Toxicol. 2021; 99: 168-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005.
29. *Herraiz I., Simón E., Gómez-Arriaga P.I., Quezada M.S., García-Burguillo A., López-Jiménez E.A., Galindo A.* Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 279-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017.

Поступила 19.05.2023
Принята в печать 01.09.2023
Received 19.05.2023
Accepted 01.09.2023

Сведения об авторах:
Волочаева Мария Вячеславовна, к.м.н., с.н.с. департамента регионального сотрудничества и интеграции, врач I родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(919)968-72-98, volochaeva.m@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8953-7952, 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 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.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований, 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.
Амираслanов Эльрад Юсифович, к.м.н., заведующий акушерским отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(916)549-20-94, e_amiraslanov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-5601-1241, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Леонова Анастасия Александровна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(937)453-54-27, nastena27-03@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6707-3464, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Солдатова Екатерина Евгеньевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(906)110-51-13, katerina.soldatova95@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-6463-3403, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Мария Вячеславовна Волочаева, volochaeva.m@yandex.ru

Authors' information:
Maria V. Volochaeva, PhD, Senior Researcher at the Department of Regional Cooperation and Integration, Physician at the I Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(919)968-72-98, volochaeva.m@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8953-7952, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director for Research, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Victor L. Tyutyunnik, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Department of Research Administration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elrad Yu. Amiraslanov, PhD, Head of the Department of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)549-20-94, e_amiraslanov@oparina4.ru, SPIN-код: 7601-2404, AuthorID: 627756, Scopus Author ID 57009098500, https://orcid.org/0000-0001-5601-1241, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anastasia A. Leonova, Postgraduate Student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(937)453-54-27, nastena27-03@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6707-3464, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Ekaterina E. Soldatova, Postgraduate Student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)110-51-13, katerina.soldatova95@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-6463-3403, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Corresponding author: Maria V. Volochaeva, volochaeva.m@yandex.ru

©Коллектив авторов, 2023

О.Г. ПЕКАРЕВ[1], И.И. БАРАНОВ[1], Е.О. ПЕКАРЕВА[2], Д.Н. СИЛАЧЕВ[1], И.М. ПОЗДНЯКОВ[2]

ОСОБЕННОСТИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РУБЦОМ НА МАТКЕ, КОТОРЫМ В ХОДЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИМЕНЯЛИСЬ КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», Новосибирск, Россия

Цель: *Определить вероятность успешных самопроизвольных родов у женщин с рубцом миометрия, которым в ходе предшествующего кесарева сечения применялись клеточные технологии, а именно вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток (ЭМСК).*

Материалы и методы: *В 1-ю группу (основную) были включены 60 беременных и рожениц с использованием клеточных технологий, 2-ю группу (сравнения) составили 100 беременных и рожениц без экзосомной поддержки. Кроме того, проведена интранатальная оценка состояния рубца у 71 роженицы, в том числе у 19 из основной группы, 22 – из группы сравнения, и состояния нижнего сегмента у 30 женщин (контрольная группа) без рубца на матке после кесарева сечения, которым проводилось УЗИ. Использовали надлонное расположение объемного конвексного датчика RAB6-D частотой 2–8 МГц и внутриполостной датчик IC5-9-D частотой 4–9 МГц аппарата GE Voluson E8 (США). В качестве первичных изучаемых исходов оценивались результаты течения беременности и родов у пациенток основной группы и группы сравнения. В качестве вторичных изучаемых исходов анализировались результаты повторного родоразрешения пациенток с рубцом на матке в условиях использования клеточных технологий и без экзосомной поддержки.*

Результаты: *В ходе проведенного анализа выявлено отсутствие инфекционно-воспалительных проявлений у родильниц с использованием клеточных технологий, тогда как во 2-й группе у 6/100 (6%) пациенток фиксировались симптомы метроэндометрита, потребовавшие госпитализации и стационарного лечения; у 2/100 (2%) женщин наблюдались проявления лохиометры, подтвержденные УЗИ и офисной гистероскопией. Проведенные исследования показали, что доля успешных вагинальных родов достигла 63,6% (14/22) в группе пациенток с предшествующей экзосомной поддержкой, тогда как в группе сравнения этот показатель не превышал 20,7% (6/29).*

Заключение: *В ходе промежуточного проспективного анализа продемонстрирована целесообразность проведения клеточных технологий для улучшения репарации послеоперационного рубца миометрия и повышения возможности безопасного самопроизвольного родоразрешения у женщин с 1 рубцом на матке после кесарева сечения и тем самым снижения частоты кесарева сечения у пациенток с оперированной маткой после абдоминального родоразрешения.*

Ключевые слова: *экзосомы мезенхимальных стромальных клеток плацентарного происхождения, кесарево сечение, рубец на матке, самопроизвольные вагинальные роды.*

Вклад авторов: Пекарев О.Г. – дизайн исследования, написание текста; Баранов И.И., Поздняков И.М. – редактирование; Пекарева Е.О. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Силачев Д.Н. – дизайн исследования, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской/грантовой поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр».
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: Пекарев О.Г., Баранов И.И., Пекарева Е.О., Силачев Д.Н., Поздняков И.М. Особенности родоразрешения пациенток с рубцом на матке, которым в ходе предшествующего кесарева сечения применялись клеточные технологии.
Акушерство и гинекология. 2023; 9: 91-97
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.186

©A group of authors, 2023

O.G. PEKAREV[1], I.I. BARANOV[1], E.O. PEKAREVA[2], D.N. SILACHEV[1], I.M. POZDNYAKOV[2]

DELIVERY OF PATIENTS WITH A UTERINE SCAR WHO HAVE UNDERGONE CELL TECHNOLOGY IN A PREVIOUS CAESAREAN SECTION

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]Novosibirsk City Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russia

Objective: *To determine the likelihood of successful spontaneous delivery in women with myometrial scars who had undergone cell technology, that is, mesenchymal stromal cell derived exosomes (MSCE), during a previous caesarean section.*

Materials and methods: *Group 1 (study group) included 60 pregnant and parturient women who underwent cell technologies. Group 2 (control group) consisted of 100 pregnant and parturient women without exosomal support. In addition, an intra-natal assessment of the scar condition was performed in 71 parturient women, including 19 and 22 women from groups 1 and 2, respectively. In addition, the condition of the lower uterine segment was evaluated by ultrasound in 30 women without a post-caesarean uterine scar in the control group. A suprapubic arrangement of a RAB6-D volumetric convex transducer with a frequency of 2–8 MHz and an intracavitary IC5-9-D transducer with a frequency of 4–9 MHz from the GE Voluson E8 device (USA) was used. The primary endpoints were the course of pregnancy and childbirth in patients in the study and control groups. Secondary endpoints included the results of repeated deliveries of patients with uterine scars with and without the use of cell technologies, i.e., exosomal support.*

Results: *No infectious or inflammatory complications were observed in postpartum women who underwent cell technologies, while 6/100 (6 %) patients in group 2 had symptoms of metroendometritis, which required hospitalization and inpatient treatment. Two patients in group 2 (2%) developed lochiometra, as confirmed by ultrasound and office hysteroscopy. The rate of successful vaginal deliveries was 63.6% (14/22) in the group with prior exosomal support, compared to 20.7% (6/29) in the control group.*

Conclusion: *This study demonstrated the feasibility of using cell technologies, specifically exosomes derived from mesenchymal stromal cells of placental origin, to improve the repair of postoperative myometrial scars and increase the likelihood of safe spontaneous delivery in women with a history of abdominal delivery. This finding suggests the potential of reducing the cesarean section rate in patients with a post-cesarean uterine scar.*

Keywords: *exosomes of mesenchymal stromal cells of placental origin, caesarean section, uterine scar, spontaneous vaginal delivery.*

Authors' contributions: Pekarev O.G. – study design, drafting of the manuscript; Baranov I.I., Pozdnyakov I.M. – editing of the manuscript; Pekareva E.O. – data collection and analysis, statistical analysis; Silachev D.N. – study design, editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Novosibirsk City Clinical Perinatal Center.
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: Pekarev O.G., Baranov I.I., Pekareva E.O., Silachev D.N., Pozdnyakov I.M. Delivery of patients with a uterine scar who have undergone cell technology in a previous caesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 91-97 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.186

Современные акушерская наука и практика в силу ряда как субъективных, так и объективных причин переживают пандемию роста частоты абдоминальных родоразрешений. Это связано с практически полуторакратным ростом частоты кесарева сечения – с 250,7 тыс. в 2005 г. до 390,4 тыс. в 2022 г. В результате возросшей оперативной активности акушеров неминуемо последовал рост не только частоты инфекционно-воспалительных осложнений, но и ниш, истмоцеле, разрывов матки и такого грозного осложнения, как предлежание и врастание плаценты. В сегодняшних реалиях в структуре показаний для последующего абдоминального родоразрешения рубец миометрия занимает первое место. Тем не менее все большее число акушеров обращают свое внимание на возможность самопроизвольных вагинальных родов у женщин с оперированной маткой. Поэтому продолжается поиск методов, улучшающих регенерацию миометрия после предшествующего кесарева сечения. Для оптимизации репаративных процессов более 15 лет используются клеточные технологии, демонстрирующие определенный оптимизм [1–3]. В то же время до сих пор не преодолены некоторые затруднения для их более значимого использования [4–7]. Среди различных патогенетических механизмов действия

клеточных продуктов обращает на себя внимание их возможность в коммуникативном участии как на протеиновом, так и генетическим уровнях за счет секреции экзосом. Эти продукты межклеточных коммуникаций оказались очень перспективными для повышения регенеративных способностей тканей, поскольку они могут работать в качестве модулятора [8–16].

Серия предыдущих клинических работ, проведенных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН Г.Т.Сухих) и в ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (главный врач – профессор И.М.Поздняков), наглядно продемонстрировала, что использование клеточных технологий, а именно введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток (ЭМСК) улучшает течение послеродового периода и дает надежду на снижение частоты абдоминального родоразрешения за счет самопроизвольных вагинальных родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения [3, 14–21]. Выдвинутое утверждение базируется на проведенных экспериментальных исследованиях, в ходе которых была создана модель кесарева сечения у лабораторных крыс. Уже 4 года назад была убедительно продемонстрирована способность экзосом находиться в миометрии не менее 8 суток [17–21].

Цель исследования: определить вероятность успешных самопроизвольных родов у женщин с рубцом миометрия, которым в ходе предшествующего кесарева сечения применялись клеточные технологии, а именно вводились ЭМСК.

Материалы и методы

Обследованы и родоразрешены 160 пациенток. В зависимости от ведения послеоперационного периода все они были разделены на 2 группы:

1-я группа (основная) – 60 беременных и рожениц, которым в ходе кесарева сечения после ушивания матки однорядным непрерывным викриловым швом в область разреза вводилось 500 мкл ЭМСК, полученных в лаборатории клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» [15–20, 22]. Разрешение на использование клеточных технологий было получено на основании решения локального этического комитета;

2-я группа (сравнения) –100 беременных и рожениц, которым в ходе кесарева сечения проводилось традиционное ушивание нижнего сегмента матки однорядным непрерывным викриловым швом.

Кроме того, проведена интранатальная оценка состояния рубца у 71 пациентки, в том числе у 19 из основной группы, 22 – из группы сравнения, и состояния нижнего сегмента у 30 рожениц (контрольная группа) без рубца на матке после кесарева сечения, которым проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) [23]. Использовали надлонное расположение объемного конвексного датчика RAB6-D частотой 2–8 МГц и внутриполостной датчик IC5-9-D частотой 4–9 МГц аппарата GE Voluson E8 (США).

В качестве первичных изучаемых исходов оценивались результаты течения беременности и родов у пациенток основной группы и группы сравнения. В качестве вторичных изучаемых исходов анализировались результаты повторного родоразрешения пациенток с рубцом на матке в условиях использования клеточных технологий и без экзосомной поддержки.

Все пациенты подписали информированное согласие на введение экзосом.

Получение культуры МСК

Материал получен после родов здоровых женщин 25–30 лет, родоразрешенных путем кесарева сечения в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Образцы пуповин, полученных после рождения, промывали в фосфатно-солевом буферном физиологическом растворе (Paneco, Москва, Россия) несколько раз. После удаления кровеносных сосудов ткань пуповины измельчали на фрагменты размером 1–2 мм^3. Клетки выращивали в полной питательной среде (ППС), состоящей из культуральной среды DMEM/F12 («БИОЛОТ», Москва, Россия) (1:1), 7% фетальной бычьей сыворотки (HyClone, Cytiva, Австрия) с добавлением пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) (Gibco, Нью-Йорк, США) и 2 мм L-глутамина («Панэко», Москва, Россия), и инкубировали во влажной атмосфере с 5% CO_2 при 37°С. Питательную среду заменяли раз в 3–4 дня. Эту же среду использовали для получения экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ), продуцируемых МСК. Для этого ее предварительно центрифугировали (108 000×g в течение 1,5 ч при 4°С) с целью очищения от ЭМВ, содержащихся в фетальной бычьей сыворотке. Центрифугированную среду добавляли к МСК на 3-м пассаже, достигшем конфлюэнтности 80–90%, и отбирали через 24 ч. Рост и морфологию клеток контролировали ежедневно под инвертированным световым микроскопом. По достижении 80% конфлюэнтности клетки трипсинизировали, центрифугировали (1600×g в течение 3 мин), ресуспендировали в ППС и пересаживали на новые культуральные флаконы. МСК, использованные в работе, были положительными для маркеров МСК (CD73 – 98%, CD90 – 100%, CD105 –100%) и содержали небольшую примесь гемопоэтических клеток (около 4,6% CD14, CD20, CD45, CD34).

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, USA). При описании количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При анализе параметрических данных рассчитывали

среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Проведенный клинико-демографический анализ беременных и рожениц не выявил значимых различий в группах сравнения ни по возрасту, ни по частоте экстрагенитальной и генитальной патологии, ни по репродуктивному анамнезу [16].

В группе пациенток с применением клеточных технологий предыдущее плановое кесарево сечение было произведено 26/60 (43,3%) беременным. В структуре плановых кесаревых сечений преобладали пациентки с полным (смешанным) ягодичным предлежанием – 21/26 (80,8%). Также первое плановое кесарево сечение с экзосомной поддержкой было произведено 5/26 (19,2%) беременным с краевым предлежанием плаценты, которые в анамнезе имели 2 артифициальных аборта [16]. У всех беременных и рожениц абдоминальное родоразрешение было проведено под эпидуральной анестезией и в условиях интраоперационной антибактериальной профилактики, согласно клиническим рекомендациям [24]. Среди пациенток из группы сравнения, которым интраоперационно не вводились ЭМСК, не было достоверных отличий как по продолжительности операции, так и общей кровопотере. Также группы сравнения не различались по такому показателю, как продолжительность I периода родов. В то же время обращало на себя внимание достоверное отличие во времени послеоперационного койко-дня у родильниц с клеточными технологиями, который был значительно меньше, чем у женщин без предшествующего использования экзосом, $p=0,03$. Также у пациенток без экзосомной поддержки было более значимое расширение полости матки, $p=0,006$. Аналогичная ситуация выявлена и в ходе анализа лейкоцитарной формулы крови, $p=0,03$. При этом у пациенток основной группы, несмотря на достоверно больший безводный промежуток, не было послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, тогда как у у 8/100 (8%)родильниц без введения экзосом было зафиксировано осложнение течения послеродового периода [16].

С 2019 г. у 22/60 (36,7%) женщин, которым в ходе первого кесарева сечения вводились ЭМСК, и у 29/100 (29%) пациенток из группы сравнения возникли желанные беременности в естественном цикле, которые в обеих группах протекали без осложнений. Практически каждая вторая – 12/22 (54,5%) пациентка с рубцом на матке из основной группы поступила на роды со спонтанным развитием родовой деятельности; в группе сравнения регулярная родовая деятельность наблюдалась у 17/29 (58,6%) беременных. Остальные 22/51 (43,1%) беременные из обследованных групп были госпитализированы для подготовки к родам в плановом порядке при сроке беременности 40 недель и родоразрешены в Новосибирском городском клиническом перинатальном центре. Их возрастная характеристика и гестационный срок были сопоставимы и значимо не различались (табл. 1).

Единственным показанием к преиндукции родов была тенденция к перенашиванию беременности. Данное состояние встречалось у 11/22 (50%) беременных основной группы и у 12/29 (41,4%) пациенток из группы сравнения. Этим 23/51 (45,1%) паци-

Таблица 1. Возраст и срок беременности беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения

Параметры	Основная группа, $n=22$		Группа сравнения, $n=29$		p
	M±m	M (SD)	M±m	M (SD)	
Возраст, лет	29,21±0,43	1,34	28,58±0,37	1,53	0,16
Срок беременности, недель	40,18±0,29	0,85	40,08±0,11	0,56	0,65

Таблица 2. УЗИ толщины нижнего сегмента матки, мм

Раскрытие шейки матки, см	Без рубца ($n=30$)				Основная группа ($n=19$)		Группа сравнения ($n=22$)	
	M±m				M±m		M±m	
	M	m	M	m	M	m	M	m
Латентная и активная фаза I периода родов								
2	8,66*		0,25		7,66	0,16	6,86**	0,13
4	7,20		0,17		6,85	0,13	6,20**	0,22
6	5,06*		0,20		3,93	0,18	3,26**	0,15
Фаза замедления I периода родов								
8	3,26		0,18		3,13	0,13	1,97**	0,08

Примечание: * $p<0,05$ рожениц с экзосомной поддержкой от рожениц с интактной маткой; ** $p<0,05$ рожениц без экзосомной поддержки от рожениц без рубца и от рожениц с экзосомной поддержкой.

Таблица 3. Продолжительность родов и безводного промежутка

Показатели	Группы исследования				p
	1-я группа (основная), n=19		2-я группа (сравнения), n=22		
	M	SD	M	SD	
I период, ч	11,99	1,81	11,1	1,08	p_{1-2} = 0,41
II период, мин.	45,26	9,92	34,0	0,81	p_{1-2} = 0,02
III период родов, мин.	13,93	3,76	13,0	1,41	p_{1-2} = 0,57
Безводный промежуток, ч	9,87	2,22	9,08	1,39	p_{1-2} = 0,23

енткам с рубцом на матке после кесарева сечения проводилась преиндукция при помощи баллона для ускорения созревания шейки матки, что не противоречит Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» [24].

В I периоде пациенткам после абдоминального родоразрешения, которым в плане ведения родов было запрограммировано самопроизвольное родоразрешение для оценки состояния и полноценности рубца на матке, а также 30 роженицам с интактным миометрием проводили динамическое УЗИ как в латентной, так и в активной фазе родов (табл. 2). Анализ ультразвуковых параметров показал отсутствие значимых различий толщины нижнего сегмента между пациентками, которым применялись клеточные технологии, и роженицами с интактной маткой практически на протяжении всей активной фазы родов (4 и 8 см – 6,85±0,13 мм и 3,13±0,13 мм соответственно). При этом толщина миометрия в области нижнего сегмента у женщин с экзосомной поддержкой в латентной фазе (2 см) и в середине активной фазы (6 см) была значимо ниже по сравнению с пациентками без рубца на матке (7,66±0,16 мм и 3,93±0,18 мм соответственно), но достоверно выше, чем у пациенток без экзосомной поддержки (p<0,05). В то же время у пациенток, которым в ходе первого кесарева сечения не применялись клеточные технологии, миометрий оставался достоверно тоньше на протяжении всего I периода родов по сравнению как с пациентками основной группы, так и с женщинами с интактной маткой.

Длительность I и III периодов родов, а также продолжительность безводного промежутка как в группе с экзосомной поддержкой, так и в группе сравнения была практически одинаковой (табл. 3) и соответствовала нормативным значениям, указанным в Клинических рекомендациях РОАГ «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)», утвержденных в 2021 г. Минздравом России [24].

Так, продолжительность I периода находилась во временном диапазоне от 11,08±0,32 в 1-й группе до 11,99±0,41 ч в группе сравнения (p_{1-2}=0,41). Обращало на себя внимание, что у 2/19 (10,5%), т.е. у каждой десятой пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения, родивших в конечном счете самопроизвольно, I период родов осложнился первичной/вторичной слабостью родовой деятельности, что явилось основанием для применения окситоцина под непрерывным кардиомониторным контролем.

На сегодняшний день, согласно Клиническим рекомендациям РОАГ (2021), применение роженицам с рубцом на матке после кесарева сечения утеротонических препаратов, за исключением простагландинов Е1, не противопоказано. Всем роженицам с рубцом на матке после кесарева сечения в I периоде родов с целью купирования болезненности схваток проводилась эпидуральная аналгезия, в том числе 1/19 (5,2%) роженице для коррекции дискоординации родовой деятельности, что также не противоречит Клиническим рекомендациям (2021).

Что касается продолжительности III периода родов, то в 1-й и 2-й группах она колебалась от 13,93±0,97 до 14,71±0,92 минут (p_{1-2}=0,57). При этом у 2/19 (10,5%) пациенток основной и 3/22 (13,6%) группы сравнения III период родов осложнился наличием частичного/полного плотного прикрепления плаценты, потребовавшего проведения ручного отделения плаценты и выделения последа. Остальным родильницам, согласно Клиническим рекомендациям РОАГ «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021 г., не потребовалось проведения рутинного контрольного ручного обследования стенок полости матки. Этим пациенткам было проведено УЗИ матки непосредственно в родильном зале. Целостность органа подтверждена во всех случаях.

В то же время у женщин основной группы было зарегистрировано достоверно значимое увеличение II периода родов – 45,26±2,56 минут, по сравнению с группой сравнения, p_{1-2}=0,02. Это можно объяснить накоплением опыта и повышением акушерского терпения, при том, что у 1/19 (5,3%) роженицы основной группы и 1/22 (4,5%) пациентки из группы сравнения пришлось завершать самопроизвольные роды путем наложения вакуум-экстрактора по поводу слабости потуг при локализации головки на тазовом дне.

Заключение

Таким образом, на момент подачи статьи в редакцию журнала родоразрешена 51 беременная с рубцом на матке. У 14/22 (63,6%) пациенток, которым в ходе предшествующего абдоминального родоразре-

шения применялись клеточные технологии, а именно введение ЭМСК плацентарного происхождения, роды благополучно завершились через естественные родовые пути. Полученные проспективные данные родоразрешения пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения продемонстрировали высокую эффективность интраоперационного применения клеточных технологий – введения ЭМСК по сравнению с традиционным ведением послеродового периода. На это указывают отсутствие инфекционно-воспалительных осложнений и достоверное повышение толщины рубца по данным интранатального УЗИ. Пациентки с экзосомной поддержкой в 3 раза чаще рожали самопроизвольно по сравнению с группой контроля (63,6 и 20,7% соответственно).

Литература/References

1. *Майбородин И.В., Якимова Н.В., Матвеева В.А., Пекарев О.Г., Майбородина Е.И., Пекарева Е.О.* Ангиогенез в рубце матки крыс после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010; 150(12): 705-11. [Mayborodin I.V., Yakimova N.V., Matveeva V.A., Pekarev OG, Mayborodina E.I., Pekareva E.O. Angiogenesis in the uterine rumen of rats after administration of autologous mesenchymal stem cells of bone marrow origin. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010; 150(12): 705-11. (in Russian)].
2. *Майбородин И.В., Якимова Н.В., Матвеева В.А., Пекарев О.Г., Майбородина Е.И., Пекарева Е.О., Ткачук О.К.* Морфологический анализ результатов введения аутологичных стволовых стромальных клеток костномозгового происхождения в рубец матки крыс. Морфология. 2010; 138(6): 47-55. [Mayborodin I.V., Yakimova N.V., Matveeva V.A., Pekarev O.G., Maiborodina E.I., Pekareva E.O., Tkachuk O.K. Morphological analysis of the results of the introduction of autologous stromal stem cells of bone marrow origin into the rat uterine scar. Morphology. 2010; 138(6): 47-55. (in Russian)].
3. *Майбородин И.В., Оноприенко Н.В., Частикин Г.А.* Морфологические изменения тканей матки крыс и возможность самопроизвольных родов в результате введения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток на фоне гидрометры. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159(4): 511-6. [Mayborodin I.V., Onoprienko N.V., Chastikin G.A. Morphological changes in the tissues of the uterus of rats and the possibility of spontaneous delivery as a result of the introduction of multipotent mesenchymal stromal cells against the background of a hydrometer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015; 159(4): 511-6. (in Russian)].
4. *Rodrigues M., Yates C.C., Nuschke A., Griffith L., Wells A.* The matrikine tenascin-C protects multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells from death cytokines such as FasL. Tissue Eng. Part A. 2013; 19(17-18): 1972-83. https://dx.doi.org/10.1089/ten.TEA.2012.0568.
5. *Майбородин И.В., Матвеева В.А., Маслов Р.В., Оноприенко Н.В., Кузнецова И.В., Частикин Г.А., Аникеев А.А.* Некоторые реакции регионарных лимфатических узлов крыс после имплантации в дефект костной ткани мультипотентных стромальных клеток, адсорбированных на полигидроксиалканоате. Морфология. 2016; 149(2): 21-6. [Mayborodin I.V., Matveeva V.A., Maslov R.V., Onoprienko N.V., Kuznetsova I.V., Chastikin G.A., Anikeev A.A. Some reactions of rat regional lymph nodes after implantation of multipotent stromal cells adsorbed on a polyhydroxyalkanoate into a bone defect. Morphology. 2016; 149(2): 21-6. (in Russian)].
6. *Майбородин И.В., Морозов В.В., Аникеев А.А., Фигуренко Н.Ф., Маслов Р.В., Частикин Г.А., Матвеева В.А., Майбородина В.И.* Макрофагальный ответ у крыс на введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в регион хирургической травмы. Новости хирургии. 2017; 25(3): 233-41. [Mayborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Figurenko N.F., Maslov R.V., Chastikin G.A., Matveeva V.A., Mayborodina V.I. Macrophage response in rats to the introduction of multipotent mesenchymal stromal cells into the region of surgical injury. Surgery News. 2017; 25(3): 233-41. (in Russian)].
7. *Yates C.C., Nuschke A., Rodrigues M., Whaley D., Dechant J.J., Taylor D.P., Wells A.* Improved transplanted stem cell survival in a polymer gel supplemented with Tenascin C accelerates healing and reduces scarring of murine skin wounds. Cell Transplant. 2017; 26(1): 103-13. https://dx.doi.org/10.3727/096368916X692249.
8. *Takeda Y.S., Xu Q.* Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells using exosomes derived from differentiating neuronal cells. PLoS One. 2015;10(8): e0135111. https://dx.doi.org/10.1371journal.pone.0135111.
9. *Furuta T., Miyaki S., Ishitobi H., Ogura T., Kato Y., Kamei N.* et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model. Stem Cells Transl. Med. 2016; 5(12): 1620-30. https://dx.doi.org/10.5966/sctm.2015-0285.
10. *Narayanan R., Huang C.C., Ravindran S.* Hijacking the cellular mail: exosome mediated differentiation of mesenchymal stem cells. Stem Cells Int. 2016; 2016: 3808674. https://dx.doi.org/10.1155/2016/3808674.
11. *Van der Pol E., Böing A. N., Harrison P., Sturk A., Nieuwland R.* Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. Pharmacol. Rev. 2012; 64(3): 676-705. https://dx.doi.org/10.1124/pr.112.005983.
12. *Akers J.C., Gonda D., Kim R., Carter B.S., Chen C.C.* Biogenesis of extra-cellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. J.f Neurooncol. 2013; 113(1): 1-11. https://dx.doi.org/10.1007/s11060-013-1084-8.
13. *Février B., Raposo G.* Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. Curr. Opin. Cell Biol. 2004; 16(4): 415-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2004.06.003.
14. *Пекарева Е.О., Баранов И.И., Пекарев О.Г.* Применение клеточных технологий в экспериментальной и клинической акушерской практике (обзор литературы). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(4): 31-7. [Pekareva E.O., Baranov I.I., Pekarev O.G. Use of cell technologies in experimental and clinical obstetric practice (literature review). Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2022; 10(4): 31-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-4-31-37.
15. *Pekarev O.G., Pekareva E.O., Mayborodin I.V., Silachev D.N., Baranov I.I., Pozdnyakov I.M.* et al. The potential of extracellular microvesicles of mesenchymal stromal cells in obstetrics. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(25): 7523-5. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1951213.
16. *Сухих Г.Т., Пекарева Е.О., Пекарев О.Г., Силачев Д.Н., Майбородин И.В., Баранов И.И., Поздняков И.М., Бушуева Н.С.* Возможности родоразрешения пациенток, которым в ходе предшествующего кесарева сечения вводились экстрацеллюлярные микровезикулы мезенхимальных стромальных клеток. Акушерство и гинекология. 2022; 4: 103-14. [Sukhikh G.T., Pekareva E.O., Pekarev O.G., Silachev D.N., Maiborodin I.V., Baranov I.I., Pozdnyakov I.M., Bushueva N.S. Feasibility of delivery in patients receiving mesenchymal stromal cell-derived extracellular microvesicles during the previous caesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2022; (4): 103-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.103-114.
17. *Сухих Г.Т., Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Силачев Д.Н., Шевцова Ю.А., Горюнов К.В., Оноприенко Н.В., Майбородина В.И., Галенок Р.В., Новиков А.М., Пекарева Е.О.* К вопросу о сохранности экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения в эксперименте. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020; 1: 3-11. [Sukhikh G.T., Pekarev O.G., Mayborodin I.V., Silachev D.N., Shevtsova Yu.A., Goryunov K.V., Onoprienko N.V., Mayborodina V.I., Galenok R.V., Novikov A.M., Pekareva E.O. On the question of the preservation of extracellular microvesicles of mesenchymal stromal cells after abdominal delivery in the experiment. Cell Technologies in Biology and Medicine. 2020; (1): 3-11. (in Russian)].
18. *Sukhikh G.T., Pekarev O.G., Maiborodin I.V., Silachev D.N., Shevtsova Y.A., Goryunov K.V., Onoprienko N.V., Maiborodina V.I., Galenok R.V., Novikov A.M.,*

Pekareva E.O. Preservation of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles after abdominal delivery in the experiment. Bull. Exp. Biol. Med. 2020; 169(1): 122-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-020-04838-1.

19. *Сухих Г.Т., Пекарев О.Г., Пекарева Е.О., Майбородин И.В., Силачев Д.Н., Баранов И.И., Поздняков И.М., Бушуева Н.С., Новиков А.М.* Первые результаты клинического применения экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения. Акушерство и гинекология. 2021; 1: 52-60. [Sukhikh G.T., Pekarev O.G., Pekareva E.O., Maiborodin I.V., Silachev D.N., Baranov I.I., Pozdnyakov I.M., Bushueva N.S., Novikov A.V. Initial results of clinical application of mesenchymal stromal stem cell-derived extracellular microvesicles after abdominal delivery. Obstetrics and Gynecology. 2021; (1): 52-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.52-60.
20. *Pekarev O.G., Pekareva E.O., Mayborodin I.V., Silachev D.N., Baranov I.I., Pozdnyakov I.M., Bushueva N.S., Novikov A.M., Sukhikh G.T.* The potential of extracellular microvesicles of mesenchymal stromal cells in obstetrics. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2022; 35(25): 7523-5. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1951213.
21. *Пекарева Е.О.* Предварительные итоги экспериментального и клинического применения экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стромальных клеток после кесарева сечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 9(4): 36-43. [Pekareva E.O. The results of experimental and clinical application of extracellular microvesicles of mesenchymal stromal cells after caesarean section. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021; 9(4): 36-43. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-36-43.
22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения». М.; 2021. 98с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Childbirth is singular, delivery by caesarean section". Moscow; 2021. 98p. (in Russian)].
23. *Silachev D.N., Goryunov K.V., Shpilyuk M.A., Beznoschenko O.S., Morozova N.Y., Kraevaya E.E.* et al. Effect of MSCs and MSC-derived extracellular vesicles on human blood coagulation. Cells. 2019; 8(3): 258. https://dx.doi.org/10.3390/cells8030258.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)». М.; 2021. 66с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Single births, spontaneous delivery in the occipital region (normal childbirth)". Moscow; 2021. 66p. (in Russian)].

Поступила 09.08.2023
Принята в печать 01.09.2023
Received 09.08.2023
Accepted 01.09.2023

Сведения об авторах:

Пекарев Олег Григорьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, o_pekarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7122-6830, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, i_baranov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9813-2823, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Пекарева Евгения Олеговна, д.м.н., врач акушер-гинеколог, Новосибирский городской клинический перинатальный центр, https://orcid.org/0000-0002-6335-2121, 630090, Россия, Новосибирск, ул. А. Лежена, д. 32.

Силачев Денис Николаевич, д.б.н., руководитель лаборатории клеточных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, https://orcid.org/0000-0003-0581-9755, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Поздняков Иван Михайлович, д.м.н., профессор, главный врач, Новосибирский городской клинический перинатальный центр, https://orcid.org/0000-0003-0600-3053, 630090, Россия, Новосибирск, ул. А. Лежена, д. 32.

Authors' information:

Oleg G. Pekarev, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, o_pekarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7122-6830, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Igor I. Baranov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, i_baranov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9813-2823, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Evgenia O. Pekareva, Dr. Med. Sci., obstetrician-gynecologist, Novosibirsk City Clinical Perinatal Center, https://orchid.org/0000-0003-0581-9755, 630090, Russia, Novosibirsk, A. Lezhen str., 32.

Denis N. Silachev, Dr. Bio. Sci., Head of the Cell Technologies Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, https://orcid.org/0000-0003-0581-9755, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Ivan M. Pozdnyakov, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Physician, Novosibirsk City Clinical Perinatal Center, https://orcid.org/0000-0003-0600-3053, 630090, Russia, Novosibirsk, A. Lezhen str., 32.

©Коллектив авторов, 2023

В.В. ВОСТРИКОВ[1,2], Т.А. НАЗАРЕНКО[3]

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия
[2]ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека», Барнаул, Россия
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: *Анализ восстановления репродуктивной функции при эндокринном бесплодии у жительниц Алтайского края.*

Материалы и методы: *Исследование 1610 женщин с нарушением овуляции из 9325 обратившихся на прием с бесплодием в период с 27 апреля 2001 г. по 31 декабря 2020 г. Согласно классификациям, актуальным в период исследования – ВОЗ (1973) и NICE (2013), все обратившиеся женщины были разделены на 3 группы по характеру овуляторной дисфункции. Проведен анализ гинекологической и экстрагенитальной патологии среди выделенных групп и влияния типа овуляторной дисфункции на выбор лечебной тактики. Представлены результаты преодоления бесплодия обратившихся пациенток.*

Результаты: *Определена частота ановуляторного бесплодия среди всех обратившихся – 19,6%. Уточнены клинические различия между 3 основными группами пациенток. Представлена информация о восстановлении репродуктивной функции женщин с нарушенной овуляцией в реальной клинической практике. Приведены преимущества и недостатки различных тактик ведения – от выжидательной до вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сформированы алгоритмы, позволяющие повысить эффективность реализации репродуктивной функции при ановуляторных формах бесплодия.*

Заключение: *Успешность реализации репродуктивной функции зависит от правильной диагностики причин нарушения овуляции и выбора рационального способа преодоления бесплодия с учетом его клинико-патогенетических форм. ВРТ целесообразно применять при неэффективности других методов лечения или наличии сочетанных факторов бесплодия. При гипергонадотропном состоянии рациональным способом преодоления бесплодия является проведение ВРТ с использованием донорских ооцитов.*

Ключевые слова: *нарушения овуляции, эндокринное бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гипергонадотропный гипогонадизм, гипогонадотропный гипогонадизм, внутриматочная инсеминация (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).*

Вклад авторов: Востриков В.В., Назаренко Т.А. – концепция и дизайн исследования; Востриков В.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Назаренко Т.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Анализ полученных результатов осуществлялся в рамках клинического исследования.
Благодарность: Авторы выражают благодарность Супрун Елене Альбертовне и Марковой Елене Александровне за помощь и поддержку в проведении исследования.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 21 от 27.11.2017 г.).
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: Востриков В.В., Назаренко Т.А. Репродуктивная функция больных с эндокринным бесплодием. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 98-106
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.14

©A group of authors, 2023

V.V. VOSTRIKOV[1,2], T.A. NAZARENKO[3]

REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH ENDOCRINE INFERTILITY

[1]Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia
[2]Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics, Barnaul, Russia
[3]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective: *To analyze the restoration of reproductive function in endocrine infertility in women living in Altai Krai.*

Materials and methods: *The study included 1610 women with ovulation disorders out of 9325 who had sought counseling for infertility from April 27, 2001, to December 31, 2020. According to the classifications relevant during the study period, WHO (1973), and NICE (2013), all women were divided into three groups according to the nature of ovulatory dysfunction. The study analyzed gynecological and extragenital pathology among the groups and the influence of the type of ovulatory dysfunction on the choice of treatment strategy. The results of overcoming infertility in patients are presented.*

Results: *The anovulatory infertility rate in the entire cohort was 19.6%. The clinical differences among the three study groups were clarified. Information is presented on the restoration of the reproductive function of women with impaired ovulation in real clinical practice. The advantages and disadvantages of various management strategies, from expectant to ART, are presented. Algorithms have been developed to improve the efficiency of reproductive function in anovulatory infertility.*

Conclusion: *The success in the fulfillment of reproductive potential depends on the correct diagnosis of the causes of ovulation disorders and the choice of a rational way to overcome infertility, considering its clinical and pathogenetic forms. It is advisable to use assisted reproductive technologies when other treatments are ineffective or when multiple factors contribute to infertility. In a hypergonadotropic state, ART using donor oocytes is a rational way to overcome infertility.*

Keywords: *ovulation disorders, endocrine infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS), hypergonadotropic hypogonadism, hypogonadotropic hypogonadism, intrauterine insemination (IUI), in vitro fertilization (IVF), assisted reproductive technologies (ART).*

Authors' contributions: Vostrikov V.V., Nazarenko T.A. – conception and design of the study; Vostrikov V.V. – data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript; Nazarenko T.A. – editing of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The findings were analyzed as part of a clinical study.
Acknowledgement: The authors would like to thank Elena A. Suprun and Elena A. Markova for their help and support in conducting the study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Altai State Medical University (Ref. No: № 21 of 27.11.2017).
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: Vostrikov V.V., Nazarenko T.A.
Reproductive function in patients with endocrine infertility.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 98-106 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.14

Бесплодие в настоящее время становится глобальной проблемой как в медицинском, так в социальном и демографическом аспекте [1]. Отсутствие овуляции отмечается в 25–40% всех случаев диагностированного бесплодия [2–6]. Понимание причин нарушения овуляции лежит в основе выбора рациональной тактики лечения [5–7].

Цель исследования: анализ восстановления репродуктивной функции при эндокринном бесплодии у жительниц Алтайского края.

Материалы и методы

Участники исследования

Исследование основывалось на клинических данных 1610 женщин, обследованных при подозрении на эндокринное бесплодие в период с 27 апреля 2001 г. по 31 декабря 2020 г., что составило 19,6% всех обратившихся на прием с инфертильностью.

Обследование проводилось в ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека» – медицинском центре, специализирующемся на диагностике и лечении бесплодия.

Для отражения изучаемой патологии была спроектирована и набрана база данных «Лечебная тактика в преодолении женского бесплодия, связанного с нарушением овуляции» (Свидетельство о государственной регистрации № 2021620486 от 12.03.2021 г.). Созданная на платформе электронных таблиц база данных содержала информацию о 77 признаках: клинические проявления, анамнез, данные физикального обследования, результаты лабораторных, инструментальных методов, установленный клинический диагноз, выбранная лечебная тактика, исход лечения [4]. Учетные данные о внесенных пациентках редактировались по мере поступления информации об изменении любого из 77 признаков. Все персональные данные больных (ФИО, место жительства, телефон) после окончания сбора материала были удалены.

Нарушение овуляции подтверждалось отсутствием роста лидирующего фолликула при повторных ультразвуковых мониторингах, низкими концентрациями прогестерона в предполагаемую II фазу цикла (менее 10 нмоль/мл или 3,1 нг/мл).

После первичной консультации 290 пациенток (18%) покинули клинику, выбыв из исследования. Возраст 51 женщины (3,1%) был более 40 лет, все они были направлены на вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и в анализе не участвовали.

Средний возраст включенных в исследование составил 28,9 (4,4) года. Около 10% пациенток были старше 35 лет. Медиана продолжительности бесплодия составила 36 (24;60) месяцев.

Согласно классификации NICE (2013) [8] и причин нарушения овуляции ВОЗ (1973) [9], пациентки были разделены на 3 группы:

I – гипогонадотропная гипоэстрогенная ановуляция, *n*=23;

II – нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция, *n*=1100;

III – гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция, *n*=140.

Методы оценки целевых показателей

Осуществлялся сбор анамнеза, оценивались степень гирсутизма по шкале Ферримана–Галлвея, данные объективного обследования, общеклинические методы исследования, лабораторные, инструментальные методы диагностики.

Определялась концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерова гормона (АМГ), пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина, тестостерона с 3-го по 5-й дни цикла и прогестерона на 22–25-й дни цикла. При гирсутизме или повышении уровня тестостерона исследовался андрогенный профиль (тестостерон общий, альбумин, глобулин, связывающий половые стероиды, дегидроэпиандростерон, андростендион, 17-ОН-прогестерон, кортизол).

При трансвагинальном ультразвуковом исследовании (мультичастотный датчик 6–9 МГц) оценивались размер и эхогенность матки, яичников с подсчетом числа антральных фолликулов, толщина и структура эндометрия.

Оценка проходимости маточных труб проведена у 862/1263 женщин (68,3%): у 395 при хромолапароскопии; у 184 – при гистеросальпингографии; у 162 – при соногистеросальпингографии. Еще у 121 пациентки в медицинской документации указан факт проходимости маточных труб без указания способа. Проходимость маточных труб не оценивалась у 297 женщин из-за отсутствия показаний, еще 104 женщины отказались от исследования.

При гипо- и гипергонадотропной аменорее с учетом высокого риска хромосомной патологии осуществлялись кариотипирование и консультация генетика. «Типичная» форма дисгенезии гонад 45Х0 (синдром Шерешевского–Тернера) диагностирована у 9 женщин, «стертая» 45Х0/46ХХ – у 2 и «чистая» форма 46ХУ (синдром Свайера) – у 1 пациентки.

При гиперпролактинемии после сбора анамнеза выполнялись инструментальные исследования органов и систем, вовлеченных в процессы регуляции секреции или метаболизма пролактина (щитовидной железы, почек, печени, гипофиза), оценивался удельный вес макропролактина, пациентки консультировались эндокринологом. При опухолевом генезе гиперпролактинемии рекомендовалась консультация нейрохирурга.

При обнаружении экстрагенитальной патологии пациентки направлялись к профильным специалистам; мероприятия по лечению бесплодия осуществлялись после компенсации обнаруженной болезни.

В случае применения внутриматочных инсеминаций или ВРТ пациенток обследовали в соответствии с Приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), регламентирующими объем обследования при проведении названных технологий и актуальными в момент проведения лечения (Приказ МЗ РФ от 26 февраля 2003 года № 67, действовавший до 2013 г., и Приказ МЗ РФ от 30 августа 2012 года №107н, действовавший до 31 декабря 2020 г.).

Рис. 1. Дизайн исследования



Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Клинически значимой конечной точкой в этом исследовании было наступление беременности.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (Протокол № 21 от 27.11.2017 года). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

При статистическом анализе использовался универсальный программный продукт Statistica (разработка компании StatSoft) версия 10. Непрерывные переменные представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (±SD). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов от объема выборок (абс. (%)).

В исследовании рассматривалась статистическая гипотеза наличия клинико-анамнестических различий между I, II, III исследуемыми группами.

При наличии малых частот (менее 10) использовали поправку Йейтса на непрерывность. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$, где p – вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Результаты

Большая часть обратившихся – 1010/1263 (80%) заявляли о нарушении менструальной функции: 742/1263 женщины (73,5%) указывали на редкие менструации с задержкой цикла от 10 дней до 6 месяцев, 236/1263 (23,4%) – на аменорею – отсутствие самостоятельных менструаций более 6 меся-

цев и 32/1263 (3,1%) – на обильные менструальные кровотечения. У 253/1263 (20%) женщин была нормальная продолжительность менструального цикла от 23 до 36 дней, в среднем 28 (2,3) дней, а ановуляция подтверждалась данными ультразвукового исследования и анализа крови на прогестерон.

Первичное бесплодие встречалось чаще (877/1263, 69,4%), чем вторичное (386/1263, 30,6%). У 101/386 (26,1%) женщины с вторичным бесплодием беременность закончилась родами. При этом у 17/386 (16,8%) женщин манифестация эндокринного бесплодия ассоциировалась с патологическими родами (преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, преэклампсией тяжелой степени, антенатальной гибелью плода). Потеря беременности отмечена в анамнезе 149/386 (38,6%) женщин, у 27/386 (18,1%) – 2 и более выкидыша. У 143/386 (37%) женщин в анамнезе были медицинские аборты, при этом у 26/386 (18,1%) – повторные.

Оценка эффективности ранее проведенного лечения при первичной консультации оказалась возможной у 491/1263 (38,8%) пациентки. Лечение, направленное на нормализацию цикла с помощью гестагенов или оральных контрацептивов, назначалось ранее 343/491 (69,8%) женщинам. Согласно представленным выпискам, практически каждой пятой (98/491, 19,9%) в качестве основного лечения ранее назначались биологические активные добавки. Медикаментозная стимуляция овуляции проводилась 260/491 (52,9%) пациенткам. Дриллинг яичников с целью стимуляции овуляции был уже применен 245/491 женщинам (49,8%). Две трети пациенток – 327/491 (66,6%) имели опыт нескольких видов лечения. Временной интервал, затраченный на лечение на предварительном этапе, составил 10 (6; 18) месяцев. Отсутствие беременности явилось основанием для повторного обращения.

I группа нарушений овуляции (по ВОЗ)

У 23/1263 (2,1%) женщин (медиана возраста 28,5 (26;31) года) показатели ФСГ и эстрадиола указывали на гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм (концентрация ФСГ – 1,8 (0,7; 2,3) МЕ/л, ЛГ – 1,5 (0,4; 2,3) МЕ/л, эстрадиола – менее 30 пг/мл). Медиана продолжительности бесплодия составила 36 (24; 55) месяцев. У большинства пациенток (n=14) самостоятельных менструаций не было, у 9 пациенток гипогонадизм связывался с потерей веса или стрессом. Случаев аносмии, описываемых у женщин с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом, мы не обнаружили.

Только у 3 женщин в анамнезе была беременность, закончившаяся ее потерей. Дефицит веса отмечен у 5 пациенток (21,7%), ожирение или избыточный вес – у 3 (13%); столько же отмечено аномалий развития матки (перегородка матки, двурогая и седловидная матка).

II группа нарушений овуляции (по ВОЗ)

В группу нарушения овуляции II (по ВОЗ) вошли 1100/1263 женщин (медиана возраста 28 (26; 31) лет) со следующими показателями гормонов: ФСГ – 6,8 (4,8; 8,9) МЕ/л, ЛГ – 8,3 (6; 12,8) МЕ/л, АМГ – 5,1 (4,1; 5,7) нг/мл, эстрадиол – 94,6 (42,3; 69,1) пг/мл. Медиана продолжительности бесплодия составила 36 (24; 60) месяцев.

Большая часть группы – 1018/1100 (92,5%) соответствовали одному из четырех фенотипов синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). У 82/1100 женщин (7,5%) диагностирована гиперпролактинемия.

При детальном обследовании у 15 женщин с нормогонадотропной ановуляцией выявлена некомпенсированная патология щитовидной железы: в 8 случаях – гипотиреоз и в 7 – тиреотоксикоз. У 11 пациенток была врожденная гиперплазия коры надпочечников. У 3 пациенток с нарушением овуляции имелась эпилепсия, у 2 – заболевание головного мозга. Сопутствующая патология определила подход к лечению этих больных.

У большинства женщин было нарушение цикла. Характерной особенностью группы стала частота выявления клинических признаков гиперандрогении (535/1100, 48,6%). У 268/535 женщин (50%) избыток андрогенов проявлялся гирсутизмом и повышением андрогенов в крови; изолированно гирсутизм диагностирован у 188/535 (35,1%), гиперандрогения без гирсутизма – у 79/535 (14,7%). Гиперандрогения отсутствовала у 547/1100 (49,7%) женщин II группы нарушения овуляций (по ВОЗ).

III группа нарушения овуляции (по ВОЗ)

В III группу вошли 140 женщин (медиана возраста 32,2 (28; 36) года) со следующими гормональными показателями: ФСГ – 29,1 (24,7; 35,2) МЕ/л; ЛГ – 14,2 (10,2; 17,8) МЕ/л; АМГ – 0,2 (0,1; 0,3) нг/мл; эстрадиол – 23,7 (9,1; 26,1) пг/мл. Медиана длительности бесплодия составляла 48 (24; 87) месяцев. Несмотря на то что у большинства – 91/140 (65%) женщин бесплодие носило первичный характер, у 49/140 были в анамнезе беременности: у 19 – роды, у 22 – аборты, у 18 – выкидыши.

Причины преждевременной недостаточности яичников разделились на 3 основные группы: ятрогенные – операции на яичниках, состояние после эмболизации миомы матки, химиотерапия при онкологических заболеваниях (n=86); генетические – дисгенезия гонад (n=13); идиопатические и неуточненные причины (n=41).

Клинико-анамнестические различия между I–III группами нарушений овуляции

Сравнительная частота встречаемости патологических состояний в анамнезе в группах приведена в таблицах 1 и 2.

Заявленная статистическая гипотеза клинико-анамнестического различия между исследуемыми группами подтверждена для двух нозологий: N80 Эндометриоз и E66 Ожирение.

В анамнезе женщин III группы эндометриоз встречался чаще, чем в других группах, но эти различия были статистически значимыми только по отношению ко II группе (25,7% к 8,7%), p<0,001.

У пациенток II группы чаще встречалось ожирение – в 23,9%, тогда как в I группе – в 8,6% и в III группе – в 14,2%; но только при сравнении с

III группой эти различия были статистически значимыми, p=0,03. Случаи заболевания сахарным диабетом отмечены только во II группе.

Следует заметить, что во всех случаях выявленные соматические заболевания были в стадии компенсации и не являлись непосредственной причиной нарушения овуляции.

Данные об исходах реализации репродуктивной функции

У 274/1263 (21,6%) пациенток, вошедших в исследование и доступных для анализа структуры и причин нарушения овуляции, не были уточнены исходы. Все пациентки принадлежали ко II группе нарушений овуляции (по ВОЗ).

Лечебная тактика и результаты восстановления фертильности

После осмотра и обследования пациенткам рекомендовалась одна из пяти основных терапевтических моделей: комплексная коррекция эндокринных и метаболических нарушений как самостоятельный метод и как подготовка к следующим этапам, выжидательная тактика, стимуляция овуляции (медикаментозная и хирургическая), внутриматочные инсеминации (ВМИ), ВРТ. При неэффективности выбранной модели осуществлялся переход к другим способам преодоления бесплодия.

Всего медикаментозная стимуляция яичников была назначена 726/1263 пациенткам. В данную группу вошли 168 женщин, у которых беременность не наступила при подготовительном лечении, и 558 пациенток с ановуляцией, не требующих предгравидарной подготовки. В зависимости от состояния овариального резерва стимуляция применялась в 3 основных протоколах – «кломифен», «кломифен+гонадотропины», «гонадотропины». У 127 женщин стимуляция предшествовала ВМИ. Длительность лечения составила 6–8 циклов. Частота наступления беременности на цикл стимуляции составила 7,1%, на женщину – 23,9%.

Эффективность восстановления репродуктивной функции при эндокринном бесплодии без использования ВРТ составила 38,9%. Показанием к ВРТ служило наличие сочетанных факторов бесплодия у 124/1263 женщин (9,8%) (у 44 – мужской фактор,

Таблица 1. Сравнительная оценка основных заболеваний, выявленных в анамнезе пациенток с нарушенной овуляцией (по ВОЗ)

Нозология	Группа I n=23	Группа II n=1100	Группа III n=140	p
D25 миома матки	1 (4,3%)	94 (8,5%)	18 (12,8%)	p_{1-2}=0,98 p_{1-3}=0,79 p_{2-3}=0,26
N85 Гиперпластический процесс эндометрия	1 (4,3%)	89 (8%)	13 (9,2%)	p_{1-2}=0,99 p_{1-3}=0,97 p_{2-3}=0,95
N80 Эндометриоз	1 (4,3%)	96 (8,7%)	36 (25,7%)	p_{1-2}=0,98 p_{1-3}=0,13 p_{2-3}≤0,001*
N70.1–71 Воспалительные заболевания женских половых органов	4 (17,3%)	309 (28%)	34 (24,2%)	p_{1-2}=0,75 p_{1-3}=0,96 p_{2-3}=0,71
Q51 Врожденные аномалии развития тела и шейки матки	3 (13%)	42 (3,8%)	4 (2,8%)	p_{1-2}=0,25 p_{1-3}=0,26 p_{2-3}=0,98
E66 Ожирение	2 (8,6%)	263 (23,9%)	20 (14,2%)	p_{1-2}=0,38 p_{1-3}=0,97 p_{2-3}=0,03*
E46 Дефицит веса	5 (21,7%)	98 (8,9%)	13 (9,2%)	p_{1-2}=0,22 p_{1-3}=0,41 p_{2-3}=0,99
J00–J06 Болезни органов дыхания	10 (43,4%)	274 (24,9%)	33 (23,5%)	p_{1-2}=0,12 p_{1-3}=0,13 p_{2-3}=0,98
E00–E07 Болезни щитовидной железы	9 (39,1%)	227 (20,6%)	26 (18,5%)	p_{1-2}=0,16 p_{1-3}=0,15 p_{2-3}=0,91
N00–N99 Болезни мочеполовой системы	3 (13%)	115 (10,4%)	9 (6,4%)	p_{1-2}=0,99 p_{1-3}=0,87 p_{2-3}=0,45
I00–I99 Болезни системы кровообращения	5 (21,7%)	93 (8,4%)	8 (5,7%)	p_{1-2}=0,18 p_{1-3}=0,08 p_{2-3}=0,71
R73 Нарушенная толерантность к глюкозе	0	69 (6,2%)	12 (8,5%)	p_{1-2}=0,81 p_{1-3}=0,66 p_{2-3}=0,66
E10–E14 Сахарный диабет	0	6 (0,5%)	0	p_{1-2}=0,62 p_{1-3}= – p_{2-3}=0,99

Примечание: p_{1-2} – статистическая значимость различий между I и II группами, p_{1-3} – между I и III группами, p_{2-3} – между II и III группами.

у 65 – патология маточных труб, у 15 – сочетание нескольких причин бесплодия) и неэффективность предыдущего лечения у 192 пациенток. Среднее количество программ ВРТ на женщину составило 3,2 (от 1 до 6). Частота наступления беременности на попытку – 31,6%, на женщину – 52,3%.

Исследование показало, что средний возраст женщин с наступившей беременностью составил 28,4 (3,7) против 30,1 (4,5) года у оставшихся бесплодными. Медиана длительности бесплодия у женщин, успешных в беременности, составила 24 (18; 48) месяца против 36 (24; 72) месяцев у женщин с ненаступившей беременностью.

Одной из проблем, вскрывшихся в ходе анализа, явилось несоблюдение предписанных назначений – отсутствие приверженности к лечению, отмеченное у 268 (21,2%) женщин.

Чаще всего женщины не выполняли рекомендации по модификации образа жизни: набор веса при его дефиците – 40 (14,9%), снижение веса при ожирении или избыточной массе тела – 72 (26,8%), донация ооцитов при гипергонадотропном гипогонадизме – 63 (23,5%). Кроме того, нами отмечены случаи отказа выполнения рекомендаций с последующим применением нерациональных способов преодоления бесплодия – дриллинга яичников – у 7 женщин и ВМИ – у 5 пациенток при нарушении овуляции, обусловленной гипогонадотропным или гипергонадотропным гипогонадизмом.

В таблице 2 приведены сведения о частоте наступления беременности в группах в зависимости от модели ведения.

Из 7 женщин I группы, выполнивших рекомендацию набора веса, спонтанная беременность наступила у 1 (14,2%); еще у 1 пациентки спонтанная беременность наступила в период ожидания ВРТ. Стимуляции овуляции, назначенные 20 женщинам в I группе, оказались неэффективным способом лечения. Использование кломифена цитрата, рекомендованное Gordon C.M. et al. (2017) при достаточном

Таблица. 2 Частота наступления беременности в зависимости от выбранной тактики у пациенток с эндокринным бесплодием

Анализируемая тактика	I группа n=23	II группа n=1100	III группа n=140	p между группами	p среди беременных
Коррекция эндокринно-метаболических нарушений	7 (30,4%)	247 (22,5%)	0	p_{1-2}=0,36 p_{1-3}<0,001* p_{2-3}<0,001*	p_{1-2}=0,56 p_{1-3}=0,03* p_{2-3}<0,001*
Наступление беременности	1 (14,2%)	79 (31,9%)	0		
Выжидательная тактика как выбор пациентов	11 (47,8%)	194 (17,6%)	63 (45%)	p_{1-2}<0,001* p_{1-3}=0,98 p_{2-3}<0,001*	p_{1-2}=0,10 p_{1-3}=0,75 p_{2-3}=0,003*
Наступление беременности	0	52 (26,8%)	5 (7,9%)		
Выжидательная тактика между лечением	12 (52,1%)	500 (45,4%)	77 (55%)	p_{1-2}=0,67 p_{1-3}=0,68 p_{2-3}=0,99	p_{1-2}=0,80 p_{1-3}=0,95 p_{2-3}=0,68
Наступление беременности	1 (8,3%)	29 (5,8%)	3 (3,8%)		
Стимуляция овуляции	20 (86,9%)	555 (50,4%)	24 (17,1%)	p_{1-2}<0,001* p_{1-3}<0,001* p_{2-3}<0,001*	p_{1-2}=0,03 p_{1-3}=0,93 p_{2-3}=0,05*
Наступление беременности	0	133 (23,9%)	1 (4,1%)		
Овариальный дриллинг	1 (4,3%)	146 (13,2%)	6 (4,2%)	p_{1-2}=0,35 p_{1-3}=0,59 p_{2-3}=0,004*	p_{1-2}=0,92 p_{1-3}= – p_{2-3}=0,08
Наступление беременности	0	66 (45,2%)	0		
Внутриматочные инсеминации	1 (4,3%)	122 (11%)	4 (2,8%)	p_{1-2}=0,49 p_{1-3}=0,79 p_{2-3}=0,004*	p_{1-2}=0,25 p_{1-3}= – p_{2-3}=0,97
Наступление беременности	0	15 (12,2%)	0		
ВРТ	9 (39,1%)	207 (18,8%)	68 (48,5%)	p_{1-2}=0,03* p_{1-3}=0,54 p_{2-3}<0,001*	p_{1-2}=0,65 p_{1-3}=0,36 p_{2-3}=0,25
Наступление беременности	6 (66,6%)	110 (53,1%)	30 (44,1%)		
Нет данных об исходе	0	274 (24,9%)	0	p_{1-2}=0,01* p_{1-3}= – p_{2-3}<0,001*	
Всего с известными исходами	23 (100%)	826 (75,1%)	140 (100%)	p_{1-2}=0,01* p_{1-3}= – p_{2-3}<0,001*	p_{1-2}=0,04* p_{1-3}=0,72 p_{2-3}<0,0001*
Наступление беременности	8 (34,7%)	484 (58,5%)	40 (28,5%)		

Примечание: p_{1-2} – статистическая значимость различий между I и II группами, p_{1-3} – между I и III группами, p_{2-3} – между II и III группами; * обозначение статистически значимых различий.

уровне эстрогенов [10], оказалось неэффективным во всех протоколах стимуляции. Овуляция была достижима при назначении мочевых гонадотропинов в дозе не менее 225 МЕ в день при длительности стимуляции 12 (2,5) дней, но это не привело к наступлению беременности. Наиболее эффективным способом преодоления бесплодия в I группе оказались ВРТ.

Рекомендации коррекции эндокринно-метаболических нарушений (изменение образа жизни, диета, физические упражнения, инсулиносенситайзеры), рекомендованные 385 женщинам II группы, имеющим ожирение или избыточную массу тела, инсулинорезистентность, гипертензию, были выполнены 247 пациентками, что способствовало наступлению беременности у 79 (31,9%) пациенток. Это были преимущественно молодые женщины (средний возраст 28,2 (4,3) года) с недлительным анамнезом заболевания – 24 месяца (18; 36), четко осознавшие необходимость модификации образа жизни.

В ходе медикаментозной коррекции патологии щитовидной железы овуляция восстановилась у 8 из 13 женщин с уточненными исходами. Беременность при компенсации функции щитовидной железы наступила у 3 женщин (23%).

Спонтанная беременность наступила у 2 женщин из 11 с врожденной дисфункцией коры надпочечников; еще 3 пациентки достигли беременности в ходе ВРТ.

У 5 женщин нарушения овуляции ассоциировались с лечением основного заболевания (эпилепсия, патология головного мозга). Коррекция противоэпилептического лечения способствовала спонтанному наступлению беременности у 1 женщины; еще 1 беременность наступила при стимуляции овуляции кломифеном.

В ходе лечения гиперпролактинемии овуляция восстановилась у 50 женщин (83,3%). Спонтанная беременность наступила у 16 (26,7%), у 4 женщин беременность была индуцирована кломифеном. Еще у 10 женщин деторождения удалось достичь при применении дриллинга яичников (n=1), ВМИ (n=1) и ВРТ (n=8).

Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с ановуляторным бесплодием



Проведение стимуляции овуляции, выжидательная тактика, овариальный дриллинг у пациенток III группы расценивались как ошибочная тактика. Всем 140 пациенткам, отнесенным к III группе, для достижения беременности рекомендовалась донация ооцитов. Проведено 93 программы у 68 пациенток. Частота наступления беременности на попытку лечения составила 32,2%, на женщину – 44,1%.

Проведенное исследование позволило рекомендовать алгоритм ведения пациенток с ановуляторным бесплодием (рис. 2).

Обсуждение

Частота встречаемости ановуляторных форм бесплодия у жительниц Алтайского края составила 19,6% всех обратившихся с инфертильностью, что в целом соответствует данным литературы – от 20 до 40% [2–7].

Нормализация цикла при назначении гестагенов и контрацептивов, применение биологически активных добавок в анамнезе у 491 женщины (38,8%) не способствовали наступлению беременности и, по нашему мнению, отсрочили применение рациональных способов преодоления бесплодия.

Ожидаемо, что гипогонадотропный гипогонадизм (I группа) оказался редкой патологией – 2,1%. Эффективной тактикой преодоления бесплодия для женщин I группы оказались ВРТ. Нормализация веса, компенсация или исключение стресса привели к наступлению беременности у 2/9 (22,2%). Неэффективны выжидательная тактика и дриллинг яичников. Считается, что овуляция у пациенток I группы может быть достигнута при пульсирующей терапии гонадотропин-рилизинг-гормоном, назначении гонадотропинов [11]. Высокие затраты на стимуляцию овуляции являлись сдерживающим фактором в формировании приверженности наших пациентов к повторным стимуляциям овуляции.

Традиционно самая многочисленная группа женщин с нарушенной овуляцией представлена пациентками с СПКЯ – 1018/1100 (92,5%), что подтверждается другими исследователями [12–14]. Эффективность терапевтической модификации образа жизни при нарушении овуляции, обусловленной нормогонадотропным гипогонадизмом, отмечена многими авторами [10, 14–17]. Наши данные подтверждают этот тезис. Спонтанная беременность наступила при снижении веса и коррекции эндокринно-метаболических нарушений у 79 пациенток (31,9%).

Стимуляция овуляции является тактикой выбора для женщин II группы [2, 3, 5, 10, 11, 14, 18, 19]. Препаратом первой линии остается кломифен, при резистентности к которому рационально использовать гонадотропины. Хирургический дриллинг занимает свою нишу в лечении нарушенной овуляции и показан при кломифенрезистентности у пациенток с нарушением овуляции II группы (по ВОЗ) [3, 6, 19, 20]. Согласно данным Bordewijk E.M. et al. (2020), вероятность живорождения после стимуляции овуляции кломифеном – 42%, а после дриллинга яичников – от 28 до 40% [20]. В нашем

исследовании применение дриллинга яичников 146 женщинам II группы с повторными неудачами стимуляций овуляции способствовало наступлению беременности у 66 женщин (45,2%). Но если учесть проводимые ранее неэффективные хирургические вмешательства на яичниках у 235 женщин, частота наступления беременности (66 пациенток из 381) составляет всего 17,3%, что более корректно отражает терапевтический потенциал дриллинга яичников при СПКЯ.

Считается, что только 25% случаев преждевременной недостаточности яичников имеет известную этиологию [21]. В нашем исследовании 86/140 (61,4%), отнесенных к III группе, указывали на ятрогенные вмешательства, потенциально влиявшие на овариальный резерв, причем у 15 женщин операция на яичниках осуществлялась при СПКЯ. Оптимальным способом преодоления бесплодия для III группы является донация ооцитов.

Несмотря на отсутствие приверженности к врачебным рекомендациям у 268 пациенток, спонтанная беременность наступила у 57 женщин (21,2%). Согласно определению ВОЗ, под приверженностью к лечению понимается степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача (соблюдения диеты, изменений образа жизни, приема лекарственных препаратов) [22]. Самостоятельное наступление беременности характеризует эндокринное бесплодие как обратимое состояние с вероятностью спонтанного восстановления овуляций. Спонтанное наступление беременности без лечения более вероятно у женщин, отнесенных ко II группе, нежели к III – 26,8% против 7,9%, p=0,002.

Показаниями к ВРТ явились: сочетанные формы бесплодия, диагностированные у 124/1263 (9,8%); гипергонадотропный гипогонадизм как показание к донации ооцитов у 140 женщин (11%) и неэффективность других методов лечения эндокринного бесплодия, проводимых в течение года у 192 пациенток (15,2%). Только 284/456 (62,2%) женщин, имеющих эти показания, прибегли к ВРТ. Беременность наступила у 146 женщин. Кумулятивная частота наступления беременности составила 51,4%.

Без использования ВРТ беременность наступила во всех группах у 385/807 женщин (47,7%), не имеющих абсолютных показаний к ВРТ.

При сравнении частоты наступления беременности у пациенток с нарушенной овуляцией суммарная эффективность всех лечебных тактик и результативность ВРТ сопоставимы – 47,7% против 51,4%, p=0,41, если не принимать во внимание низкую вероятность наступления беременности без ВРТ при сочетанных формах бесплодия, синдроме преждевременной недостаточности яичников, при исчерпании терапевтического потенциала других способов лечения.

Представленное исследование характеризуется некоторыми ограничениями. С учетом небольшой численности I и III групп, не исключен риск потенциальной систематической ошибки, и полученные данные нельзя проецировать на всю популяцию. Использованная классификация причин нарушения овуляции, предложенная в 1973 г., в настоящее время не в полной мере отражает всю сложность проблемы, что, возможно, будет преодолено утвержденной в качестве всемирного стандарта классификацией FIGO (2022) [23].

Заключение

Ановуляторное бесплодие является перспективной формой для реализации репродуктивной функции при правильной диагностике формы нарушений и выбора обоснованной тактики достижения беременности. При сочетанном поражении органов репродукции или неэффективности лечения в течение 1 года рационально применение ВРТ. Нарушение овуляции при гипергонадотропном гипогонадизме является показанием к донации ооцитов.

Анализ тактики ведения пациенток на уровне первичного звена медицинских организаций Алтайского края выявил явные дефекты, когда лечение назначается эмпирически, без адекватного обследования и выявления клинико-патогенетической формы нарушений, что приводит к задержке обоснованного лечения.

Литература/References

1. *Хвыля-Олинтер Н.А.* Демографическое состояние современной России. Социум и власть. 2015; 4: 15-23. [Chvilia-Olinter N.A. The demographic situation in Russia. Society and Power. 2015; (4): 15-23. (in Russian)].
2. *Назаренко Т.А.* Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия). 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 207с. [Nazarenko T.A. Polycystic ovary syndrome. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 207p. (in Russian)].
3. *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. Moscow: MIA; 2017. 132p. (in Russian)].
4. *Вострикова В.В., Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Белов В.М.* К вопросу формирования баз данных в диагностике и лечении бесплодия. Бюллетень медицинской науки. 2021; 2: 4-12. [Vostrikov V.V., Bel'nickaya O.A., Kravcova E.C., Belov V.M. On the issue of database formation in the diagnosis and treatment of infertility. Bulletin of Medical Science. 2021; (2): 4-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31684/25418475_2021_2_4.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013. Available at: https://pubmed.ncb.nlm.gov Accessed 13.01.2023.
6. *Homburg R.* Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2004; 18(5): 773-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.006.
7. *Malcolm C.E., Cumming D.C.* Does anovulation exist in eumenorrheic women? Obstet. Gynecol. 2003; 102(2): 317-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00527-1.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline CG156. NICE and RCOG; 2013.
9. WHO-Scientific-Group. Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group. World Organ. Tech. Rep. Ser. 1973; 514:1-30.
10. *Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M.* et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102(5): 1413-9. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00131.

11. *Boehm U., Bouloux P.M., Dattani M.T., de Roux N., Dode C., Dunkel L.* et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat. Rev. Endocrinol. 2015; 11(9): 547-64. https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.112.
12. *Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L.* et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2016; 106(1): 6-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
13. *Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O.* The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2016; 31(12): 2841-55. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew218.
14. *Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L.* et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2018; 33(9): 1602-18. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey256.
15. *Mumusoglu S., Yildiz B.O.* Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. Curr. Opin.Endocr. Metab. Res. 2020; 12: 66-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.004.
16. *Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P.* et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2016; 106(6): 1510-20.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121.
17. *Awoke M.A., Earnest A., Joham A.E., Hodge A.M., Teede H.J., Brown W.J.* et al. Weight gain and lifestyle factors in women with and without polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2022; 37(1): 129-41. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab239.
18. *Lawrenz B., Melado L., Fatemi H.M.* Ovulation induction in anovulatory infertility is obsolete. Reprod. Biomed. Online. 2023; 46(2): 221-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.08.102.
19. *Balen A.H., Morley L.C., Misso M., Franks S., Legro R.S., Wijeyaratne C.N.* et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(6): 687-708. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw025.
20. *Bordewijk E.M., Ng K.Y.B., Rakic L., Mol B.W.J., Brown J., Crawford T.J.* et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 2(2): CD001122. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001122.pub5.
21. *Vabre P., Gatimel N., Moreau J., Gayrard V., Picard-Hagen N., Parinaud J.* et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. Environ. Health. 2017; 16(1): 37. https://dx.doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4.
22. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003.
23. *Munro M.G., Balen A.H., Cho S., Critchley H.O.D., Díaz I., Ferriani R.* et al.; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO ovulatory disorders classification system. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2022; 159(1): 1-20. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14331.

Поступила 22.01.2023
Принята в печать 29.08.2023
Received 22.01.2023
Accepted 29.08.2023

Сведения об авторах:
Востриков Вячеслав Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(913)244-81-18, wkoctar@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5567-2758, 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., директор института репродуктивной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(985)998-74-12, t.nazarenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5823-1667, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Вячеслав Валерьевич Востриков, wkoctar@mail.ru

Authors' information:
Viacheslav V. Vostrikov, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, wkoctar@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5567-2758, 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40.
Tatyana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Reproductive Medicine, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, t.nazarenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5823-1667, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Viacheslav V. Vostrikov, wkoctar@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

В.С. ЛАПИНА, Б.А. МАРТАЗАНОВА, Э.Р. ДУРИНЯН, Т.С. АМЯН,
А.И. КОРОЛЬКОВА, А.А. ГАВИСОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ДОНОР-РЕЦИПИЕНТ ПРИ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ДОНОРОВ ООЦИТОВ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

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

Цель: *Сравнить эффективность программ донор-реципиент при овариальной стимуляции доноров ооцитов в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 114 женщин: 30 доноров ооцитов, прошедших овариальную стимуляцию дважды – в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла, и 84 реципиента, которым проводился перенос эмбриона в криоцикле: 36 реципиентов, использовавших ооциты донора, полученные в фолликулярную фазу, и 48 реципиентов – в лютеиновую фазу. Оценивали эмбриологические параметры и клинические исходы программ донор-реципиент в обеих группах.*

Результаты: *Анализ эмбриологических параметров программ донор-реципиент не выявил разницы в частоте оплодотворения донорских ооцитов, полученных в различные фазы менструального цикла, частоте бластуляции, количестве бластоцист высокого качества, количестве криоконсервированных эмбрионов. Частота наступления беременности у реципиентов в криоциклах на перенос эмбриона, частота клинической беременности, частота репродуктивных потерь до 12 недель, частота имплантации и частота живорождения также статистически не различались при использовании донорских ооцитов, полученных в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла ($p>0,05$).*

Заключение: *Овариальная стимуляция доноров ооцитов в лютеиновую фазу менструального цикла не оказывает негативного влияния на эмбриологические показатели и клинические исходы программ донор-реципиент. В связи с чем проведение овариальной стимуляции в лютеиновую фазу цикла является актуальным направлением для разных групп пациентов с целью оптимизации времени и повышения эффективности лечения.*

Ключевые слова: *доноры ооцитов, бесплодие, овариальная стимуляция, лютеиновая фаза, эмбриологические показатели, частота наступления беременности.*

Вклад авторов: Лапина В.С., Мартазанова Б.А., Дуринян Э.Р., Амян Т.С., Королькова А.И., Гависова А.А. – концепция и дизайн исследования, обзор по теме публикации, сбор материала, статистический анализ результатов, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБОУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.
Согласие пациенток на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Лапина В.С., Мартазанова Б.А., Дуринян Э.Р., Амян Т.С., Королькова А.И., Гависова А.А. Эффективность программ донор-реципиент при овариальной стимуляции яичников у доноров ооцитов в разные фазы менструального цикла. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 107-114
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.153

©A group of authors, 2023

V.S. LAPINA, B.A. MARTAZANOVA, E.R. DURINYAN, T.S. AMYAN,
A.I. KOROLKOVA, A.A. GAVISOVA

EFFECTIVENESS OF DONOR-RECIPIENT OVARIAN STIMULATION PROGRAMS IN OOCYTE DONORS AT DIFFERENT PHASES OF THE MENSTRUAL CYCLE

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

Objective: *To compare the effectiveness of donor-recipient programs for ovarian stimulation of oocyte donors during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle.*

Materials and methods: *The study included 114 women:30 oocyte donors who underwent ovarian stimulation in both the follicular and luteal phases of the menstrual cycle and 84 recipients who underwent embryo transfer in a cryopreserved cycle. Donor oocytes were retrieved in the follicular and luteal phases in 36 and 48 of these*

recipients, respectively. The embryological parameters and clinical outcomes of the donor-recipient programs in both groups were evaluated.

Results: *An analysis of the embryological parameters of the donor-recipient programs showed no difference in the fertilization rates of the donor oocytes received at different phases of the menstrual cycle, nor in the blastulation rates, number of high-quality blastocysts, and number of cryopreserved embryos. The pregnancy rate in recipients in cryopreserved cycles for embryo transfer, clinical pregnancy rate, reproductive loss rate up to 12 weeks, implantation rate, and live birth rate also did not differ significantly when donor oocytes obtained in the follicular and luteal phases of the cycle were used ($p>0.05$).*

Conclusion: *Ovarian stimulation of oocyte donors in the luteal phase of the menstrual cycle does not adversely affect embryological parameters and clinical outcomes of donor-recipient programs. In this context, the implementation of ovarian stimulation in the luteal phase of the cycle is important for different groups of patients to optimize the timing and increase the effectiveness of treatment.*

Keywords: *oocyte donors, infertility, ovarian stimulation, luteal phase, embryological parameters, pregnancy rate.*

Authors' contributions: Lapina V.S., Martazanova B.A., Durinyan E.R., Amyan T.S., Korolkova A.I., Gavisova A.A. – conception and design of the study, review of relevant literature, collection of material, statistical analysis, drafting of the manuscript, final approval for submission.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Lapina V.S., Martazanova B.A., Durinyan E.R., Amyan T.S., Korolkova A.I., Gavisova A.A. Effectiveness of donor-recipient ovarian stimulation programs in oocyte donors at different phases of the menstrual cycle. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 107-114 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.153

Изучение закономерностей фолликулогенеза в нормальном менструальном цикле показало существование возможности рекрута когорты антральных фолликулов не только в раннюю фолликулярную фазу, но и в течение менструального цикла [1–3]. Этот факт является основанием для проведения овариальной стимуляции в любой день менструального цикла. В литературе имеются данные об успешной овариальной стимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в разные фазы менструального цикла. Первый опыт стимуляции яичников с началом программы в любую фазу менструального цикла ("random-start" protocols) появился ввиду необходимости сохранения генетического материала у онкологических пациентов до проведения гаметотоксичной терапии (химио- и/или лучевой терапии) [4, 5]. Результаты исследований свидетельствуют об удовлетворительном количестве и качестве ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), независимо от фазы менструального цикла [6, 7].

Также в литературе существуют данные о высокой клинической эффективности программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ) при овариальной стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла у пациенток с «бедным» ответом. В 2014 г. Kuang Y. et al. [8] успешно представили стимуляцию в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла (Шанхайский протокол) с последующей криоконсервацией полученных эмбрионов и переносом в криопротоколе. В 242 циклах была показана высокая эффективность данного подхода на основании оценки качества ооцитов/эмбрионов, позволившая получить частоту наступления клинической беременности в 48,9% [8].

Тем не менее до настоящего времени не в полной мере определены схемы стимуляции, выбор гонадотропинов, методы предотвращения спонтанного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и лютеинизации фолликулов при инициации стимуляции яичников в лютеиновой фазе. Продолжается поиск маркеров овариального резерва, наиболее информативных для последующего выбора оптимального дня начала овариальной стимуляции.

Доноры ооцитов представляют идеальную модель для оценки влияния периода начала стимуляции суперовуляции на качество ооцитов и эмбрионов, поскольку они представлены когортой здоровых, потенциально или доказанно фертильных женщин, которые добровольно проходят программу стимуляции яичников [9].

В связи с вышесказанным представляется актуальным и перспективным изучение особенностей овариальной стимуляции в различные фазы менструального цикла в программах ВРТ донор-реципиент. Исследования [8], проведенные в этом направлении, показали отсутствие негативного влияния высоких концентраций прогестерона в день начала овариальной стимуляции в лютеиновую фазу цикла на ответ яичников, число и качество полученных ооцитов.

Основным этапом исследования стала сравнительная оценка эмбриологических параметров и клинических исходов программ донор-реципиент при использовании донорских ооцитов, полученных в разные фазы менструального цикла.

Цель исследования: сравнить эффективность программ донор-реципиент при овариальной стимуляции доноров ооцитов в лютеиновую и фолликулярную фазы менструального цикла.

Материалы и методы

Было проведено проспективное обсервационное исследование на базе отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

В исследование включены 114 женщин: 30 доноров ооцитов, которым проведена овариальная стимуляция в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла, и 84 реципиента, которым проводился перенос эмбриона в криоцикле: 1-я группа (n=36) – реципиенты, использовавшие ооциты донора, полученные в фолликулярную фазу; 2-я группа (n=48) – в лютеиновую фазу. Оценивали эмбриологические параметры и клинические исходы программ донор-реципиент в обеих группах.

Критерии включения для доноров ооцитов: возраст от 18 до 35 лет; базальная концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) <10 мМЕ/мл; наличие более 10 антральных фолликулов на 2-й день менструального цикла; индекс массы тела 18–25 кг/м^2; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения для реципиентов: возраст 25–49 лет; невозможность получения собственных ооцитов в программах ЭКО: преждевременное истощение функции яичников, подтвержденное клинически и лабораторно, наличие генетических заболеваний у пациентки, врожденные аномалии или оперативное удаление яичников, резкое снижение овариального резерва у женщин позднего возраста; наличие безуспешных циклов ВРТ (ЭКО/ИКСИ) в анамнезе, при получении ооцитов низкого качества или эмбрионов с нарушением развития на этапах раннего эмбриогенеза; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: выраженный мужской фактор, интерстициальная или субсерозная миома матки больших размеров, наружный и внутренний эндометриоз III–IV стадии; субмукозная миома матки, пороки развития матки.

Доноры ооцитов вступали в программу ЭКО дважды и были разделены на 2 группы, согласно фазе цикла, в которой была проведена овариальная стимуляция. Один и тот же донор был простимулирован дважды: первый раз в фолликулярную фазу, повторно – через 3 месяца в лютеиновую фазу.

Протоколы стимуляции доноров ооцитов в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла подробно представлены в предыдущем исследовании.

Оплодотворение ооцитов доноров проводилось только методом ИКСИ спермой партнеров женщин-реципиентов. Культивирование эмбрионов происходило в индивидуальных каплях. Оценка качества эмбрионов проводилась согласно классификации Gardner D.K., Schoolcraft W.B. (1999) [10]. Криоконсервация произведена для эмбрионов отличного и хорошего качества.

В рамках программы переноса криоконсервированных эмбрионов женщинам-реципиентам проводилась подготовка эндометрия на фоне заместительной гормональной терапии (с 4-го дня менструального цикла – 6 мг/сут эстрадиола валерата; при размере М-эхо 8–10 мм и четкой трехслойной структуре эндометрия – 600 мг/день микронизированного прогестерона). На 6-й день приема микронизированного прогестерона производился перенос одного размороженного эмбриона. Беременность диагностировалась при положительном результате β-субъединицы хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови (более 100 МЕ/л) на 14-й день после переноса эмбриона, с последующей визуализацией плодного яйца при вагинальном ультразвуковом исследовании на 21-й день после переноса.

Исследование одобрено этической комиссией биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Статистический анализ

Обработка результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере с использованием SPSSV22.0 и пакета статистического анализа для Microsoft Office Excel 2007.

Статистическая обработка производилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее арифметическое значение (M), стандартное среднеквадратичное отклонение (SD); представленные в формате M (SD). Для качественных данных были определены показатели частоты (%).

С целью проведения сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определялся вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Так, для оценки различий в группах при нормальном виде распределения данных применялись методы параметрической статистики, при распределении, отличном от нормального, применялись методы непараметрической статистики – тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне p менее 0,05.

Для сравнения групп по качественным признакам был применен тест хи-квадрат (χ^2).

Объем выборки

Объем выборки не рассчитывался ввиду отсутствия аналоговых исследований на момент начала набора материала.

Первичные точки исследования: число зрелых ооцитов, полученных у донора ооцитов; число полученных эмбрионов у реципиентов. Вторичные точки исследования: частота наступления беременности у реципиентов.

Результаты

Клинико-анамнестические данные доноров

Возраст доноров ооцитов составил 27,7 (4,2) года, средний индекс массы тела – 21,1 (3,1) кг/м^2.

Большая часть доноров ооцитов перенесли детские инфекции. Все доноры соматически не отягощены по заключению профильного специалиста. У 3 доноров в анамнезе была произведена лапароскопия по поводу аппендэктомии.

Характеристики менструального цикла доноров представлены в таблице 1. Все доноры имели

Таблица 1. Характеристика менструального цикла доноров

Параметры	Доноры (*n*=30)
Возраст менархе, лет	12,5 (0,5)
Длительность менструации, дней	5,3 (0,8)
Продолжительность менструального цикла, дней	30,3 (1,9)

Примечание: данные представлены в формате M (SD).

Таблица 2. Характеристика менструального цикла реципиентов

Параметры	1-я группа, реципиенты (фолликулярная фаза) (*n*=36)	2-я группа, реципиенты (лютеиновая фаза) (*n*=48)	Значимость различий между группами, *p*
Возраст менархе, лет	12,1 (1,2)	12,9 (1,3)	>0,05
Длительность менструации, дней	5,2 (1,4)	5,0 (2,8)	>0,05
Продолжительность менструального цикла, дней	26,5 (4,9)	26,9 (5,3)	>0,05

Примечание: данные представлены в формате M (SD).

Таблица 3. Структура перенесенных гинекологических заболеваний у реципиентов

Гинекологические заболевания	1-я группа, реципиенты (фолликулярная фаза) (*n*=36)		2-я группа, реципиенты (лютеиновая фаза) (*n*=48)		Значимость различий между группами, *p*
	абс.	%	абс.	%	
Инфекции, передаваемые половым путем	10	27,8	13	27,0	>0,05
Доброкачественные заболевания шейки матки	5	14	7	14,6	>0,05
Гиперплазия эндометрия	9	25,0	13	27,0	>0,05
Полипы эндометрия	5	13,8	6	12,5	>0,05
Субмукозная миома матки	2	5,5	3	6,25	>0,05
Миома матки малых размеров	14	38,9	18	37,5	>0,05
Эндометриоз I–II стадии	27	75,0	35	72,9	>0,05

Примечание: данные представлены в форме абсолютных и относительных частот; *p* – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп, тест хи-квадрат (χ^2).

регулярный менструальный цикл. Средний возраст менархе составил 12,5 (0,5) года.

Клинико-анамнестические данные реципиентов

Средний возраст реципиентов в 1-й группе составил 38,54 (6,5) года (фолликулярная фаза); во 2-й группе (лютеиновая фаза) – 39,53 (5,5) года; индекс массы тела – 24,3 (4,1), и 23,9 (3,8) кг/м^2 соответственно.

Характеристики менструального цикла реципиентов представлены в таблице 2. Средний возраст менархе в 1-й группе (фолликулярная фаза) составил 12,1 (1,2) года, во 2-й группе (лютеиновая фаза) – 12,9 (1,3) года.

При сравнении реципиентов обеих групп статистически значимых различий выявлено не было.

Продолжительность бесплодия также статистически значимо не отличалась в обеих группах, составив 6,3 (3,4) года в 1-й группе и 5,7 (4,1) – во 2-й (p>0,05).

Структура перенесенных гинекологических заболеваний представлена в таблице 3.

Практически у трети реципиентов в анамнезе имели место оперативные вмешательства на органах малого таза, что показано в таблице 4. В структуре оперативных вмешательств наибольшая частота встречаемости наблюдалась для лапароскопии, миомэктомии и коагуляции очагов наружного генитального эндометриоза.

При анализе данных о типе бесплодия (первичное/вторичное) у женщин обследуемых групп не было выявлено статистически значимых различий (p>0,05) (табл. 5).

Среднее количество безуспешных программ ВРТ у реципиентов в анамнезе составило 3,6 (1,7) в 1-й группе, 2,9 (2,3) – во 2-й группе (p>0,05).

Среди факторов бесплодия реципиентов ведущее место заняли снижение овариального резерва и старший репродуктивный возраст. Данные представлены в таблице 6.

Характеристика эмбриологического этапа исследуемых групп

При анализе эмбриологического этапа программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ) исследуемых групп не было выявлено статистически значимых различий в числе полученных и зрелых ооцитов, числе донированных ооцитов, количестве нормально оплодотворенных ооцитов и, соответственно, числе получен-

Таблица 4. Структура перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза у реципиентов

Перенесенные операции	1-я группа, реципиенты (фолликулярная фаза) (*n*=36)		2-я группа, реципиенты (лютеиновая фаза) (*n*=48)		Значимость различий между группами, *p*
	абс.	%	абс.	%	
Лапароскопия	10	27,8	13	27,0	>0,05
Тубэктомия	3	8,3	5	10,4	>0,05
Резекция яичников	6	16,6	7	14,6	>0,05
Сальпингоовариолизис	5	13,8	6	12,5	>0,05
Миомэктомия	9	25,0	11	22,5	>0,05
Коагуляция очагов НГЭ	7	19,4	9	18,8	>0,05

Примечание: данные представлены в форме абсолютных и относительных частот; *p* – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп, тест хи-квадрат (χ^2).

Таблица 5. Частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия

Бесплодие	1-я группа, реципиенты (фолликулярная фаза) (*n*=36)		2-я группа, реципиенты (лютеиновая фаза) (*n*=48)		Значимость различий между группами, *p*
	абс.	%	абс.	%	
Первичное	9	25	14	29,17	>0,05
Вторичное	27	75	34	70,83	>0,05

Примечание: данные представлены в форме абсолютных и относительных частот; *p* – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп, тест хи-квадрат (χ^2).

Таблица 6. Распределение факторов бесплодия у реципиентов

Факторы бесплодия	1-я группа, реципиенты (фолликулярная фаза) (*n*=36)		2-я группа, реципиенты (лютеиновая фаза) (*n*=48)		Уровень значимости различий между группами, *p*
	абс.	%	абс.	%	
Трубно-перитонеальный	5	13,8	6	12,5	>0,05
Мужской	10	27,8	13	27,0	>0,05
Сочетанный	14	38,9	18	37,5	>0,05
Старший репродуктивный возраст	27	75,0	35	72,9	>0,05
Крайне низкий овариальный резерв	32	88,89	43	87,5	>0,05

Примечание: данные представлены в форме абсолютных и относительных частот; *p* – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп, тест хи-квадрат (χ^2).

Таблица 7. Эмбриологические характеристики исследуемых групп

Параметры	1-я группа Фолликулярная фаза (*n*=30)	2-я группа Лютеиновая фаза двойной стимуляции (*n*=30)	Уровень значимости различий между группами, p_{1-2}
Общее количество ооцитов	15,9 (6,4)	18,5 (7,6)	0,17
Количество зрелых ооцитов (M II)	13,0 (5,6)	14,2 (6,8)	0,51
Среднее число донированных ооцитов на 1 реципиента	6,17 (2,3)	5,7 (2,01)	0,57
Количество нормально оплодотворившихся ооцитов (2PN)	11,0 (4,4)	12,2 (5,3)	0,44
Частота оплодотворения, %	84,6	85,9	0,08
Количество бластоцист	8,7 (3,7)	9,0 (4,3)	0,84
Количество бластоцист отличного качества	5,3 (2,9)	5,8 (3,1)	0,60
Количество криоконсервированных эмбрионов	6,5 (3,9)	7,5 (3,4)	0,39

Примечание: данные представлены в форме M (SD).

Таблица 8. Исходы программ ЭКО/ИКСИ у женщин исследуемых групп

Исходы циклов донор-реципиент	1-я группа Фолликулярная фаза (*n*=36)	2-я группа Лютеиновая фаза (*n*=48)	Уровень значимости различий между группами, *p*
Частота наступления беременности на перенос эмбриона, %	52,9 (*n*=19/36)	51 (*n*=24/47)	0,06
Частота наступления клинической беременности, %	52,9 (*n*=19)	51 (*n*=24)	0,06
Частота репродуктивных потерь до 12 недель, %	10,5 (*n*=2/19)	4,2 (*n*=1/24)	0,86
Частота живорождения, %	44,4 (*n*=16)	48,9 (*n*=23)	0,08

Примечание: данные представлены в форме абсолютных и относительных частот; *p* – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп, тест хи-квадрат (χ^2).

ных эмбрионов, в том числе высокого качества, что представлено в таблице 7.

Сравнительная характеристика исходов программ ВРТ (ЭКО/ИКСИ) в циклах донор-реципиент

В рамках подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов реципиенты обеих групп получали идентичную терапию (см. раздел «Материалы и методы»). Перенос 1 размороженного эмбриона в полость матки осуществлялся под ультразвуковым контролем в асептических условиях при помощи одноразового гибкого катетера. Толщина эндометрия (М-эхо) в день переноса эмбрионов составила 8–11 мм (p>0,05) в обеих группах.

При анализе исходов программ ЭКО/ИКСИ у женщин исследуемых групп не было выявлено статистически значимых различий в частоте наступления беременности, частоте прогрессирующей беременности и частоте живорождения (табл. 8).

Обсуждение

Согласно данным коллег [8, 11], были установлены некоторые особенности гормонального профиля при проведении овариальной стимуляции в лютеиновую фазу цикла, заключающиеся в высоких уровнях прогестерона в день начала овариальной стимуляции, что, однако, не оказало негативного влияния на число и качество полученных донорских ооцитов. Так, число полученных ооцитов донора на стадии MII составило при стимуляции в фолликулярную фазу 13,0 (5,6), при стимуляции в лютеиновую фазу – 14,2 (6,8). Вероятнее всего, данное обстоятельство объясняется отсутствием рецепторов к прогестерону в ооцит-кумулюсных комплексах. Соответственно, у реципиентов показатели раннего эмбриогенеза при получении ооцитов также оказались сопоставимыми независимо от фазы менструального цикла, что было подтверждено сходным числом нормально оплодотворившихся ооцитов, бластоцист высокого качества, количеством криоконсервированных эмбрионов, частотой наступления клинической беременности и живорождения.

Исследования коллег также не выявили различий в количестве и компетенции ооцитов, полученных при проведении программы ЭКО в лютеиновую фазу менструального цикла, по сравнению с обычной овариальной стимуляцией [12, 13]. Более того, часть авторов продемонстрировали увеличение числа аспирированных ооцитов при овариальной стимуляции в лютеиновую фазу [14, 15]. Также было показано получение сопоставимого количества эуплоидных бластоцист и большего количества ооцитов и эмбрионов хорошего качества в рамках программы двойной стимуляции после стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла у пациенток со снижением овариального резерва, что привело к более высокой частоте наступления беременности [14]. Кроме того, современные данные не выявили различий в количестве клинических беременностей, массе тела и росте у новорожденных, аномалиях развития между детьми, родившимися в результате стимуляции в лютеиновую фазу цикла, по сравнению с теми, кто родился в результате стимуляции в фолликулярную фазу [16, 17]. Тем не менее данные об эмбриологических исходах и эффективности лечения у женщин с нормальным овариальным резервом, прошедших программу ЭКО в лютеиновой фазе цикла, весьма ограничены. И, как уже было описано ранее, учитывая, что доноры ооцитов являются идеальной моделью для изучения влияния периода начала стимуляции суперовуляции на качество ооцитов и эмбрионов, поскольку они представлены когортой здоровых, потенциально или доказанно фертильных женщин [9], нами была выбрана данная модель.

Возможность проведения овариальной стимуляции в любую фазу менструального цикла актуальна для различных групп пациенток. Так, учитывая высокую значимость экстренного проведения программы ЭКО для онкологических пациентов в связи с отсутствием времени для ожидания «оптимальных» условий начала программы, возможность овариальной стимуляции яичников в лютеиновую фазу менструального цикла для многих из них может стать последним шансом сохранения генетического материала до начала лечения основного заболевания. Кроме того, возможность проведения программы ЭКО с началом стимуляции независимо от фазы цикла и применение двойной стимуляции дают возможность женщинам со снижением овариального резерва получить более высокие показатели программы ЭКО. Актуально также экстренное сохранение генетического материала пациентов при планировании оперативных вмешательств на органах малого таза. Также важным аспектом является возможность проведения овариальной стимуляции

яичников у доноров ооцитов в любой день менструального цикла, что позволяет оптимизировать время подготовки донора и ускорить период наступления беременности у реципиентов.

Заключение

Таким образом, для доноров ооцитов овариальная стимуляция в лютеиновую фазу менструального цикла не оказывала негативного влияния на показатели эмбриологического этапа и клинические исходы программ ВРТ донор-реципиент. В связи с этим с целью оптимизации времени и повышения эффективности лечения является актуальным проведение овариальной стимуляции в лютеиновую фазу цикла у разных групп пациентов.

Литература/References

1. *McNatty K.P., Hillier S.G., van den Boogaard A.M., Trimbos-Kemper T.C., Reichert L.E., van Hall E.V.* Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 56(5): 1022-31. https://dx.doi.org/10.1210/jcem-56-5-1022.
2. *Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A.* Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Hum. Reprod. Update. 2012; 18(1): 73-91. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr039.
3. *Kirillova A., Martazanova B., Mishieva N., Semenova M.* Follicular waves in ontogenesis and female fertility. Biosystems. 2021; 210: 104558. https://dx.doi.org/10.1016/j.biosystems.2021.104558.
4. *Bedoschi G.M., de Albuquerque F.O., Ferriani R.A., Navarro P.A.* Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature. J. Assist. Reprod. Genet. 2010; 27(8): 491-4. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-010-9429-0.
5. *Sönmezer M., Türkçüoğlu I., Coşkun U., Oktay K.* Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. Fertil. Steril. 2011; 95(6): 2125.e9-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.030.
6. *Cakmak H., Katz A., Cedars M.I., Rosen M.P.* Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil. Steril. 2013; 100(6): 1673-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1992.
7. *Mishieva N., Martazanova B., Bogatyreva K., Korolkova A., Kirillova A., Veyukova M.* et al. Cumulus cell gene expression in luteal-phase-derived oocytes after double stimulation in one menstrual cycle. Reprod. Biomed. Online. 2020; 41(3): 518-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.002.
8. *Kuang Y., Chen Q., Hong Q., Lyu Q., Ai A., Fu Y.* et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). Reprod. Biomed. Online. 2014; 29(6): 684-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.08.009.
9. *Martinez F., Racca A., Rodriguez I., Polyzos N.P.* Ovarian stimulation for oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(4): 673-96. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmab008.
10. *Gardner D.K., Schoolcraft W.B.* Culture and transfer of human blastocysts. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1999; 11(3): 307-11. https://dx.doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013.
11. *Богатырева Х.А., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А., Лапина В.С., Абубакиров А.Н.* Эффективность протоколов стимуляции функции яичников в различные фазы менструального цикла у пациенток со сниженным овариальным резервом. Акушерство и гинекология. 2017; 11: 78-83. [Bogatyreva Kh.A., Mishieva N.G., Martazanova B.A., Lapina V.S., Abubakirov A.N. Efficiency of ovarian stimulation protocols in different phases of menstrual cycle in patients with diminished ovarian reserve. Obstetrics and Gynecology. 2017; (11): 78-83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.78-83.
12. *Jochum F., Sananès N., Teletin M., Lichtblau I., Rongières C., Pirrello O.* Luteal phase stimulation, the future of fertility preservation? Retrospective cohort study of luteal phase versus follicular phase stimulation. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2019; 48(2): 91-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.11.003.
13. *Королькова А.И., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А., Бурменская О.В., Веюкова М.А., Екимов А.Н., Трофимов Д.Ю., Абубакиров А.Н.* Значимость копийности митохондриальной ДНК в клетках кумулуса пациенток позднего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;10: 108-14. [Korolkova A.I., Mishieva N.G., Martazanova B.A., Burmenskaya O.V., Veyukova M.A., Ekimov A.N., Trofimov D.Yu., Abubakirov A.N. Implications of mitochondrial DNA copy number in cumulus cells in late reproductive-age women. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 108-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.108-114.
14. *Kalra S.K., Ratcliffe S., Gracia C.R., Martino L., Coutifaris C., Barnhart K.T.* Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. Reprod. Biomed. Online. 2008; 17(6): 745-50. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60400-2.
15. *Королькова А.И., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А., БурменскаяО.В., Екимов А.Н., Трофимов Д.Ю., Веюкова М.А., Кириллова А.О.,* Абубакиров А.Н. Повышение эффективности программ ЭКО на основании определения копийности митохондриальной ДНК в трофэктодерме эмбрионов. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 98-104. [Korolkova A.I., Mishieva N.G., Martazanova B.A., Bourmenskaya O.V., Ekimov A.N., Trofimov D.Yu., Veyukova M.A., Kirillova A.O., Abubakirov A.N. Increasing the effectiveness of IVF programs by determining mitochondrial DNA copy number in embryonic trophectoderm. Obstetrics and Gynecology. 2019; (3): 98-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.98-104.
16. *Vaiarelli A., Cimadomo D., Alviggi E., Sansone A., Trabucco E., Dusi L.* et al. The euploid blastocysts obtained after luteal phase stimulation show the same clinical, obstetric and perinatal outcomes as follicular phase stimulation-derived ones: a multicenter study. Hum. Reprod. 2020; 35(11): 2598-608. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa203.
17. *Королькова А.И., Мишиева Н.Г., Бурменская О.В., Екимов А.Н., Абубакиров А.Н., Богатырева Х.А.* Современные методы селекции эмбрионов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 13-8. [Korolkova A.I., Mishieva N.G., Burmenskaya O.V., Ekimov A.N., Abubakirov A.N., Bogatyreva Kh.A. Current embryo selection techniques in the implementation of assisted reproductive technology programs. Obstetrics and Gynecology. 2018; (2): 13-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.13-18.

Поступила 15.06.2023
Принята в печать 23.08.2023
Received 15.06.2023
Accepted 23.08.2023

Сведения об авторах:
Лапина Вера Сергеевна, акушер-гинеколог 1-го гинекологического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(909)920-23-05, v_lapina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мартазанова Белла Арсамаковна, к.м.н., с.н.с. 1-го гинекологического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(967)123-88-24, dr.bella.ivf@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Дуринян Эвелина Рубеновна, к.м.н., заведующая по клинической работе 1-го гинекологического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)612-99-30, e_durinyan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Амян Татьяна Сергеевна, к.м.н., м.н.с. 1-го гинекологического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)163-28-33, t_amyan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Королькова Анна Игоревна, к.м.н., н.с. 1-го гинекологического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)322-08-79, korolkovaai@icloud.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Гависова Алла Анатольевна, к.м.н., заведующая 1-м гинекологическим отделением, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)829-05-90, a_gavisova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Вера Сергеевна Лапина, v_lapina@oparina4.ru

Authors' information:
Vera S. Lapina, Obstetrician-Gynecologist at the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(909)920-23-05, v_lapina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Bella A. Martazanova, Ph.D., Senior Researcher at the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(967)123-88-24, dr.bella.ivf@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Evelina R. Durinyan, Ph.D., Senior Researcher at the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)612-99-30, evelina_durinyan@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Tatiana S. Amyan, Ph.D., Junior Researcher of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)163-28-33, t_amyan@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anna I. Korolkova, Ph.D., Researcher of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(915)322-08-79, korolkovaai@icloud.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alla A. Gavisova, Ph.D., Head of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)829-05-90, a_gavisova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Corresponding author: Vera S. Lapina, v_lapina@oparina4.ru

©Коллектив авторов, 2023

Г.Р. АСФАРОВА, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Н.П. МАКАРОВА, Б.В. ЗИНГЕРЕНКО, Е.А. КАЛИНИНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ПЕРЕНОСЕ КРИОЭМБРИОНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ АУТОЛОГИЧНОМ СОКУЛЬТИВИРОВАНИИ С КЛЕТКАМИ КУМУЛЮСА У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ

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

Цель: *Оценить эффективность лечения бесплодия в программах криопереноса эмбриона, полученного при аутологичном сокультивировании с клетками кумулюса в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).*

Материалы и методы: *В рамках работы были обследованы 198 супружеских пар с повторными неудачами имплантации (не менее 2 попыток), проходящих лечение бесплодия методами ВРТ с переносом размороженного эмбриона в полость матки. Из них 114 – программы аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса, 84 – без такового. Всем женщинам подготовку к криопереносу осуществляли с использованием циклической гормональной терапии. Размораживали и переносили строго один эмбрион в полость матки. Оценивали частоту наступления беременности и частоту родов.*

Результаты: *В данной работе показано, что аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса увеличивает частоту наступления беременности в группе женщин ⩽35 лет с 26,3 до 48,2% (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,00–3,32) и значимо снижает этот показатель у женщин позднего репродуктивного возраста – с 41,3 до 20,6% (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,15–0,88). Частота родов в группах значимо не отличается.*

Заключение: *Результаты полученного исследования позволяют рекомендовать аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса женщинам ⩽35 лет с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе для увеличения эффективности лечения бесплодия.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), бесплодие, сокультивирование, ооцит-кумулюсный комплекс, клетки кумулюса, метаболомика, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), эмбрион.*

Вклад авторов: Асфарова Г.Р. – разработка дизайна исследования, сбор и анализ литературных данных, обработка клинических и экспериментальных данных, написание статьи; Смольникова В.Ю. – дизайн исследования, отбор пациентов, редактирование статьи; Макарова Н.П. – анализ полученных результатов, написание статьи; Зингеренко Б.В – проведение сокультивирования на эмбриологическом этапе программы ВРТ, сбор биологического материала; Калинина Е.А. – редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МЗ РФ № 121040600410-7 «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции».

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Асфарова Г.Р., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Зингеренко Б.В., Калинина Е.А. Эффективность лечения бесплодия при переносе криоэмбрионов, полученных при аутологичном сокультивировании с клетками кумулюса у женщин с повторными неудачами имплантации. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 115-120

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.204

©A group of authors, 2023

G.R. ASFAROVA, V.YU. SMOLNIKOVA, N.P. MAKAROVA, B.V. ZINGERENKO, E.A. KALININA

THE EFFECTIVENESS OF INFERTILITY TREATMENT INVOLVING TRANSFER OF CRYOPRESERVED EMBRYOS OBTAINED AFTER AUTOLOGOUS EMBRYO-CUMULUS CELLS CO-CULTURE IN WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURE

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

Objective: *To evaluate the effectiveness of infertility treatment in the programs of cryo-embryo transfer, when embryos were obtained after autologous co-culture with cumulus cells in assisted reproductive technology (ART) programs.*

Materials and methods: *198 married couples with repeated implantation failure (at least 2 attempts) were examined during the period of the study. The couples underwent IVF treatment with frozen-thawed embryo transfer into the uterine cavity. 114 couples underwent the program of autologous embryo-cumulus cells co-culture, and 84 couples underwent IVF treatment with frozen-thawed embryo transfer without using this program. Preparation of all women for cryo-transfer included cyclic hormonal treatment. Only one embryo was thawed and transferred into the uterine cavity. Pregnancy and birth rates were assessed.*

Results: *The study showed that autologous embryo-cumulus cells co-culture increased pregnancy rate in the group of women aged ⩽35 years from 26.3% to 48.2% (OR 1.83; 95% CI 1.00–3.32) and significantly dicreases pregnancy rate in women of later reproductive age from 41.3% to 20.6% (OR 0.37; 95% CI 0.15–0.88). There was no significant difference in birth rates between the groups.*

Conclusion: *The results obtained in the study make it possible to recommend using autologous embryo-cumulus cells co-culture in women aged ⩽35 years, who had repeated failed attempts of ART in history, to improve the effectiveness of infertility treatment.*

Keywords: *assisted reproductive technology (ART), infertility, co-culture, cumulus-oocyte complex, cumulus cells, metabolomics, in vitro fertilization (IVF), embryo.*

Authors' contributions: Asfarova G.R. – design of the study, collection and analysis of literature data, clinical and experimental data processing, article writing; Smolnikova V.Yu. – design of the study, patient selection, article editing; Makarova N.P. – analysis of the obtained results, article writing; Zingerenko B.V. – performance of co-culture at embryonic stage of ART program, collection of biological material; Kalinina E.A. – article editing and authorization for publication.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted with financial support of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. № 121040600410-7 "Solution of the problem of infertility in modern conditions by development of a clinical and diagnostic model of infertile marriage and the use of innovative technologies in assisted reproduction programs".
Ethical Approval: This study was approved by the local Ethics Committee of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patients 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: Asfarova G.R., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P., Zingerenko B.V., Kalinina E.A. The effectiveness of infertility treatment involving transfer of cryopreserved embryos obtained after autologous embryo-cumulus cells co-culture in women with repeated inplantation failure. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 115-120 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.204

Одной из наиболее острых проблем, с которыми сталкиваются пациенты в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), являются повторные неудачи имплантации (ПНИ) [1]. Единого формального определения ПНИ не существует. Bashiri A. et al. предполагают, что о ПНИ можно говорить после 3 неудачных попыток имплантации подряд при условии переноса эмбрионов хорошего качества [2]; другие авторы заявляют, что достаточно как минимум 2 эмбрионов хорошего качества [3]; третьи предлагают учитывать состояние не только эмбриона, но и эндометрия [4]. Coughlan C. et al. определяют ПНИ как неудачу имплантации после переноса 4 эмбрионов хорошего качества как минимум в 3 циклах ЭКО (нативных или размороженных) у женщин в возрасте до 40 лет [5]. Рекомендации Европейской ассоциации репродукции и эмбриологии (ESHRE) в 2023 г. описывают ПНИ у отдельно взятой супружеской пары в программе ВРТ с расчетом вероятности биохимической беременности по формуле: $[\text{вероятность имплантации}]_n = 1-[(1-PR)]_n$, где PR – частота наступления беременности (или коэффициент рождаемости ×1,16). По мнению консенсуса, целесообразно всегда учитывать анамнез супружеской пары, возраст и другие клинические характеристики, которые могут быть причиной отсутствия имплантации эмбриона в полости матки у конкретной пары.

Существует целый комплекс возможных причин и факторов риска ПНИ. Одним из главных факторов является материнский возраст [5, 6], поскольку он влияет как на качество эмбриона, так и на рецептивность эндометрия. С увеличением возраста повышается частота биохимической беременности и асинхронии эмбриона и эндометрия [7]. Именно поэтому целесообразно при разработке новых подходов к оптимизации программ лечения бесплодия методами ВРТ уделить внимание возрасту женщины.

Одним из подходов к терапии ПНИ является совершенствование условий культивирования эмбрионов *in vitro*, в частности — использование методов сокультивирования. В качестве «подложки» для эмбрионов и зигот были предложены разные клетки репродуктивных тканей (кумулюс, эндометрий, эпителий маточных труб и др.). Выбор клеток кумулюса в этом отношении обусловлен доступностью и простотой выделения для последующего использования в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

Как известно, способность ооцита усваивать глюкозу, холестерин и некоторые аминокислоты ограничена из-за недостаточной экспрессии транспортеров для их поглощения [8]. Более того, основным источником образования АТФ в ооците является окислительное фосфорилирование; однако способность яйцеклетки поглощать и метаболизировать глюкозу в значительной степени слаба. Ооцит зависит от клеток кумулюса, которые поглощают глюкозу и метаболизируют ее посредством гликолиза

в пируват, который затем и поступает в ооцит для метаболизма посредством окислительного фосфорилирования. Пируват, продуцируемый в результате гликолиза в клетках кумулюса, необходим для поддержания мейотического созревания ооцитов до стадии метафазы II [8]. При этом механизм взаимодействия клеток кумулюса и ооцита является двунаправленным: ооцит регулирует метаболизм клеток кумулюса, секретируя растворимые факторы роста, нацеленные на клетки кумулюса [9].

Аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса в программах ВРТ стало использоваться как один из методов терапии ПНИ, поскольку ранее на животных моделях была показана разница в скорости роста и развития эмбрионов, а также морфологии эмбрионов между группами классического культивирования и сокультивирования с клетками кумулюса [10]. В литературе в настоящее время встречаются противоречивые данные о влиянии сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса на вероятность имплантации и наступления беременности в программах лечения бесплодия методами ВРТ [11]. В нашем предыдущем исследовании аутологичного сокультивирования клеток кумулюса с эмбрионами показано достоверное увеличение числа эмбрионов морфологически лучшего качества в общей когорте женщин с ПНИ [12]. Было показано, что аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса в 2,5 раза повышает вероятность имплантации у женщин 23–30 лет, в остальных возрастных группах аутологичное сокультивирование нецелесообразно.

Целью настоящего исследования послужила оценка клинической эффективности программ переноса размороженного эмбриона, полученного при аутологичном сокультивировании с клетками кумулюса в программах экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы

Настоящее исследование было выполнено на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова (руководитель отделения – д.м.н., профессор Калинина Е.А.) Института репродуктивной медицины (директор – д.м.н., профессор Назаренко Т.А.) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН Сухих Г.Т.). Набор пациентов с бесплодием в программах ВРТ проводили в соответствии с поставленной целью в период с марта 2017 г. по январь 2019 г. Была проведена оценка 198 программ криопереноса, из них 114 – бластоцисты с сокультивированием с клетками кумулюса, 84 – без сокультивирования. Критерии включения пациенток: отсутствие противопоказаний к лечению бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава России № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»; возраст пациентки от 18 до 40 лет; регулярный менструальный цикл; нормальное анатомическое строение матки; подготовка эндометрия на фоне циклической гормональной терапии; не менее 2 неудачных переносов морфологически нормальной бластоцисты в полость матки (как нативных, так и криоконсервированных). Критерии невключения в исследование: противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава России № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»; менее 2 неудачных попыток ВРТ в анамнезе супружеской пары; врожденные пороки развития внутренних половых органов (включая состояния после хирургической коррекции) или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности; выраженные формы нарушений сперматогенеза, в том числе оплодотворение сперматозоидами, выделенными из ткани яичка при хирургическом вмешательстве. Все супружеские пары подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Эмбрионы сокультивировали в программе овариальной стимуляции по схеме, описанной ранее [12]. Кратко: в день трансвагинальной пункции клетки кумулюса отрезали стерильным микроинструментом и помещали в отдельную лунку чашки Петри в культуральную среду (G-IVF, Vitrolife, Швеция) до момента использования через 24 ч. Нормально оплодотворенные зиготы помещали в лунку с клетками кумулюса и культивировали до 5 суток. Оценку качества эмбрионов выполняли согласно рекомендациям Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) (2020). Витрификацию проводили по инструкции производителя на средах Kitazato (Япония). Хранили эмбрионы в условиях жидкого азота до момента криопереноса.

Подготовку эндометрия в криоциклах осуществляли препаратами эстрадиола и прогестерона. На 2–3-й день менструального цикла осуществляли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и назначали препараты эстрадиола валерата в дозировке 2 мг ежедневно, в дальнейшем отслеживали толщину и структуру эндометрия на 6–8-й и 10–12-й дни менструального цикла. При достижении толщины эндометрия по данным УЗИ более 7–8 мм назначали микронизированный прогестерон по 200 мг 3 раза в сутки согласно инструкции производителя. Размораживание эмбрионов проводили на культуральных средах Kitazato (Япония). Перенос осуществляли одноразовыми атравматичными катетерами COOK (Ирландия) под ультразвуковым контролем. Диагностику наступления беременности проводили по результату исследования β-хорионического гонадотропина (β-ХГЧ) в крови через 14 дней после переноса. При получении данных о положительном результате β-ХГЧ на 21-й день выполняли УЗИ органов малого таза для визуализации плодного яйца в полости матки. Результаты программы криопереноса оценивали через 9 месяцев после регистрации беременности.

Статистический анализ

Для статистического анализа данных на клиническом этапе исследования использовали возможности программы SPSS. Для проверки статистической значимости использовали критерии Фишера и Хи-квадрат. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом. Величину порогового уровня значимости (p) в исследовании принимали равной 0,05.

Результаты

На первом этапе исследования были проанализированы исходы программ переноса размороженного эмбриона при различных методах его культивирования. В полость матки было перенесено 114 эмбрионов, полученных после аутологичного сокультивирования с клетками кумулюса, и 84 – без сокультивирования. Всем пациенткам переносили строго один эмбрион. Клинические исходы показаны в таблице 1.

Как видно из представленных данных, частота наступления беременности в криоциклах значимо не различалась между группами и составляла 34,2% для группы сокультивирования и 36,9% – для классического культивирования. Сравнение частоты родов также не показало значимой разницы (89,0 и 80,6%, p=0,27). На следующем этапе была выполнена стратификация пациентов по возрасту, выделены группы женщин ⩽35 лет и >36 лет и проведен расчет тех же параметров исходов программ лечения бесплодия. Результаты указаны в таблице 2.

В группе молодых женщин до 35 лет было выполнено 56 переносов в группе сокультивирования с аутологичными клетками кумулюса и 38 – без сокультивирования. Имплантация эмбриона в полости матки произошла в 39,3% случаев (37/94), из них при аутологичном сокультивировании с клетками кумулюса – у 48,2% женщин данной подгруппы (27/56), и у 26,3% (10/38) – в группе без сокультивирования. Данные являются статистически значимыми, p=0,04 (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,00–3,32). Можно говорить о том, что аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса у пациенток молодого возраста (⩽35 лет) с ПНИ способствует наступлению беременности и может быть использовано как технология повышения эффективности программ лечения бесплодия методами ВРТ. При этом частота родов значимо не изменилась у таких пациенток и составила 70,3% в группе аутологичного сокультивирования и 90,0% – без такового (p=0,21).

Анализ данных исходов программ криопереносов в позднем репродуктивном возрасте женщин показал обратную динамику. Всего у женщин старше 35 лет было проведено 104 криопереноса, из них 58 – после аутологичного сокультивирования и 46 – без такового. Частота наступления беременности при переносе эмбриона после сокультивирования составила 20,6%, без сокультивирования – 41,3% (p=0,02; ОШ 0,37; 95% ДИ 0,15–0,88). Как видно из представленных данных, частота имплантации в группе возрастных женщин с ПНИ зависит от метода культивирования эмбриона, а аутологичное сокультивирование

Таблица 1. Клинические исходы программ переноса размороженного эмбриона при различных вариантах культивирования

Исходы	Сокультивирование с клетками кумулюса	Классическое культивирование	p*	ОР (95% ДИ)
Всего переносов	114	84		
Частота наступления клинической беременности, %	34,2% (39/114)	36,9% (31/84)	0,11	1,307 (0,93–1,83)
Частота родов в расчете на беременность, %	89,0% (35/39)	80,6% (25/31)	0,27	1,10 (0,90–1,34)

*χ^2 и критерий Фишера.

Таблица 2. Клинические исходы программ переноса размороженного эмбриона при различных вариантах культивирования эмбрионов в разных возрастных подгруппах

Возраст женщины	Сокультивирование с клетками кумулюса	Классическое культивирование	p*	ОШ (95% ДИ)
⩽35 лет (n=94)				
Всего переносов эмбрионов	56	38		
Частота наступления клинической беременности, %	48,2% (27/56)	26,3% (10/38)	0,04	1,83 (1,00–3,32)
Частота родов в расчете на беременность, %	70,3% (19/27)	90,0% (9/10)	0,21	0,26 (0,29–2,44)
36+ лет (n=104)				
Всего переносов	58	46		
Частота наступления клинической беременности, %	20,6% (12/58)	41,3% (19/46)	0,02	0,37 (0,15–0,88)
Частота родов в расчете на беременность, %	83,3% (10/12)	89,4% (17/19)	0,62	0,58 (0,07–4,85)

* χ^2 и критерий Фишера.

эмбрионов с клетками кумулюса значительно ухудшает результативность лечения. Частота родов в расчете на беременность при этом статистически значимо не изменилась (табл. 2).

Полученные данные показывают, что статистически значимо увеличивается частота наступления беременности при сокультивировании аутологичных клеток кумулюса с эмбрионами у молодых пациенток; при этом значимо снижается у женщин старшего репродуктивного возраста в программах криопереноса.

Обсуждение

Аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса было предложено как один из методов преодоления ПНИ в программах лечения бесплодия. Однако научные данные оставались противоречивыми, и не был указан контингент пациентов, которым можно рекомендовать данную технологию для повышения результативности. В текущем исследовании нами проведена оценка клинической эффективности переноса размороженных эмбрионов, полученных при различных системах культивирования. Как показал анализ данных, технология аутологичного сокультивирования с клетками кумулюса в группе женщин моложе 35 лет с ПНИ может значительным образом повысить эффективность лечения. Частота наступления беременности у таких пациенток увеличивается с 26,3 до 48,2%. Клетки кумулюса способствуют увеличению имплантационных возможностей эмбриона и позволяют преодолеть нарушения имплантации.

Обратный эффект от действия клеток кумулюса получен у женщин позднего репродуктивного возраста. При аутологичном сокультивировании частота наступления беременности снижается в 2 раза – с 41,3 до 20,6%. То есть можно говорить о «токсическом» эффекте клеток кумулюса «возрастных» пациентов при их добавлении в культуру с эмбрионами. Полученный результат можно объяснить общими механизмами старения яичников, которые наблюдаются с увеличением репродуктивного возраста женщин. Как показывают научные данные, нарушения происходят во всех клетках яичника, особенно в растущих ооцит-кумулюсных комплексах [13]. При этом выделяют период так называемого постовуляторного старения ооцит-кумулюсных комплексов [14]. Авторы данного исследования с помощью омиксных технологий установили механизм, посредством которого клетки кумулюса ускоряют постовуляторное старение через IL1-IL1R1 при взаимодействии цитокин-цитокиновый рецептор. После длительного культивирования ооцитов мышей с клетками кумулюса *in vitro* было обнаружено множество аномалий, в том числе аномальное распределение агрегированных митохондрий, аномальное повышение уровня АФК, раннее возникновение апоптоза и нарушение развития преимплантационного эмбриона. То есть клетки кумулюса при старении нарушают как морфологию эмбриона, так и его генетический статус [14].

Другими авторами было показано, что клетки кумулюса ускоряют старение ооцитов мыши, секретируя растворимые и термочувствительные паракринные факторы при сверхдлительном культивировании [15]. Даже если клетки кумулюса через щелевые контакты не связаны с ооцитами, происходит их дистантное взаимодействие в капле культуральной среды, куда помещаются зигота и аутологичные клетки кумулюса.

При старении в клетках кумулюса происходят необратимые изменения в виде нарушений функции митохондрий, апоптоза и аномального накопления АТФ [14]. Помещение таких «стареющих» клеток в культуру с эмбрионами может нарушать развитие эмбриона или, по крайней мере, не способствует его имплантации при переносе в полость матки. Именно поэтому полученные результаты указывают на нецелесообразность аутологичного сокультивирования клеток кумулюса с эмбрионами у женщин старше 35 лет.

Наши данные согласуются с результатами Virant-Klun A. et al., которые сравнивали группы ооцитов, культивировавшихся *in vitro* классическим методом и *in vitro* с применением сокультивирования у молодых женщин, и обнаружили, что профиль экспрессии генов ооцитов при сокультивировании наиболее схож с таковым при естественном созревании ооцита *in vivo*. Кроме того, эти две группы образцов имели наибольшее пересечение экспрессированных генов [16]. У молодых пациенток клетки кумулюса действительно могут способствовать «дозреванию» внутриклеточных структур и процессу дробления эмбриона, формируя бластоцисту более хорошего качества.

Частота родов в обеих возрастных группах достоверно не изменялась, что может указывать на присутствие других важных параметров, влияющих на прогрессирование беременности до родов при ПНИ.

Заключение

Персонификация подхода к лечению бесплодия играет важную роль в повышении результативности программ ВРТ; особенно это касается группы пациентов с ПНИ. Данный контингент супружеских пар в клинической практике является одним из наиболее сложных с позиций применения технологий с доказанной эффективностью. В большинстве случаев специалисты ВРТ используют эмпирические подходы, предлагая модификации эмбриологического этапа лечения бесплодия. Одним из методов может служить аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса, но, как показали результаты настоящего исследования, данная технология эффективна только у молодых женщин моложе 35 лет. Только у молодых пациенток аутологичное сокультивирование в 1,83 раза увеличивает частоту наступления беременности при ПНИ и может быть им рекомендовано.

Литература/References

1. *Cutting R.* Single embryo transfer for all. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 53: 30-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.07.001.
2. *Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R.* Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16(1): 121. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2.

3. *Orvieto R., Brengauz M., Feldman B.* A novel approach to normal responder patient with repeated implantation failures--a case report. Gynecol. Endocrinol. 2015; 31(6): 435-7. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1005595.
4. *Zeyneloglu H.B., Onalan G.* Remedies for recurrent implantation failure. Semin. Reprod. Med. 2014; 32(4): 297-305. https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375182.
5. *Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F., Demirol A., Gurgan T.* et al. Recurrent implantation failure: definition and management. Reprod. Biomed. Online. 2014; 28(1): 14-38. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
6. *Zeadna A., Son W.Y., Moon J.H., Dahan M.H.* A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously. Hum. Reprod. 2015; 30(4): 783-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev024.
7. *Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N.* New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Med. 2013; 11: 154. https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-154.
8. *Richani D., Dunning K.R., Thompson J.G., Gilchrist R.B.* Metabolic co-dependence of the oocyte and cumulus cells: essential role in determining oocyte developmental competence. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(1): 27-47. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa043.
9. *Gilchrist R.B., Lane M., Thompson J.G.* Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. Hum. Reprod. Update. 2008; 14(2): 159-77. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmm040.
10. *Krisher R.L., Heuberger A.L., Paczkowski M., Stevens J., Pospisil C., Prather R.S.* et al. Applying metabolomic analyses to the practice of embryology: physiology, development and assisted reproductive technology. Reprod. Fertil. Dev. 2015; 27(4): 602-20. https://dx.doi.org/10.1071/RD14359.
11. *Mansour R.T., Aboulghar M.A., Serour G.I., Abbass A.M.* Co-culture of human pronucleate oocytes with their cumulus cells. Hum. Reprod. 1994; 9(9): 1727-9. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138782.
12. *Асфарова Г.Р., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Бобров М.Ю., Эльдаров Ч.М., Зингеренко Б.В., Калинина Е.А.* Клинические и молекулярные аспекты аутологичного сокультивирования эмбрионов с клетками кумулюса в программах экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2023; 4: 97-110. [Asfarova G.R., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P., Bobrov M.Yu., Eldarov Ch.M., Zingerenko B.V., Kalinina E.A. Clinical and molecular aspects of autologous embryo cumulus cells co culture in IVF programs. Obstetrics and Gynecology. 2023; (4): 97-110. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.306.
13. *Zhao H., Wang Y., Yang Y.* Follicular development and ovary aging: single-cell studies. Biol. Reprod. 2023 Jul 28: ioad080. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioad080.
14. *Wen X., Yang Q., Sun D., Jiang Z.Y., Wang T., Liu H.R.* et al. Cumulus cells accelerate postovulatory oocyte aging through IL1-IL1R1 interaction in mice. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(4): 3530. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24043530.
15. *Qiao T.W., Liu N., Miao D.Q., Zhang X., Han D., Ge L., Tan J.H.* Cumulus cells accelerate aging of mouse oocytes by secreting a soluble factor(s). Mol. Reprod. Dev. 2008; 75(3): 521-8. https://dx.doi.org/10.1002/mrd.20779.
16. *Virant-Klun I., Bauer C., Ståhlberg A., Kubista M., Skutella T.* Human oocyte maturation in vitro is improved by co-culture with cumulus cells from mature oocytes. Reprod. Biomed. Online. 2018; 36(5): 508-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.011.

Поступила 23.08.2023
Принята в печать 13.09.2023
Received 23.08.2023
Accepted 13.09.2023

Сведения об авторах:
Асфарова Гунай Раисовна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)262-11-13, asfarovag@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., доцент, в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-00, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зингеренко Борис Владимирович, м.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-00, b_zingerenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-41, e_kalinina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Gunay R. Asfarova, postgraduate student, B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)262-11-13, asfarovag@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Natalya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher, B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Boris V. Zingerenko, Junior Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, b_zingerenko@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, e_kalinina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

реклама



**29 ноября –
1 декабря 2023**

Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр
Москва, площадь Европы, 2

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

Ежегодно Конгресс собирает на одной площадке специалистов, которых объединяет общая цель – повысить качество оказываемой помощи беременным женщинам, новорожденным и глубоко недоношенным детям.

Междисциплинарная научная программа традиционно охватит широкий спектр актуальных теоретических и практических вопросов, стоящих перед анестезиологами-реаниматологами, неонатологами, акушерами-гинекологами, трансфузиологами, заведующими отделениями и руководителями учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторами здравоохранения и другими специалистами, работающими в области перинатальной медицины.



Параллельно научно программе в дни проведения Конгресса пройдет выставка ведущих отечественных и зарубежных компаний, на которой участники смогут ознакомиться с современным оборудованием, фармпрепаратами для работы врачей-анестезиологов и неонатологов, а также с профессиональной литературой ведущих медицинских издательств.

* Заявка по мероприятию представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования (НМО).

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

Подробная информация и регистрация

©Коллектив авторов, 2023

С.А. ЛЕВАКОВ, Е.А. ОБУХОВА, Н.А. ШЕШУКОВА, М.М. ДЖАФАРОВА, М.Г. КАВИЛАДЗЕ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
кафедра акушерства и гинекологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Цель: *Изучение факторов риска опухолевой трансформации на основании исследования клинико-анамнестических особенностей течения различных патологических процессов шейки матки.*

Материалы и методы: *210 пациенток репродуктивного возраста разделены на 5 групп: группа 1 — 37 пациенток с цитологическим заключением «NILM»+ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР); группа 2 — 43 пациентки с цитологическим заключением «LSIL»+ВПЧ ВКР; группа 3 — 46 пациенток с цитологическим заключением «HSIL»+ВПЧ ВКР; группа 4 — 39 пациенток с цитологическим заключением «NILM», гиперкератозом плоского эпителия и отсутствием ВПЧ; группа 5 (группа сравнения) — 45 женщин с цитологическим заключением «NILM» и отсутствием ВПЧ.*

Результаты: *Степень тяжести цервикальных интраэпителиальных поражений не была связана с возрастом и приемом оральных контрацептивов. У пациенток с LSIL+ВПЧ ВКР и HSIL+ВПЧ ВКР наблюдался более ранний половой дебют (в среднем составлял 17 лет ($p<0,001$)). Выявлено, что тяжесть интраэпителиальных поражений и длительность персистенции ВПЧ зависела от количества половых партнеров ($p<0,001$). Наибольшее количество курящих пациенток (51,2 и 41,3%) и женщин с ранним половым дебютом выявлено в группах с цервикальными интраэпителиальными поражениями легкой и тяжелой степени в сочетании с наличием ВПЧ ВКР ($p<0,001$).*

Значимо чаще встречались половые инфекции у женщин, инфицированных ВПЧ ВКР. Отмечено сочетание эндометриоза, миомы матки, гиперплазии эндометрия и доброкачественной дисплазии молочных желез у пациенток с ВПЧ и плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки ($p<0,001$).

Заключение: *Анализ анамнестических данных и особенностей клинического течения патологических процессов шейки матки еще раз подтвердил значение определенных факторов в развитии и прогрессировании опухолевой трансформации цервикального эпителия.*

Ключевые слова: *LSIL, HSIL, NILM, урогенитальные инфекции, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска.*

Вклад авторов: Леваков С.А. – идея статьи и исследования, поиск литературных данных; Обухова Е.А., Джафарова М.М. – проведение исследования, анализ полученных в ходе исследования данных; Шешукова Н.А., Кавиладзе М.Г. – редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
Финансирование: Работа выполнена без дополнительного финансирования.
Одобрение Этического комитета: Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России от 20.01.2022 г.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Леваков С.А., Обухова Е.А., Шешукова Н.А., Джафарова М.М., Кавиладзе М.Г. Клинико-анамнестические особенности заболеваний шейки матки. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 122-128
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.90

©A group of authors, 2023

S.A. LEVAKOV, E.A. OBUKHOVA, N.A. SHESHUKOVA, M.M. DZHAFAROVA, M.G. KAVILADZE

CLINICAL AND ANDMNESTIC FEATURES OF DISEASES OF THE CERVIX

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University),
Department of Obstetrics and Gynecology of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow Russia

Objective: *Investigation of risk factors for tumor transformation based on the study of clinical and anamnestic features of the course of various pathological processes in the cervix.*

Materials and methods: *The study included 210 female patients of reproductive age, who were divided into 5 groups: group 1 consisted of 37 women with cytological findings "NILM"+high carcinogenic risk of human*

papillomavirus (HR HPV); group 2 consisted of 43 women with cytological findings "LSIL"+HR HPV; group 3 consisted of 46 patients with cytological findings "HSIL"+HR HPV; group 4 comprised 39 patients with cytological findings "NILM", hyperkeratosis of squamous epithelium an absence of HPV; group 5 (the comparison group) comprised 45 women with cytological findings "NILM" and the absence of HPV.

Results: *The severity of cervical intraepithelial lesions was not associated with the age of patients and the intake of oral contraceptives. The patients with LSIL+HR HPV and HSIL+HR HPV had early sexual debut (the average age of 17 years), (p<0,001). It was found that the severity of intraepithelial lesions and duration of HPV persistence depended on the number of sexual partners (p<0,001). The largest number of smoking patients (51.2% and 41,3%) and women with early sexual debut were in the groups with mild and severe cervical intraepitheliasl lesions in combination with HR HPV (p<0.001). Sexually transmitted infections were significantly more common in women infected with HR HPV. A combination of endometriosis, uterine fibroids, endometrial hyperplasia and benign mammary dysplasia was found in patients with HPV and squamous intraepithelial lesions of the cervix (p<0.001).*

Conclusion: *Analysis of the anamnestic data and specific features of the clinical cause of pathological processes in the cervix confirmed again the significance of the importance of certain factors in tumor formation and transformation of cervical epithelial cells.*

Keywords: *LSIL, HSIL, NILM, urogenital infections, high carcinogenic risk of human papillomavirus.*

Authors' contribution: Levakov S.A. – the concept of the study, search for literature data; Obukhova E.A., Dzhafarova M.M. – conduction of the study, analysis of the research data; Shenshukova N.A., Kaviladze M.G. – article editing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest to declare.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Ethical Approval: This study was been approved by the local Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) on January 20, 2022.
Patient Concent for Publication: The patients 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: Levakov S.A., Obukhova E.A., Sheshukova N.A., Dzhafarova M.M., Kaviladze M.G. Clinical and anamnestic features of diseases of the cervix. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 122-128 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.90

В России рак шейки матки занимает третье место по частоте встречаемости после злокачественных новообразований молочной железы и тела матки (https://gco.iarc.fr/today). Отмечается рост удельного веса рака шейки матки в структуре онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста: в 2020 г. распространенность рака шейки матки среди женщин детородного возраста в России составила 21 361 (13,8%) случаев (https://gco.iarc.fr/today). Летальность в течение года с момента постановки диагноза снизилась за 10 лет и составила 16,3% по сравнению с показателем 20,8% в 2004 г. [1].

Несмотря на то что роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии злокачественного перерождения цервикального эпителия определена, возникновение патологического процесса невозможно без дополнительных факторов риска, приводящих к изменениям генетического материала клеток, происходящего в результате внедрения генома ВПЧ в геном хозяина [2, 3]. Доказана роль ВИЧ в патогенезе ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки [4, 5].

По результатам многочисленных исследований отмечена связь развития рака шейки матки с курением сигарет [6–8], ранним началом половой жизни и большим количеством половых партнеров [9–11], применением гормональных контрацептивов [12, 13], иммуносупрессией [14, 15], травматическим повреждением шейки матки, низким социальным статусом и длительной персистенцией инфекций, передающихся половым путем [16, 17].

В нескольких исследованиях было выявлено, что у женщин с двумя и более абортами или родами в анамнезе риск развития рака шейки матки практически в 5 раз выше, чем в популяции [18]. Тем не менее эта связь не была подтверждена в других исследованиях.

Таким образом, в большом количестве публикаций, отражающих результаты эпидемиологических исследований, отмечается взаимосвязь между развитием рака шейки матки и многими зависящими друг от друга факторами. В этой связи представляется актуальным продолжить изучение особенностей анамнестического и клинического течения заболеваний шейки матки с целью выделения группы риска по развитию предраковых процессов шейки матки и выработки своевременной врачебной тактики.

Ранняя диагностика и эффективное лечение преинвазивных поражений остаются по-прежнему наиболее эффективными способами профилактики рака шейки матки [19–21].

Цель настоящего исследования: изучение факторов риска опухолевой трансформации цервикального эпителия на основании изучения клинико-анамнестических особенностей течения различных патологических процессов шейки матки.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 210 пациенток репродуктивного возраста. В зависимости от наличия изменений на шейке матки, данных цитологического и гистологического исследования, а также тестирования на ВПЧ пациентки

были разделены на 5 групп: группа 1 – 37 пациенток с цитологическим заключением «NILM» (интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют)+ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР); группа 2 – 43 пациентки с цитологическим заключением «LSIL» (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности)+ВПЧ ВКР; группа 3 – 46 пациенток с цитологическим заключением «HSIL» (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени злокачественности)+ВПЧ ВКР; группа 4 – 39 пациенток с цитологическим заключением «NILM», гиперкератозом плоского эпителия и отсутствием ВПЧ; группа 5 (группа сравнения) – 45 женщин с цитологическим заключением «NILM» и отсутствием ВПЧ. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, получили о нем полную информацию и подписали информированное добровольное согласие.

Критерии исключения из исследования: острые воспалительные заболевания органов малого таза; нарушения менструального цикла; вакцинация от ВПЧ; беременность, послеродовый период и лактация; наличие онкологических и аутоиммунных заболеваний; экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; прием гормональных препаратов; отказ пациента от участия в исследовании; нарушение протокола исследования.

Проведен сбор паспортных данных, контактной информации, семейного положения, жалоб, эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни, наследственных, перенесенных и хронических заболеваний, оперативных вмешательств, гинекологического и акушерского анамнезов. Гинекологический анамнез включал сведения о возрасте наступления менархе, особенностях менструального цикла, половом дебюте, общем количестве половых партнеров, половой активности, сведения о беременностях и их исходах, гинекологических заболеваниях и операциях, методах контрацепции. Учитывались данные наследственности, наличия аллергии, вредных привычек (употребление алкоголя, наркотических и токсических препаратов, курение). Подробно описывался анамнез заболеваний шейки матки, включая наличие папилломавирусной инфекции, вирусную нагрузку и длительность вирусной персистенции, методы диагностики и лечения заболеваний шейки матки, которые проводились ранее.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.1.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Формула расчета критерия Шапиро–Уилка:

$$W = \frac{1}{s^2}\left[\sum_{i=1}^{n} \alpha_{n-i+1}(x_{n-i+1} - \bar{x}_i)\right]^2,$$

где $s^2 = \sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2; \bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$

Числитель является квадратом оценки среднеквадратического отклонения Ллойда. Коэффициенты α_{n-i+1} – известные константы, взятые из таблиц.

Формула расчета критерия Колмогорова–Смирнова:

$$D_n = \sup_x |F_n(x) - F(x)|$$

где x_n – выборка независимых одинаково распределенных случайных величин, $F_n(x)$ – эмпирическая функция распределения, $F(x)$ – некоторая «истинная функция» распределения с известными параметрами.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

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

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Результаты

При анализе клинико-анамнестических данных все пациентки, принимавшие участие в исследовании, были сопоставимы по возрасту, характеру менструальной функции и частоте экстрагенитальных заболеваний. Медиана возраста обследуемых женщин представлена на рисунке 1.

При антропометрическом исследовании значимых отличий между группами не было выявлено. Ожирение встречалось в 27/210 (12,86%) всех наблюдений: в группе 1 (NILM+ВПЧ ВКР) – 5/37 (13,5%), в группе 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 8 /43(18,6%), в группе 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 5/46 (10,9%), в группе 4 (NILM, гиперкератоз плоского эпителия, ВПЧ-) – 4/39 (10,3%), в группе 5 (NILM, ВКР-) – 5/45 (11,1%).

Анализ особенностей половой жизни пациенток показал, что большинство женщин, включенных в исследование, начинали половую жизнь в 17–20 лет. Однако в группах 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) и 3 (HSIL+ ВПЧ ВКР) наблюдался более ранний половой дебют, который в среднем составлял 17 лет (p<0,001) (рис. 2).

Среднее количество половых партнеров на момент вступления в исследование: группа 1 (NILM+ВПЧ ВКР) – 2, группа 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 3, группа 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 5, группа 4 (NILM, гиперкератоз плоского эпителия, ВПЧ-) – 2, группа 5 (NILM, ВПЧ ВКР-) – 2 половых партнера (рис. 3). По результатам анализа общее количество половых партнеров у пациенток с LSIL и HSIL статистически больше, по сравнению с остальными группами; при этом тяжесть интраэпителиальных поражений зависела от количества половых партнеров (p<0,001).

Рис. 1. Анализ возраста пациенток в исследуемых группах

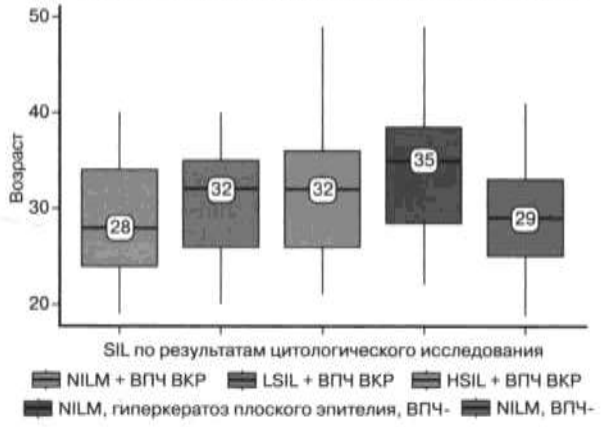


Рис. 2. Анализ возраста полового дебюта в исследуемых группах

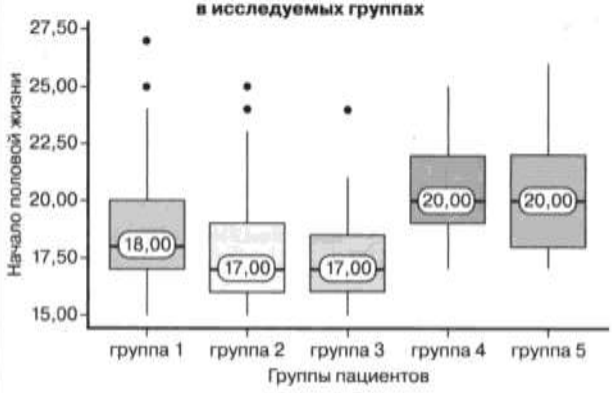
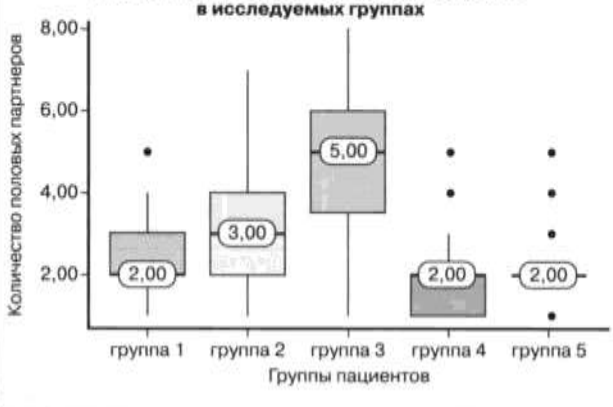


Рис. 3. Анализ особенностей половой жизни в исследуемых группах



По результатам исследования, длительность персистенции ВПЧ также зависела от количества половых партнеров: у пациенток с длительной персистенцией ВПЧ в среднем в анамнезе было больше половых партнеров (Me=4), по сравнению с пациентками, у которых отсутствовал ВПЧ по результатам полимеразной цепной реакции или с длительностью инфекции менее 2 лет (Me=2) (p<0,001) (рис. 4).

При анализе акушерского анамнеза были выявлены статистически значимые различия: наибольшее

Рис. 4. Зависимость персистенции ВПЧ от количества половых партнеров

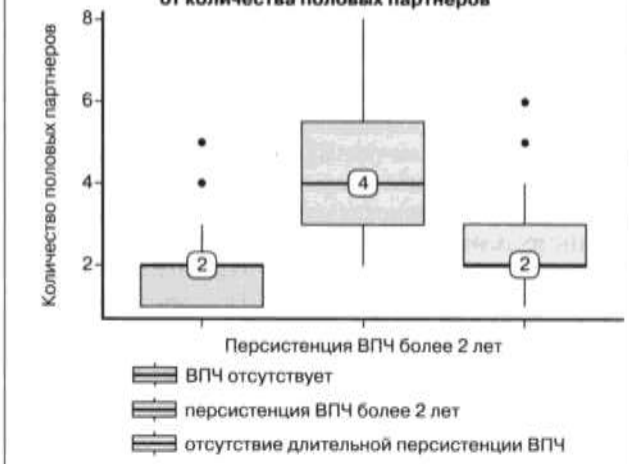


Рис. 5. Анализ количества беременностей в исследуемых группах

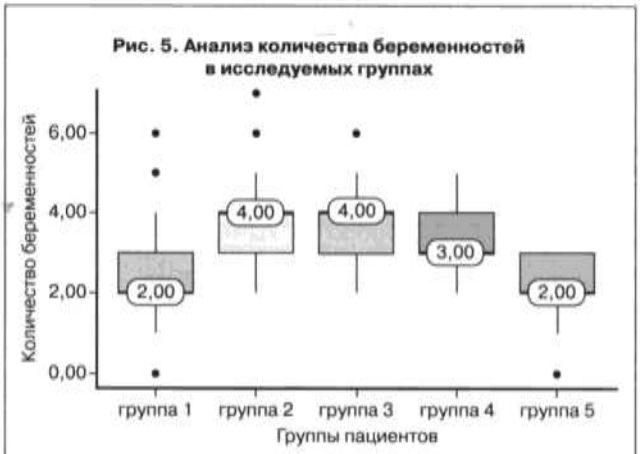
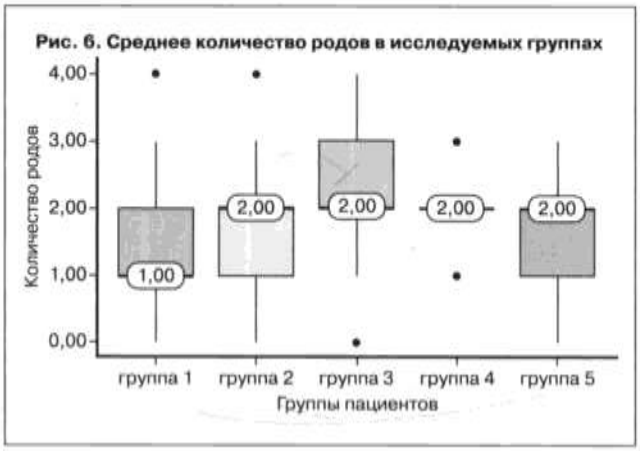


Рис. 6. Среднее количество родов в исследуемых группах



количество беременностей наблюдалось в группах пациенток с LSIL и HSIL и в среднем составляло 4 беременности (рис. 5). Степень тяжести интраэпителиальных поражений не зависела от количества беременностей (p>0,05). Наименьшее количество беременностей в анамнезе наблюдалось в группах 1 и 5 с нормальной цитологической картиной и в среднем составляло 2 беременности (p<0,001).

Наибольшее количество родов выявлялось в группе 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) и в среднем было больше 2 (p=0,001) (рис. 6).

Среднее количество абортов в анамнезе было наибольшим в группах 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) и 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) и составляло 2 аборта (рис. 7). В группах пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями выявлено статистически больше абортов в анамнезе относительно групп пациентов с нормальной цитологической картиной независимо от наличия ВПЧ (p<0,001). Однако по результатам анализа степень интраэпителиальных поражений не зависела от количества абортов в анамнезе. Согласно результатам анализа, среднее количество абортов в группе пациенток с лейкоплакией шейки матки (группа 4) статистически не отличалось от группы пациенток без патологических изменений шейки матки (группа 5) (p>0,05).

По данным гинекологического анамнеза эктопия шейки матки более 5 лет значимо чаще выявлялась в группах 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) и 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 16/43 (37,2%), 27/46 (58,2%) случаев соответственно (рис. 8). В группе пациенток с HSIL наиболее часто выявлялась эктопия шейки матки более 5 лет (p<0,001).

По результатам исследования персистенция ВПЧ ВКР в цервикальном эпителии более 2 лет выявлена в 59/89 (66,3%) случаях плоскоклеточных интраэпителиальных поражений: в группе 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 26/43 (60,5%) и в группе 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 33/46 (71,7%) (рис. 9).

У пациенток с ВПЧ и плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки значимо чаще встречалось сочетание эндометриоза, миомы матки, гиперплазии эндометрия и доброкачественной дисплазии молочной желез относительно группы сравнения. Эндометриоз наиболее часто диагностировался у пациенток с дисплазией шейки матки, однако частота встречаемости не зависела

Рис. 7. Среднее количество абортов в исследуемых группах

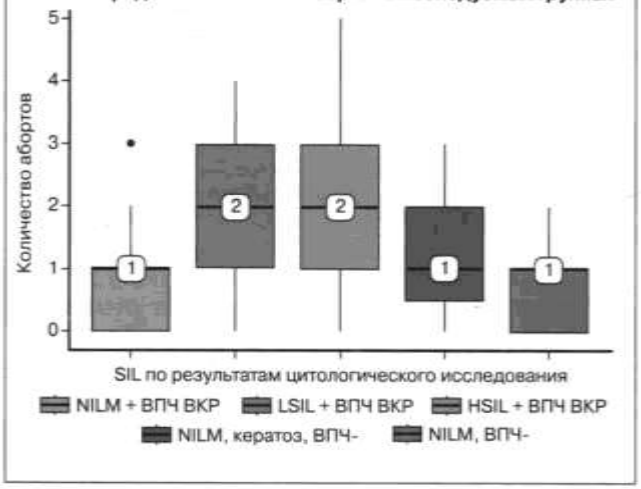


Рис. 8. Длительность наличия эктопии шейки матки в исследованных группах

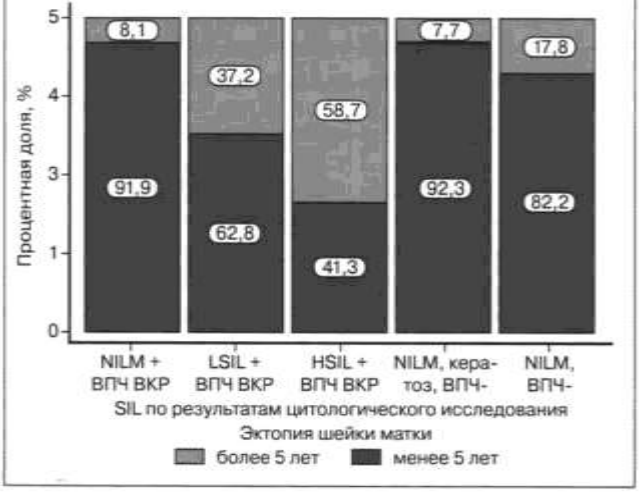


Рис. 9. Длительность персистенции ВПЧ-ВКР в исследуемых группах

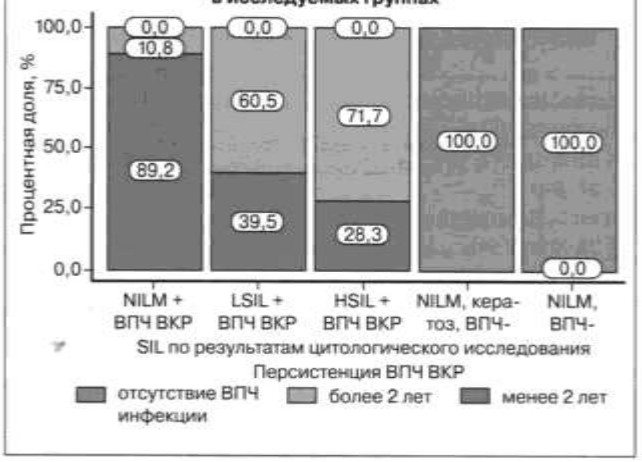
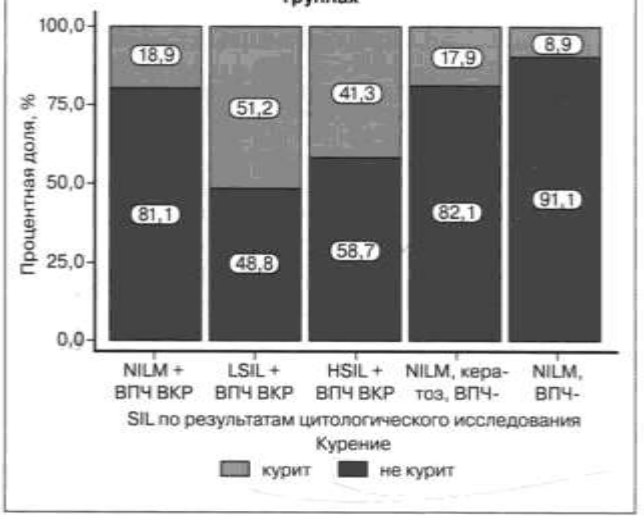


Рис. 10. Количество курящих пациенток в исследуемых группах



от степени интраэпителиального поражения: группа 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 29/43 (67,5%), группа 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 27/46 (58,7%).

Частота обнаружения миомы матки при ультразвуковом исследовании органов малого таза также была наивысшей в группах 2 и 3 и составила соответственно 14/43 (32,6%) и 19/46 (41,3%).

При проведении ультразвукового исследования молочных желез у пациенток с дисплазией шейки матки чаще выявлялась доброкачественная дисплазия молочных желез: группа 1 (NILM+ВПЧ ВКР) – 0 (0%), группа 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 8/43 (18,6%), группа 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 12/46 (26,1%), группа 4 (NILM, гиперкератоз плоского эпителия, ВПЧ-) – 5 /39(12,8%), группа сравнения (NILM, ВПЧ-) – 1/45 (2,2%) пациенток.

Вероятно, можно предположить повышенный пролиферативный потенциал, устойчивость к апоптозу, увеличение ароматазной активности, активацию реакций оксидативного стресса и воспаления у женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями.

Систематическое употребление табака более 5 лет отмечено у 59/210 (28,1%) обследованных, 43/210 (20,47%) пациентки бросили курить, 63/210 (30%) – редко курят кальян или сигареты. Наибольшее количество курящих пациенток выявлено в группах с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями: в группе 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 22/43 (51,2%) и в группе 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 19/46 (41,3%) пациенток (p<0,001) (рис. 10). Ни одна участница исследования не злоупотребляла алкоголем и не употребляла наркотики. Злоупотреблением алкоголем считалось употребление 30 г и более чистого спирта в день 2–3 раза в неделю и чаще.

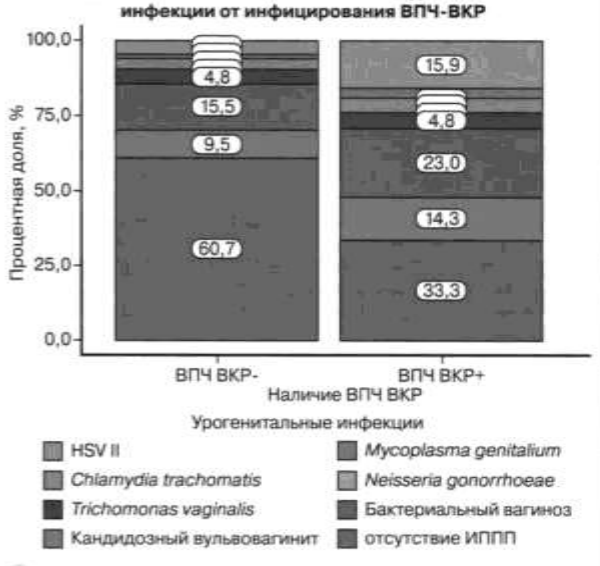
Гормональной контрацепцией пользовались 36/210 (17,1%) пациенток: в группе 1 (NILM+ВПЧ ВКР) – 11/37 (29,7%), в группе 2 (LSIL+ВПЧ ВКР) – 8/43 (18,6%), в группе 3 (HSIL+ВПЧ ВКР) – 5/46 (10,9%), в группе 4 (NILM, гиперкератоз плоского эпителия, ВПЧ-) – 4/39 (10,3%), в группе 5 (NILM, ВПЧ ВКР-) – 8/45 (17,8%). Согласно результатам проведенного анализа, нам не удалось установить статистически значимых различий между группами (p=0,148).

В исследуемых группах относительно часто встречались урогенитальные инфекции. Вирус простого герпеса 2 типа выявлялся у 3/37 (8,1%) пациенток с NILM+ВПЧ ВКР, у 9/43 (20,9%) пациенток с LSIL, у 8/46 (17,4%) пациенток с HSIL, у 1/39 (5,1%) пациентки с лейкоплакией шейки матки и у 2/45(4,4%) пациенток группы сравнения. Бактериальные инфекции (*Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*) выявлены в 25/210 (11,9%) случаях, из них смешанные бактериально-вирусные инфекции – в 17/25 (68%). Бактериальный вагиноз выявлялся в 42/210 (20%) случаях: у 5/37 (13,5%) пациенток с NILM+ВПЧ ВКР, у 9/43 (20,9%) пациенток с LSIL, у 15/46 (32,6%) пациенток с HSIL, у 9/39 (23,1%) пациенток с лейкоплакией шейки матки и у 4/45 (8,9%) пациенток группы сравнения.

Также мы провели анализ зависимости наличия урогенитальных инфекций от инфицирования ВПЧ-ВКР (рис. 11). Половые инфекции статистически чаще встречались у пациенток, инфицированных ВПЧ-ВКР (p<0,012).

Обращает на себя внимание, что у каждой третьей пациентки с LSIL+ВПЧ ВКР (37,3%) и более чем в половине случаев наблюдений женщин с HSIL+ВПЧ ВКР (58,2%) в анамнезе имела место эктопия шейки матки более 5 лет. В этой связи логично предположить, что риск развития предраковых заболеваний и рака шейки матки увеличивает незавершенный процесс эпителизации эктопии.

Рис. 11. Анализ зависимости наличия урогенитальной инфекции от инфицирования ВПЧ-ВКР



Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ анамнестических данных и особенностей клинического течения патологических процессов шейки матки еще раз подтвердил значение определенных факторов в развитии и прогрессировании опухолевой трансформации цервикального эпителия. При оценке факторов риска озлокачествления заболеваний шейки матки необходимо учитывать не только факт наличия инфицирования ВПЧ, но и анамнестическую давность первичного диагноза, возраст полового дебюта, количество половых партнеров, наличие инфекций, передаваемых половым путем, и курение.

Литература/References

1. *Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В.* Индукционная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2015; 61(2): 208-13. [Morkhov K.Y., Nechushkina V.M., Kuznetsov V.V. Induction chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Problems in Oncology. 2015; 61(2): 208-13. (in Russian)].
2. *Lagunas-Martínez A., Madrid-Marina V., Gariglio P.* Modulation of apoptosis by early human papillomavirus proteins in cervical cancer. Biochim. Biophys. Acta. 2010; 1805(1): 6-16. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.03.005.
3. *Левакова С.А., Шешукова Н.А., Паукова С.В., Обухова Е.А.* Доброкачественные и преинвазивные состояния шейки матки. Учебно-методическое посо-

бие. Практическая медицина; 2022. 63с. [Levakov S.A., Sheshukova N.A., Paukov S.V., Obukhova E.A. Benign and preinvasive conditions of the cervix. Educational and methodological manual. Practical medicine; 2022. 63p. (in Russian)].

4. *Teixeira N.C.P., Araújo A.C.L., Correa C.M., da Costa Lodi C.T., Lima M.I.M., de Oliveira Carvalho N.* et al. Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. Braz. J. Infec.t Dis. 2012; 16(2): 164-9. https://dx.doi.org/10.1016/s1413-8670(12)70299-4.
5. *Thorsteinsson K., Ladelund S., Jensen-Fangel S., Katzenstein T.L., Somuncu Johansen I., Pedersen G.* et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: Comparison with the general population. HIV Med. 2016; 17(1): 7-17. https://dx.doi.org/10.1111/hiv.12271.
6. *Fonseca-Moutinho J.A.* Smoking and cervical cancer. ISRN Obstet. Gynecol. 2011; 2011: 847684. https://dx.doi.org/10.5402/2011/847684.
7. *Su B., Qin W., Xue F., Wei X., Guan Q., Jiang W.* et al. The relation of passive smoking with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018; 97(46): e13061. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000013061.
8. *Sugawara Y., Tsuji I., Mizoue T., Inoue M., Sawada N., Matsuo K.* et al.; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and cervical cancer risk: An evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. Jpn. J. Clin. Oncol. 2019; 49(1): 77-86. https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyy158.
9. *Dutta T., Haderxhanaj L., Agley J., Jayawardene W., Meyerson B.* Association between individual and intimate partner factors and cervical cancer screening in Kenya. Prev. Chronic Dis. 2018; 15: E157. https://dx.doi.org/10.5888/pcd15.180182.
10. *Endalew D.A., Moti D., Mohammed N., Redi S., Alemu B.W.* Knowledge and practice of cervical cancer screening and associated factors among reproductive age group women in districts of Gurage zone, Southern Ethiopia. A cross-sectional study. PLoS One. 2020; 15(9): e0238869. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238869.
11. *Kaneko N.* Factors associated with cervical cancer screening among young unmarried Japanese women: Results from an internet-based survey. BMC Womens Health. 2018; 18(1): 132. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-018-0623-z.
12. *Vanakankovit N., Taneepanichskul S.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer. J. Med. Assoc. Thai. 2008; 91(1): 7-12.
13. *La Vecchia C., Boccia S.* Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. Eur. J. Cancer Prev. 2014; 23(2): 110-2. https://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000000.
14. *Bedoya A.M., Tate D.J., Baena A., Córdoba C.M., Borrero Mauricio, Pareja R.* et al. Immunosuppression in cervical cancer with special reference to arginase activity. Gynecol. Oncol. 2014; 135(1): 74-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.096.
15. *Dugué P.-A., Rebolj M., Garred P., Lynge E.* Immunosuppression and risk of cervical cancer. Expert Rev. Anticancer Ther. 2013; 13(1): 29-42. https://dx.doi.org/10.1586/era.12.159.
16. *Clure C., Rivard C.* Primary herpes simplex virus infection mimicking a cervical malignancy in an immunocompetent individual. Cureus. 2018; 10(6): e2753. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.2753.
17. *Kenarkoohi A., Bamdad T., Soleimani M., Soleimanjahi H., Fallah A., Falahi S.* HSV-TK expressing mesenchymal stem cells exert inhibitory effect on cervical cancer model. Int. J. Mol. Cell. Med. 2020; 9(2): 146-54. https://dx.doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.9.2.146.
18. *Gadducci A., Barsotti C., Cosio S., Domenici L., Genazzani A.R.* Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecol. Endocrinol. 2011; 27(8): 597-604. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.558953.
19. *Maseko F.C., Chirwa M.L., Muula A.S.* Health systems challenges in cervical cancer prevention program in Malawi. Glob. Health Action. 2015; 8: 26282. https://dx.doi.org/10.3402/gha.v8.26282.
20. *Murfin J., Irvine F., Meechan-Rogers R., Swift A.* Education, income and occupation and their influence on the uptake of cervical cancer prevention strategies: a systematic review. J. Clin. Nurs. 2020; 29(3-4): 393-415. https://dx.doi.org/10.1111/jocn.15094.
21. *Sundström K., Miriam Elfström K.* Advances in cervical cancer prevention: efficacy, effectiveness, elimination? PLoS Med. 2020; 17(1): e1003035. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003035.

Поступила 05.04.2023
Принята в печать 06.09.2023
Received 05.04.2023
Accepted 06.09.2023

Сведения об авторах:
Леваков Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), levakoff@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Шешукова Наталия Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), dr.sheshukova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Обухова Елизавета Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), liza_obukhova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Джафарова Махлуга Мазахир кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), goglu55@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Кавиладзе Мариами Георгиевна, ассистент и аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), mariam-kaviladze@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Authors' information:
Sergey A. Levakov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), levakoff@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Natalia A. Sheshukova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), dr.sheshukova@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elizaveta A. Obukhova, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), liza_obukhova@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Makhluga M. Dzhafarova, graduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology of N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), goglu55@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Mariam G. Kaviladze, Teaching Assistant and graduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology of N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), mariam-kaviladze@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

©Коллектив авторов, 2023

Н.М. ПОДЗОЛКОВА[1,2], Ю.В. ДЕНИСОВА[1], А.Н. ГЕРАСИМОВ[3], Т.В. ДЕНИСОВА[1,4]

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕРМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРОВЕДЕНИЕМ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ, И ЕЕ СВЯЗИ С ТЕЧЕНИЕМ РОДОВ И ТИПОМ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
[3]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия
[4]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель: *Обнаружение связи гипертермии в родах с проведением эпидуральной анальгезии (ЭА); поиск факторов риска ее развития, а также анализ влияния ЭА на течение родов и тип родоразрешения.*

Материалы и методы: *В исследование было включено 1874 истории родов за период с 1 января по 31 июня 2021 г., произошедших в родильном доме ГКБ им. Д.Д. Плетнева (Москва), из которых 956 протекали на фоне ЭА, а 918 проходили в отсутствие нейроаксиального обезболивания. В ходе исследования проводилась диверсификация по степени повышения температуры (Т, Т⩾37 и <37,5°С – тенденция к гипертермии, Т⩾37,5°С – гипертермия), а также по типу родоразрешения (вагинальные роды (ВР) и кесарево сечение (КС)). Пациентки с родами на фоне ЭА и Т<37,5°С (877/956) составили подгруппу А, с Т⩾37,5°С (79/956) – подгруппу Б. В указанных подгруппах были проведены сравнительный анализ анамнестических данных, однофакторный корреляционный и дисперсионный анализы, направленные на выявление факторов, предрасполагающих к развитию гипертермии.*

Результаты: *В ходе анализа выявлена статистически значимая ассоциация обезболивания родов путем ЭА с развитием гипертермии: 97,53% (79/81) случаев гипертермии регистрировались на фоне ЭА (95% ДИ: 93,31–99,23, p<0,001); предрасполагающими факторами служили продолжительность родов и безводного периода, длительность воздействия анестетика, а также количество влагалищных исследований (для всех указанных переменных p<0,001). Повышение Т тела роженицы до 37,5°С и более также было ассоциировано с характером околоплодных вод (p=0,001) и степенью раскрытия шейки матки на момент проведения анальгезии (p=0,002). Гипертермия на фоне ЭА сопровождалась более высоким риском оперативного родоразрешения (экстренное КС в подгруппе Б проводилось в 2,5 раза чаще (30,4% (24/79) и 12,2% (107/877), p<0,001; вакуум-экстракция плода – в 2,9 раза чаще (10,1% (8/79) и 3,5% (31/877), p=0,003, чем в подгруппе А; при этом наиболее распространенным показанием к оперативному вмешательству служил дистресс плода (при повышении Т тела до 37,5°С и более на фоне ЭА частота дистресса плода была в 2,6 раза выше, чем при Т тела ниже 37,5°С (29,1% (23/79) и 11,4% (100/877) соответственно, p<0,001).*

Заключение: *Раннее проведение и длительное течение ЭА ассоциированы с повышенным риском гипертермии, оперативного родоразрешения и ухудшением перинатальных исходов. Оптимизация использования данного вида обезболивания родов позволит повысить качество акушерской помощи.*

Ключевые слова: *ретроспективный анализ, эпидуральная анальгезия, гипертермия, кесарево сечение, вакуум-экстракция плода, дистресс плода.*

Вклад авторов: Подзолкова Н.М., Денисова Ю.В. – концепция и дизайн исследования; Денисова Ю.В., Герасимов А.Н. – сбор и обработка материала; Герасимов А.Н., Денисова Ю.В. – статистическая обработка данных; Денисова Ю.В. – написание текста; Подзолкова Н.М., Денисова Т.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Денисова Ю.В., Герасимов А.Н., Денисова Т.В. Ретроспективный анализ развития гипертермии, ассоциированной с проведением эпидуральной анальгезии, и ее связи с течением родов и типом родоразрешения. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 129-138
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.32

©A group of authors, 2023

N.M. PODZOLKOVA[1,2], YU.V. DENISOVA[1], A.N. GERASIMOV[3], T.V. DENISOVA[1,4]

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HYPERTHERMIA ASSOCIATED WITH EPIDURAL ANALGESIA AND ITS RELATIONSHIP WITH LABOR PROGRESSION AND DELIVERY MODE

[1]Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[3]Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia
[4]F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective: *To investigate the association between hyperthermia during labor and the use of epidural analgesia (EA), identify the risk factors for its occurrence, and analyze the impact of EA on labor progression and delivery methods.*

Materials and methods: *This study included 1874 delivery records from January 1 to June 31, 2021, at D.D. Pletnev City Clinical Hospital in Moscow. Among these, 956 involved EA, whereas 918 did not use neuraxial anesthesia. The study categorized cases based on temperature elevation (temperature ⩾37°C and <37.5°C, indicative of hyperthermia tendency; temperature ⩾37.5°C, hyperthermia) and delivery type (vaginal delivery (VD) and cesarean section (CS)). Patients who gave birth with EA and a temperature <37.5°C (877/956) constituted subgroup A, whereas those with a temperature ⩾37.5°C (79/956) belonged to subgroup B. A comparative analysis of patient history, one-way correlation analysis, and analysis of variance were conducted to identify factors predisposing patients to hyperthermia.*

Results: *The analysis revealed a statistically significant association between the use of EA for pain relief during labor and the occurrence of hyperthermia. Specifically, 97.53% (79/81) of hyperthermia cases were recorded in patients who received EA (95% CI:93.31–99.23, p<0.001). Predisposing factors included the duration of labor, interval between anesthetic administration, number of vaginal examinations (all p<0.001), amniotic fluid characteristics (p=0.001), and cervical dilation at the time of analgesia (p=0.002). Hyperthermia in the presence of EA was associated with a higher risk of operative delivery, with emergency CS performed 2.5 times more frequently (30.4% (24/79) vs. 12.2% (107/877), p<0.001) and vacuum-assisted fetal extraction performed 2.9 times more frequently (10.1% (8/79) vs. 3.5% (31/877), p=0.003) in subgroup B than in subgroup A. The most common indication for surgery was fetal distress, (patients with EA and a body temperature of 37.5°C or higher were 2.6 times more likely to have fetal distress than in those without hyperthermia (29.1% (23/79) and 11.4% (100/877), p <0.001).*

Conclusion: *Early and prolonged EA is associated with an increased risk of hyperthermia, operative delivery, and adverse perinatal outcomes. Optimizing the application of this form of labor pain relief can enhance the quality of obstetric care.*

Keywords: *retrospective analysis, epidural analgesia, hyperthermia, cesarean section, vacuum extraction delivery, fetal distress.*

Authors' contributions: Podzolkova N.M., Denisova Yu.V. – conception and design of the study, Denisova Yu.V., Gerasimov A.N. – data collection and processing; Gerasimov A.N., Denisova Yu.V. – statistical analysis; Denisova Yu.V. – drafting of the manuscript; Podzolkova N.M., Denisova T.V. – editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Podzolkova N.M., Denisova Yu.V., Gerasimov A.N., Denisova T.V. Retrospective analysis of hyperthermia associated with epidural analgesia and its relationship with labor progression and delivery mode. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 129-138 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.32

На сегодняшний день эпидуральная анальгезия (ЭА) является наиболее эффективным методом обезболивания родов, что объясняет ее широкое применение. В действующих клинических рекомендациях по нейроаксиальным методам обезболивания родов от 2018 г. отмечено, что постановка ЭА не влияет на частоту оперативного родоразрешения и перинатальных осложнений у матери и плода и возможна без учета степени раскрытия шейки матки [1]. Однако стоит отметить, что характер влияния последней на течение родов и перинатальные исходы до сих пор остается предметом дискуссии. Так, в новейшем ретроспективном анализе историй 21 808 родов 1, 2a, 3, и 4a

групп по классификации Робсона, опубликованном Zanfini B.A. et al. в 2022 г., помимо увеличения продолжительности родов на фоне ЭА, была выявлена статистически значимая ассоциация ее проведения с увеличением частоты оперативных вагинальных родов (ВР) и кесарева сечения (КС) (p<0,05) [2]. Согласно результатам многофакторного анализа ретроспективных данных 2726 родов 1 и 2а групп по классификации Робсона, нейроаксиальная анальгезия явилась независимым фактором риска абдоминального родоразрешения (p<0,0001) [3].

Связь проведения ЭА с развитием лихорадки в родах была выявлена еще в конце XX в.; при этом, согласно результатам недавно проведенных исследований, частота повышения температуры (Т) тела до 38°С и более при данном методе обезболивания родов достигает 11–33% [4]. Это привело к появлению в медицинской литературе самостоятельного термина «epidural-related maternal fever» (ERMF), при дословном переводе означающего «лихорадка, ассоциированная с ЭА». В классификации МКБ-10 гипертермия во время родов закодирована как О75.2, в МКБ-11 – JB0D.2; однако критерии постановки данного диагноза точно не определены. Строгих критериев гипертермии в отечественной литературе не существует; наиболее часто в качестве порогового значения принимается Т в подмышечной впадине, равная 37,5°С и выше, с учетом того, что нормальная Т тела составляет в среднем 36,6–37,0°С с суточными колебаниями, равными 0,5°С, что было подтверждено опытным путем [5,6]. Согласно клиническим рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) по бактериальному сепсису у беременных, гипертермию в родах следует определять как Т тела в родах ⩾38°С при однократном измерении или 37,5°С и выше при двукратном измерении с интервалом 2 ч [7]. Основываясь на представленных данных, в приведенном ретроспективном анализе гипертермия в родах будет соответствовать Т в подмышечной впадине ⩾37,5°С, определяемой как минимум при однократном измерении; Т=37,1–37,4°С будет классифицирована как «тенденция к гипертермии».

Также следует избегать путаницы в терминах «гипертермия» и «лихорадка», в основе которых прежде всего лежат различные патофизиологические механизмы. Под термином «гипертермия» подразумевается пассивное состояние организма, связанное с его перегреванием на фоне снижения эффективности механизмов теплоотдачи и/или срыва механизмов терморегуляции в результате длительного психоэмоционального стресса, при эндокринной патологии, а также под действием внешних причин. Лихорадка определяется как общая неспецифическая реакция организма на действие экзогенного или эндогенного пирогенного фактора [8]. Учитывая, что их проявлением служит повышение Т тела выше нормы, которое в родах обусловлено как действием психоэмоционального фактора, так и воздействием эндогенных пирогенов (в частности, провоспалительных цитокинов интерлейкинов (IL-6 и IL-10), относительно рассматриваемого состояния применимы оба термина.

Цель представленного ретроспективного анализа – выявление связи развития гипертермии в родах с проведением ЭА, поиск факторов риска ее развития, а также анализ влияния ЭА на течение родов и тип родоразрешения.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе родильного дома ГКБ им. Д.Д. Плетнева (Москва). В ретроспективный анализ было включено 1874 истории родов за период с 1 января по 31 июня 2021 г.; из них 956 родов велись на фоне ЭА, а 918 – в отсутствие нейроаксиального обезболивания. В рамках исследования была проведена диверсификация по типу родоразрешения (ВР и оперативные роды путем операции КС в экстренном порядке (ЭКС)). По степени повышения Т тела в группе родов на фоне ЭА было выделено 2 подгруппы: подгруппа А, включившая рожениц с Т<37,5°С (877/956), и подгруппа Б, объединившая роды с Т⩾37,5°С (79/956). С целью оценки степени повышения Т при проведении нейроаксиального обезболивания и в его отсутствие в основных группах сравнивались частота тенденции к гипертермии (Т⩾37°С и <37,5°С) и гипертермия (Т⩾37,5°С). Плановые операции КС из анализа были исключены ввиду отсутствия у беременных родовой деятельности на момент начала оперативного вмешательства, а также их обезболивания путем спинномозговой анальгезии, реализующей свои эффекты через другие патогенетические механизмы. Дизайн данного ретроспективного исследования представлен на рисунке 1. В группе пациенток, рожавших на фоне ЭА, были проведены сравнительный анализ их анамнестических данных, однофакторный корреляционный и дисперсионный анализы, направленные на выявление факторов, предрасполагающих к развитию гипертермии.

Статистический анализ

Медицинские данные заносились в индивидуальные регистрационные карты родильниц, на основании которых была сформирована база данных в Microsoft Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ IBMSPS Statistics 22.0. 95% доверитель-

Рис. 1. Дизайн исследования



ные интервалы (ДИ) к частотам были рассчитаны на основании биномиального распределения. Статистическую значимость различий между частотами определяли с помощью точного варианта критерия «хи-квадрат». Для числовых характеристик были рассчитаны величины среднего арифметического M, минимального (Min) и максимального (Max) значений, а также стандартного (среднеквадратичного) отклонения σ; данные представлялись в виде M (σ); полученная по фактическим данным оценка σ обозначалась как s. Значимость различий среднего в двух группах определяли при помощи t-критерия (вариант без использования предположения о равенстве дисперсий). Корректность применения методов параметрической статистики определяли в соответствии с [9]. Для подтверждения корректности применения методов параметрической статистики при сравнении распределения числовых характеристик в двух группах также применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, результаты применения которого во всех случаях не противоречили результатам t-критерия. При множественных сравнениях для определения статистической значимости различий использовали поправку Холма–Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Для оценки возможного влияния ЭА на риск гипертермии и оперативного родоразрешения в первую очередь был проведен статистический анализ встречаемости тенденции и собственно гипертермии, а также дистресса плода и ЭКС в группах пациенток, рожавших на фоне ЭА и без нейроаксиального обезболивания.

В группе родов без ЭА (918/1874) тенденция к гипертермии была отмечена у 13 пациенток (1,4% (13/918): у 1,4% (12/854) – при ВР и 1,6% (1/64) – при ЭКС), гипертермия – лишь у 2 пациенток (0,2% (2/918): 1 случай при естественных родах, 1 – при ЭКС). 7% родов (64/918) в данной группе были завершены путем ЭКС; при этом одним из наиболее частых показаний к оперативному родоразрешению служил дистресс плода с изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода и/или выходом мекония в амниотическую жидкость, выставленный у 20 пациенток (2,2% (20/918)), 10 из которых было проведено ЭКС (15,6% (10/64) всех ЭКС в данной группе), 6 – вакуум-экстракция плода (ВЭП).

В группе родов на фоне ЭА (956/1874) тенденция к гипертермии выявлялась у 14,2% (136/956) пациенток (у 11,1% (106/956) – при ВР и 3,1% (30/956) – при ЭКС), гипертермия была зарегистрирована у 8,2% (79/956) пациенток (5,7% (55/956) – при ВР, 2,5% (24/956) – при ЭКС). ЭКС на фоне ЭА было проведено в 13,7% (131/956) случаев, что практически в 2 раза выше, чем в группе родов без ЭА – 7% (64/918). Диагноз дистресса плода с изменением ЧСС плода и/или выходом мекония в амниотическую жидкость был выставлен у 13,3% пациенток (124/956); при этом 63% (78/124) из них были родоразрешены путем ЭКС, 18,5% (23/124) – путем ВЭП. Из приведенных данных следует, что дистресс плода после проведения нейроаксиального обезболивания развивался в 6 раз чаще (13% (124/956) против 2,2% (20/918)); при этом его доля в структуре показаний к ЭКС была значительно выше – более половины случаев.

Из таблицы 1 также следует, что повышение Т тела в родах до 37,0°С и более значительно чаще отмечалось на фоне нейроаксиального обезболивания ($p<0,001$); при этом гипертермия при ЭА регистрировалась в 40 раз чаще – в 8,2% случаев (79/956, 5,7% (55/956) – при ВР, 2,5% (24/956) – при ЭКС), чем в отсутствие данного вида обезболивания (лишь в 0,2% случаев (2/918), 1 – при ВР, 1 – при ЭКС). Таким образом, для подтверждения актуальности проведения ретроспективного анализа была получена достоверность связи повышения Т тела роженицы с проведением ЭА.

Для дальнейшей оценки влияния данного метода регионарной анальгезии на развитие гипертермии и факторов, предрасполагающих к ее развитию, в группе родов с обезболиванием родового акта путем проведения ЭА были выделены 2 подгруппы: подгруппа А – пациентки с родами на фоне ЭА и Т<37,5°С (877/956); подгруппа Б – пациентки с родами на фоне ЭА и Т≥37,5°С (79/956). При сравнительном анализе анамнестических данных обеих групп было отмечено, что средние арифметические значения возраста (в подгруппе А – 30 лет, в подгруппе Б – 29 лет), срока беременности (в обеих подгруппах 40 недель), прибавки веса за период беременности (в подгруппе А – 14,2 кг, в подгруппе Б – 14,9 кг), паритета (в подгруппе А – 0,47, в подгруппе Б – 0,14) значительно не отличались, что свидетельствует об однородности исследуемой выборки и повышает достоверность анализа.

Таблица 1. Распределение температурных показателей в зависимости от проведения ЭА и типа родоразрешения

Температура в родах	*n* родов	из них с ЭА	%	*n* ВР	из них с ЭА	%	*n* КС	из них с ЭА	%	*p*
<37°С	1695	791	46,73	1530	690	45,03	166	102	61,82	<0,001
37–37,4°С	98	86	87,76	93	81	87,1	5	5	100	0,513
37,5°С и более	81	79	97,53	56	55	98,21	25	24	96	0,525
Всего	1874	956	51,01	1679	826	49,14	195	131	67,18	<0,001

Примечание. *n* – число наблюдений, ВР – вагинальные роды; *p* – значимость различий доли родов с ЭА при сравнении групп с ВР и КС.

Таблица 2. Сравнительный анализ длительности родов, безводного промежутка и времени воздействия анестетика у пациенток подгрупп А и Б

	Параметр	Продолжительность родов (мин.)	1 период (мин.)	2 период (мин.)	3 период (мин.)	Б/п (мин.)	Длительность ЭА (мин.)	Кол-во влагалищных исследований
Подгруппа А	*n*	877	877	780	877	877	877	877
	M	527,44	470,30	55,00	8,22	565,28	322,38	2,822
	m	6,58	6,28	1,15	0,15	11,44	5,84	0,040
	s	194,87	186,05	32,12	4,30	338,82	173,03	1,176
	Min	120	80	10	0	15	10	1
	Me	500	450	50	10	510	300	3
	Max	1130	1010	610	35	2705	1130	7
Подгруппа Б	*n*	79	79	55	79	79	79	79
	M	661,30	607,71	67,36	6,70	776,67	461,19	3,633
	m	20,40	19,06	4,23	0,54	37,60	18,33	0,131
	s	181,32	169,37	31,39	4,81	334,17	162,93	1,168
	Min	343	330	20	1	70	100	1
	Max	1160	1094	170	30	1900	835	7
Все роды	*n*	956	956	835	956	956	956	956
	M	538,51	481,65	55,81	8,09	582,75	333,85	2,889
	m	6,38	6,10	1,11	0,14	11,10	5,70	0,039
	s	197,17	188,48	32,20	4,36	343,24	176,33	1,196
	Min	120	80	10	0	15	10	1
	Max	1160	1094	610	35	2705	1130	7
Значимость различий	Сравнение средних	<0,001	<0,001	0,004	0,004	<0,001	<0,001	<0,001
	Критерий Манна–Уитни	<0,001	<0,001	0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Б/п – безводный период, *n* – число наблюдений, M – среднее арифметическое, m – статистическая погрешность среднего, s – оценка среднеквадратичного отклонения.

Рассмотрим подробнее данные о течении настоящих родов и их связь с развитием гипертермии на фоне эпидурального обезболивания (табл. 2).

Данные сравнения средних при помощи критерия Стьюдента свидетельствуют о том, что гипертермия на фоне ЭА сопровождается достоверно более высокими показателями продолжительности родов, безводного периода, времени воздействия анестетика, а также количества влагалищных исследований.

Несмотря на то что всего было проведено 7 сравнений для каждого из двух используемых критериев, максимальная величина p составила 0,004 для первого критерия (сравнение средних) и 0,002 для второго критерия (Манна–Уитни), то есть при уровне значимости p=0,05 и использовании поправки Холма–Бонферрони все найденные различия статистически значимы.

Также видно, что уровни значимости различий, полученные при помощи параметрических методов статистики и непараметрического критерия Манна–Уитни, близки друг к другу.

При оценке влияния степени раскрытия шейки матки на момент проведения ЭА с повышением Т тела в родах до 37,5°С и более было выявлено, что раскрытие шейки матки 5 см и более ассоциировано с наиболее низким уровнем гипертермии (1,27% (1/142), 95% ДИ: 0,31–4,56%, p<0,001, табл. 3). Данная тенденция вполне закономерна ввиду того, что раскрытие маточного зева до 5 см знаменует начало активной фазы родов, длительность которой, как правило, в 2–3 раза короче длительности предшествующей ей латентной фазы.

Сравнение структуры качества околоплодных вод в исследуемых подгруппах показало, что гипертермия наиболее часто отмечалась при светлом их характере, что, вероятно, связано со значительно большей встречаемостью светлых околоплодных вод в представленной выборке (83,9% (727/877) и 67% (53/79)) и не позволяет исключить наличие патогенетической взаимосвязи развития гипертермии на фоне ЭА и дистресса плода с выходом мекония в амниотическую жидкость (табл. 4).

В ходе анализа типов родоразрешения в исследуемых подгруппах было отмечено, что гипертермия сопровождалась более высокой частотой оперативного родоразрешения: ЭКС в подгруппе Б проводилось в 2,5 раза чаще (30,4% (24/79) и 12,2% (107/877), $p<0,001$, рис. 2), ВЭП – в 2,9 раза чаще (10,1% (8/79) и 3,5% (31/877), $p=0,003$), чем в подгруппе А (рис. 2); при этом наиболее распространенным показанием к вмешательству

Таблица 3. Распределение рожениц по степени раскрытия шейки матки в подгруппах А и Б

Степень раскрытия шейки матки	Подгруппа А		Подгруппа Б		p
	n	%	n	%	
До 3 см	187	21,32	22	27,85	0,113
3–4 см	548	62,48	56	70,89	0,087
5 см и более	142	16,19	1	1,27	<0,001
Всего	877	100	79	100	

Таблица 4. Распределение рожениц по характеру околоплодных вод в подгруппах А и Б

Околоплодные воды	Подгруппа А		Подгруппа Б		p
	n	%	n	%	
Светлые	727	82,90	53	67,09	0,001
Зеленые	93	10,60	15	18,99	0,025
Мекониальные	57	6,50	11	13,92	0,019
Всего	877	100	79	100	

Таблица 5. Другие возможные факторы риска развития гипертермии на фоне ЭА

Фактор	Отсутствие данного фактора			Наличие данного фактора			p
	N_1	n_1	%	N_2	n_2	%	
Инфекционные осложнения в период беременности	762	65	8,53	193	14	7,25	0,342
Угроза самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов	676	59	8,73	279	20	7,17	0,255
Кольпиты	826	64	7,75	129	15	11,63	0,097
Гипертензивные расстройства	753	59	7,84	201	20	9,95	0,203
Коронавирусная инфекция	876	70	7,99	79	9	11,39	0,196
Амниотомия	649	48	7,40	307	31	10,10	0,1
Аномалии родовой деятельности	896	71	7,92	60	8	13,33	0,113
Дистресс плода	832	55	6,61	123	23	18,70	<0,001
ВЭП	783	46	5,87	39	8	20,51	0,003
Дистоция плечиков	951	79	8,31	5	0	0,00	0,649
Послеродовые кровотечения	814	53	6,51	11	2	18,18	0,163
Дефект последа или полное плотное прикрепление плаценты	805	54	6,71	20	1	5,00	0,61
Многоплодная беременность	955	79	8,27	1	0	0,00	0,917
Лейкоцитоз	696	53	7,61	260	26	10,00	0,145
Лейкоцитурия	588	43	7,31	368	36	9,78	0,11
Кольпит	569	52	9,14	385	27	7,01	0,147

Примечание. N – число наблюдений, n – количество случаев гипертермии. Статистическая значимость p частоты гипотермии при наличии и отсутствии фактора риска определялась точным вариантом теста хи-квадрат.
N_1 – число пациенток, у которых не было факторов риска, N_2 – у которых фактор риска был; n_1 и n_2 – у скольких из них была гипертермия.

был дистресс плода (при повышении Т тела до 37,5°С и более на фоне ЭА частота дистресса плода была в 2,6 раза выше, чем при Т тела ниже 37,5°С (29,1% (23/79) и 11,4% (100/877), $p<0,001$, рис. 3).

Помимо особенностей течения родов, в анализ факторов, потенциально взаимосвязанных с развитием гипертермии на фоне эпидурального обезболивания, были включены различные осложнения течения настоящей беременности, инвазивные вмешательства в процессе родов, такие осложнения родов, как послеродовые кровотечения, нарушение целостности последа, аномалии родовой деятельности, а также отклонения в лабораторных анализах, полученных при поступлении на роды (табл. 5).

Достоверные связи вероятности развития гипертермии были обнаружены лишь для дистресса плода и ВЭП. Так как статистическая значимость полученных различий $p\approx0,0000378$, а при поиске различий было проведено 16 сравнений, то и при использовании поправки Бонферрони различия значимы с $p<0,001$. Относительный риск развития дистресса плода при наличии гипертермии составил 2,829 (95% ДИ: 1,807–4,429).

Ниже представлены суммарные результаты однофакторного анализа, оценивающего силу и достоверность связи с вероятностью развития гипертермии представленных выше параметров (табл. 6).

Рис. 2. Частота КС в зависимости от применения ЭА и развития гипертермии

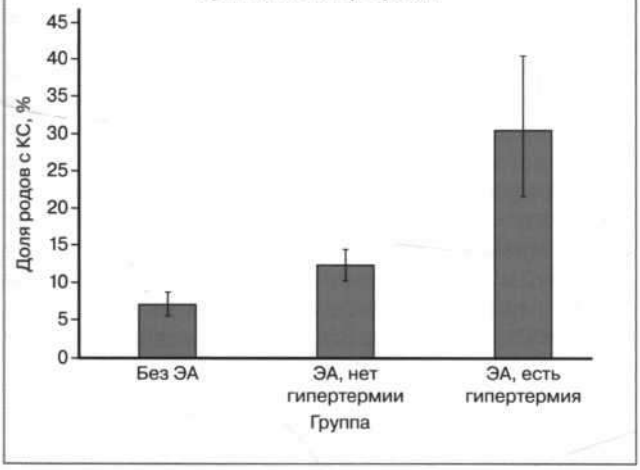


Рис. 3. Частота дистресса плода в зависимости от проведения ЭА и типа родоразрешения

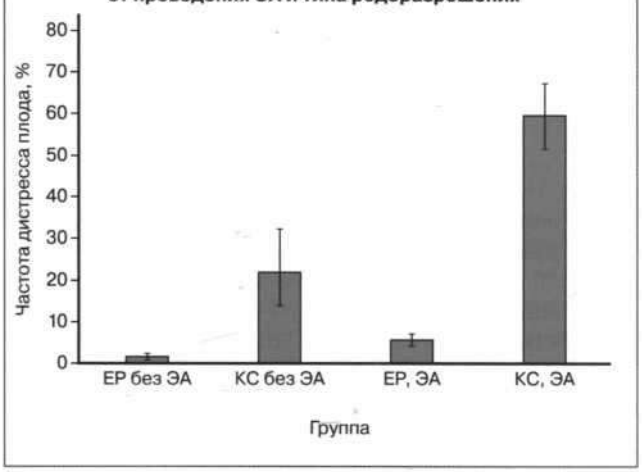


Таблица 6. Результаты однофакторного анализа взаимосвязи исследуемых факторов с развитием гипертермии, ассоциированной с ЭА

Фактор	Нет гипертермии			Есть гипертермия			p_1	p_2
	N	M	s	N	M	s		
Возраст	878	30,5	5,3	80	29,7	5,2	0,186	0,135
Вес до беременности	868	63,6	13,8	79	63,1	14,3	0,798	0,757
Кол-во влагалищных исследований	878	2,82	1,18	80	3,65	1,15	<0,001	<0,001
Длительность ЭА, мин.	878	322,5	173,0	80	463,3	164,7	<0,001	<0,001
Степень раскрытия шейки матки на момент проведения ЭА: – до 3 см, – 3–4 см, – 5 см и более	877	1,95	0,61	80	1,74	0,50	<0,001	<0,001
Продолжительность родов, мин.	878	528,1	195,3	80	659,0	180,3	<0,001	<0,001
Безводный период, мин.	878	565,2	338,7	80	771,6	334,6	<0,001	<0,001
1 период, мин.	878	471,0	186,5	80	598,0	178,7	<0,001	<0,001
2 период, мин.	780	55,0	32,1	56	67,8	30,7	0,004	<0,001
3 период, мин.	878	8,21	4,31	80	6,74	4,80	0,009	0,002
Характер околоплодных вод: – светлые, – зеленые, – мекониальные	878	1,24	0,56	80	1,48	0,73	0,005	<0,001

Примечание. *N* – число наблюдений, M – среднее арифметическое, s – оценка среднеквадратичного отклонения, p_1 – значимость различия средних, p_2 – значимость различия распределений (критерий Манна–Уитни).

Помимо этого, у пациенток с ЭА при сравнении подгрупп с гипертермией и без нее не было выявлено статистически значимых различий в частоте лейкоцитурии (p=0,135), лейкоцитоза (p=0,171) и кольпита (p=0,126).

Таким образом, в ходе однофакторного анализа были установлены следующие факторы, оказывающие значимое влияние на возникновение гипертермии в родах: длительность воздействия анестетика (p<0,001), продолжительность родов (p<0,001), продолжительность безводного периода (p<0,001), количество влагалищных исследований (p<0,001), степень раскрытия шейки матки на момент постановки анальгезии (p<0,001), а также характер околоплодных вод (p=0,005), что подтверждает необходимость проведения проспективного исследования с целью более детальной оценки динамики повышения Т рожениц после проведения ЭА и изучения возможных патогенетических механизмов развития гипертермии путем оценки лабораторных показателей и данных гистологического анализа плацент.

Обсуждение

Впервые связь обезболивания родов посредством ЭА с развитием лихорадки отметили Fusi L. et al. более 30 лет назад; при этом они выявили прямую корреляционную связь между Т тела роженицы и длительностью анальгезии [8]. С тех пор было проведено множество клинических исследований, подтверждающих влияние ЭА на развитие гипертермии в родах, однако более ранние публикации подвергались критике за отсутствие поправок на предрасполагающие к развитию лихорадки факторы, такие как паритет, продолжительность родов, Т роженицы при развитии родовой деятельности и т.д. В последующем были опубликованы результаты исследований, учитывающих смешивающие факторы, в которых была доказана статистически значимая ассоциация проведения ЭА с последующим проградиентным ростом Т тела роженицы, при этом скорректированное соотношение шансов, по данным разных авторов, составило 2,9–14,5 [10].

Исследователями выдвигались различные гипотезы ЭА-ассоциированной лихорадки: развитие хориоамнионита, модуляция терморегуляции под действием нейроаксиальной анальгезии и др. Однако на сегодняшний день представлены убедительные доказательства главенствующей роли в повышении Т тела роженицы на фоне ЭА неинфекционного воспалительного процесса, инициируемого или потенцируемого воздействием эндогенных провоспалительных пирогенных цитокинов [11]. Примечательно, что при постановке ЭА с целью обезболивания в ходе оперативного вмешательства у небеременных, как правило, отмечается обратный эффект – развитие гипотермии, которая может сопровождаться снижением насыщения тканей кислородом и их микроперфузии, например, после циторедуктивной операции по поводу рака яичников, в связи с чем было предложено предварительное согревание пациенток воздухом при Т=43°С в течение 30 минут перед вмешательством [12]. Такой эффект объясняется сочетанным влиянием на терморегуляцию одновременно применяемых ингаляционных анестетиков [13] и опиоидов [14].

В представленном ретроспективном анализе данных 1874 родов при проведении ЭА повышение Т тела выше нормальных значений (>37°С) отмечалось почти в 11,5 раза чаще, чем в отсутствие нейроаксиального обезболивания (17,25% (165/956) и 1,5% (14/918) соответственно), что подтверждает возрастание риска развития последней на фоне ЭА (p<0,001). При дальнейшем анализе данных установлена статистически значимая ассоциация проведения ЭА с повышением Т тела рожениц до 37,5°С и более (97,53% (79/81) всех случаев гипертермии регистрировались на фоне ЭА, 95% ДИ: 93,31–99,23, p<0,001). Полученные результаты не согласуются с данными отечественного проспективного исследования от 2008 г., проведенного Шифманом Е.М. и соавт., в ходе которого не было выявлено достоверных статистических различий в частоте встречаемости лихорадки в родах между экспериментальной группой, включившей 342 роженицы, обезболенных методом ЭА при раскрытии шейки матки 3–5 см, и группой сравнения, которую составили 55 пациенток, рожавших в отсутствие нейроаксиального обезболивания [15], Это может быть обусловлено более своевременным проведением анальгезии в экспериментальной группе и иным диагностическим критерием лихорадки (данный диагноз выставлялся при повышении Т тела выше 38°С). Стоит отметить, что средняя Т тела после родов в группе исследования была достоверно выше, чем в группе сравнения (37,3 (0,23) и 36,99 (0,35)°С соответственно, p<0,001).

Предрасполагающими факторами развития гипертермии, согласно данным однофакторного анализа, явились длительность воздействия анестетика (p<0,001), продолжительность родов (p<0,001) и безводного периода (p<0,001), количество влагалищных исследований (p<0,001), степень раскрытия шейки матки на момент постановки анальгезии (p<0,001), а также характер околоплодных вод (p=0,005), что согласуется с недавно опубликованными результатами ретроспективного анализа, согласно которым в качестве основных факторов риска лихорадки, ассоциированной с ЭА, были определены преждевременный разрыв плодных оболочек (относительный риск (ОР)=2,008, 95% ДИ: 1,551–2,600), более 6 влагалищных исследований в родах (ОР=1,681, 95% ДИ: 1,286–2,197), большая продолжительность родов (ОР=1,090, 95% ДИ: 1,063–1,118) и длительный безводный период (ОР=1,048, 95% ДИ: 1,010–1,087) [16].

Оперативное родоразрешение в подгруппе гипертермии на фоне ЭА проводилось в 2,5 раза чаще, чем при Т<37,5°С (30,4% (24/79) и 12,2% (107/877) соответственно, p<0,001); при этом гипертермия была ассоциирована с повышенным риском как абдоминального, так и влагалищного оперативного родоразрешения (ВЭП в подгруппе Б применялась почти в 3 раза чаще, чем в подгруппе А (10,1% (8/79) и 3,5% (31/877)), p=0,003), что также соответствует результатам крупных ретроспективных анализов, упомянутых выше. Представленные данные свидетельствуют о необходимости уточнения утверждений о том, что проведение нейроаксиальной анальгезии с тщатель-

ным соблюдением технологии не увеличивает частоту оперативного родоразрешения и может применяться без учета степени раскрытия шейки матки [2]. Отказ от раннего обезболивания, сопряженного с повышением продолжительности родов и времени воздействия анестетика, а также с увеличением длительности безводного периода в случае преждевременного излития вод и проведения амниотомии в рамках программированных родов, возможно, является простым инструментом снижения риска гипертермии и оперативного родоразрешения в отсутствие абсолютных показаний к постановке ЭА.

Заключение

В ходе ретроспективного анализа 1874 историй родов (956 родов на фоне ЭА, 918 – без ЭА) выявлена статистически значимая ассоциация проведения ЭА с повышением Т тела рожениц до 37,5°С и более. По данным однофакторного анализа, с развитием гипертермии ассоциированы такие факторы, как продолжительность воздействия анестетика, родов, безводного периода, число влагалищных исследований, степень раскрытия шейки матки на момент проведения обезболивания, а также характер околоплодных вод. Подтверждена взаимосвязь постановки ЭА с повышенным риском как абдоминального, так и влагалищного родоразрешения, главным образом в случае гипертермии. Более углубленное изучение характера влияния ЭА на возникновение гипертермии и ассоциированных с ней перинатальных осложнений позволит выработать наиболее безопасную тактику обезболивания родового акта и повысить качество оказания акушерской помощи.

Литература/References

1. *Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Куликов А.В., Овезов А.М., Петрухин В.А., Проценко Д.Н., Упримова Е.Ю., Филиппов О.С., Шифман Е.М.* Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. 2018; 5: 99-110. [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaia T.E., Kulikov A.V., Ovezov A.M., Petrukhin V.A., Protsenko D.N., Upriamova E.Iu., Filippov O.S., Shifman E.M. Neuroxial methods of labor analgesia. Clinical guidelines. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018; (5): 99-110. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/anaesthesiology201805199.
2. *Zanfini B.A., Catarci S., Vassalli F., Longo V.L., Biancone M., Carducci B.* et al. The effect of epidural analgesia on labour and neonatal and maternal outcomes in 1, 2a, 3, and 4a robson's classes: a propensity score-matched analysis. J. Clin. Med. 2022; 11(20): 6124. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11206124.
3. *Yagi T., Kinose Y., Bun M., Horai M., Matsuda C., Miyake T.* et al. Obstetrical outcomes of labor with and without analgesia in Robson classification groups 1 and 2a: a single-center retrospective study. J. Anesth. 2023; 37(1): 39-48. https://dx.doi.org/10.1007/s00540-022-03125-9.
4. *Khanna P., Jain S., Thariani K., Sharma S., Singh A.K.* Epidural fever: hiding in the shadows. Turk. J. Anaesthesiol. Reanim. 2020; 48(5): 350-5. https://dx.doi.org/10.5152/TJAR.2020.50.
5. *Axelrod Y.K., Diringer M.N.* Temperature management in acute neurologic disorders. Neurol. Clin. 2008; 26(2): 585-603. https://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2008.02.005.
6. *Laupland K.B.* Fever in the critically ill medical patient. J. Crit. Care Med. 2009; 37(7Suppl.): S273-8. https://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa6117.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green–top Guideline № 64a. Bacterial sepsis in pregnancy. 2012. Available at: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg64a/.Accessed 19 November 2022.
8. *Fusi L., Steer P.J., Maresh M.J., Beard R.W.* Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labour. Lancet. 1989; 1(8649): 1250-2. https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92341-6.
9. *Герасимов А.Н., Морозова Н.И.* Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 14(5): 6-12. [Gerasimov A.N., Morozova N.I. Parametric and non-parametric methods in medical statistics. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2015; 14(5): 6-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
10. *Sultan P., David A.L., Fernando R., Ackland G.L.* Inflammation and epidural-related maternal fever: proposed mechanisms. Anesth. Analg. 2016; 122(5): 1546-53. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001195.
11. *Wohlrab P., Boehme S., Kaun C., Wojta J., Spittler A., Saleh L.* et al. Ropivacaine activates multiple proapoptotic and inflammatory signaling pathways that might subsume to trigger epidural-related maternal fever. Anesth. Analg. 2020; 130(2): 321-31. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004402.
12. *Kaufner L., Niggemann P., Baum T., Casu S., Sehouli J., Bietenbeck A.* et al. Impact of brief prewarming on anesthesia-related core-temperature drop, hemodynamics, microperfusion and postoperative ventilation in cytoreductive surgery of ovarian cancer: a randomized trial. BMC Anesthesiology. 2019; 19(1): 161. https://dx.doi.org/10.1186/s12871-019-0828-1.
13. *Negishi C., Lenhardt R., Sessler D.I., DeWitte J., Ikeda T., Kurz A., Lobo E.* Desflurane reduces the febrile response to administration of interleukin-2. Anesthesiology. 1998; 88(5): 1162-9. https://dx.doi.org/10.1097/00000542-199805000-00005.
14. *Kurz A., Go J.C., Sessler D.I., Kaer K., Larson M.D., Bjorksten A.R.* Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology. 1995; 83(2): 293-9. https://dx.doi.org/10.1097/00000542-199508000-00009.
15. *Шифман Е.М., Гуменюк Е.Г., Шакурова Е.Ю.* Эпидуральная анальгезия и лихоралка в родах. Общая реаниматология. 2008; 4(5): 55. [Shifman Ye.M., Gumenyuk Ye.G., Shakurova Ye.Yu. Epidural analgesia and fever at labor. General Reanimatology. 2008; 4(5): 55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-5-55.
16. *Ren J., Wang T., Yang B., Jiang L., Xu L., Geng X., Liu Q.* Risk factors and safety analyses for intrapartum fever in pregnant women receiving epidural analgesia during labor. Med. Sci. Monit. 2021; 27: e929283. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.929283.

Поступила 07.02.2023
Принята в печать 29.08.2023
Received 07.02.2023
Accepted 29.08.2023

Сведения об авторах:
Подзолкова Наталия Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, РМАНПО Минздрава России; в.н.с., ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, +7(499)748-15-30, podzolkova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9183-7030, 105264, Россия, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57.
Денисова Юлия Вадимовна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, РМАНПО Минздрава России, +7(499)748-15-30, yuliya.sheveleva.97@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1753-0537, 105264, Россия, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57.
Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., в.н.с., ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, +7(495)788-00-01, andr-gerasim@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4549-7172, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Денисова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, РМАНПО Минздрава России; врач акушер-гинеколог, ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ, +7(499)748-15-30, sheveleva.net@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6549-107X, 105264, Россия, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57.
Автор, ответственный за переписку: Юлия Вадимовна Денисова, yuliya.sheveleva.97@mail.ru

Authors' information:
Nataliya M. Podzolkova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher, SP. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, +7(499)748-15-30, podzolkova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9183-7030, 105264, Russia, Moscow, Verkhnyaya Pervomaiskaya str., 57.
Yuliya V. Denisova, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, +7(499)748-15-30, yuliya.sheveleva.97@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1753-0537, 105264, Russia, Moscow, Verkhnyaya Pervomaiskaya str., 57.
Andrey N. Gerasimov, Dr. Sci. (physical and mathematical sciences), Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, +7(495)788-00-01, andr-gerasim@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4549-7172, 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
Tatyana V. Denisova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; obstetrician-gynecologist, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, +7(499)748-15-30, sheveleva.net@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6549-107X, 105264, Russia, Moscow, Verkhnyaya Pervomaiskaya str., 57.
Corresponding author: Yuliya V. Denisova, yuliya.sheveleva.97@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

©Коллектив авторов, 2023

М.В. СТУПАК[1], М.А. ИВАНОВА[2], В.В. ЛЮЦКО[2]

УКОМПЛЕКТОВАННОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ВРАЧАМИ АКУШЕРАМИ-ГИНЕКОЛОГАМИ, 2017–2021 ГГ.

[1]КГБУЗ «Перинатальный центр имени профессора Г.С. Постола»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия
[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность: *Укомплектованность медицинских организаций врачебными кадрами необходима для обеспечения доступности и своевременности оказания медицинской помощи. Для сохранения репродуктивного здоровья женского населения чрезвычайно важной является своевременность оказания медицинской помощи, в том числе профилактической, по профилю «акушерство и гинекология», на что непосредственно влияет укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами.*

Цель: *Изучить укомплектованность медицинских организаций Дальневосточного федерального округа (ДФО) врачами акушерами-гинекологами.*

Материалы и методы: *Анализ укомплектованности медицинских организаций ДФО врачами акушерами-гинекологами проводился по данным федерального статистического наблюдения за период с 2017 по 2021 гг. В работе применялись статистический (дескриптивная статистика) и аналитический методы исследования.*

Результаты: *Укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в России в расчете на число занятых должностей за последние 5 лет уменьшилась с 90,2 до 86,2%, в ДФО – с 90,8 до 83,0%, в Хабаровском крае – с 84,5 до 80,0%. Данная тенденция характерна и для других федеральных округов, за исключением Северо-Кавказского федерального округа, где показатель вырос с 91,4 до 92,5%. В расчете на число физических лиц получено повсеместное снижение показателя как по стране в целом, так и в федеральных округах, в то время как в субъектах ДФО наблюдаются разнонаправленные тенденции.*

Заключение: *За последние 5 лет укомплектованность врачами акушерами-гинекологами имеет тенденцию к снижению во всех федеральных округах, в то время как в большинстве субъектах ДФО укомплектованность специалистами в расчете на число физических лиц выросла.*

Ключевые слова: *акушеры-гинекологи, тенденции, показатель, субъекты, укомплектованность, федеральные округа.*

Вклад авторов: Ступак М.В. – статистическая обработка, написание текста, обзор литературы; Иванова М.А., Люцко В.В. – редактирование, оформление.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.
Финансирование: Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Ступак М.В., Иванова М.А., Люцко В.В. Укомплектованность медицинских организаций Дальневосточного федерального округа Российской Федерации врачами акушерами-гинекологами, 2017–2021 гг.
Акушерство и гинекология. 2023; 9: 139-146
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.71

©A group of authors, 2023

M.V. STUPAK[1], M.A. IVANOVA[2], V.V. LIUTSKO[2]

STAFF COMPLEMENT FOR OBSTETRICIANS-GYNECOLOGISTS IN MEDICAL FACILITIES IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2017–2021

[1]Perinatal Center named after Professor G.S. Postol, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia
[2]Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Relevance: *The issue of staff complement for doctors in medical faciltites is of high relevance in terms of availability and timeliness of health care delivery. It is extremely important to deliver timely care, including preventive care*

in obstetrics and gynecology to preserve reproductive health in female population. he timeliness directly influences staff complement for obstetricians and gynecologists in medical facilities.

Objective: *To investigate the level of staff complement for obstetricians and gynecologists in medical facilities in the Far Eastern Federal District.*

Materials and methods: *The analysis of the staffing levels for obstetricians and gynecologists in medical facilities in the Far Eastern Federal District was carried out according to the Federal statistical monitoring data for the period 2017–2021. Descriptive statistics and analytical research methods were used in the study.*

Results: *Staffing levels for obstetricians and gynecologists in medical facilities in Russia per the number of occupied positions over the past five years generally decreased from 90.2% to 86.2%; in the Far Eastern Federal District from 90.8% to 83.0%, and in the Khabarovsk Territory from 84.5% to 80.0%. This trend is also typical for other Federal Districts, with the exception of the North-Caucasian Federal District, where it increased from 91.4% to 92.5%. Calculations of the number of individuals showed widespread reduction of this indicator both throughout the country and in the Federal Districts was based on calculation of the total number of individuals. At the same time, opposite trends were observed in the territorial subjects of the Far Eastern Federal District.*

Conclusion: *Over the past five years, staffing levels for obstetricians and gynecologists tended to decrease in all Federal Districts, while in the most territorial subjects of the Far Eastern Federal District, staffing levels for specialists that was calculated per the number of individuals, increased.*

Keywords: *obstetricians-gynecologists, trends, indicator, territorial subjects, staffing level, Federal Districts.*

Authors' contributions: Stupak M.V. – statistical data processing, article writing, literature observation; Ivanova M.A., Liutsko V.V. – design of the study, article editing.
Confilicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest regarding publication of the article.
Funding: The study was carried our without any sponsorship.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Stupak M.V., Ivanova M.A., Liutsko V.V. Staff complement for obstetricians-gynecologists in medical facilities in the Far Eastern Federal District of the Russian Federation in 2017–2021. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 139-146 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.71

С учетом происходящих демографических процессов в стране и в мире в целом [1], особый интерес вызывает забота о здоровье населения репродуктивного возраста, поскольку нарушения в состоянии здоровья женщин могут привести к различным осложнениям в периоде беременности и родов [2–6].

В связи с вышеизложенным, вопросы укомплектованности медицинских организаций Дальневосточного федерального округа (ДФО) врачебными кадрами очень важны, поскольку в субъектах Российской Федерации прослеживаются разнонаправленные тенденции и проблемы с репродуктивным здоровьем женского населения [7, 8]. В этой связи труды многих авторов посвящены вопросам организации медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [9–12] и кадровому потенциалу, как наиболее важному ресурсу здравоохранения [13, 14]. Постоянно совершенствуются методы оказания медицинской помощи женщинам [15–17], в том числе с применением новых технологий [18–21].

Цель исследования: изучить ситуацию по укомплектованности медицинских организаций ДФО врачами акушерами-гинекологами.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ укомплектованности медицинских организаций ДФО врачами акушерами-гинекологами (с учетом оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях) на основании данных федерального статистического наблюдения, представленных в форме №30 «Сведения о медицинской организации» по субъектам ДФО и Российской Федерации в целом, а также в статистических сборниках Минздрава России за период с 2017 по 2022 гг. В работе применялись статистический (дескриптивная статистика) и аналитический методы исследования. Для обработки данных – электронные таблицы MS Office Excel 2007 и программа Statistica 10.

Для расчета укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами применялась общепринятая методика расчета, утвержденная приказом Минздрава России [22]. Расчет укомплектованности специалистами нами проводился по двум параметрам: показатель укомплектованности штатных должностей на число занятых должностей с учетом совместительства врачей акушеров-гинекологов (как соотношение числа занятых должностей к числу штатных, умноженное на 100%) и показатель укомплектованности штатных должностей физическими лицами (как соотношение числа физических лиц основных работников на занятых должностях к числу штатных, умноженное на 100%), что свидетельствует о реальной укомплектованности медицинской организации врачами акушерами-гинекологами.

Результаты

Снижение обеспеченности врачами акушерами-гинекологами как в ДФО, так и по стране в целом отразилось на укомплектованности медицинских организаций врачами-специалистами. Показатели

укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в ДФО в расчете на число занятых должностей за весь анализируемый период остаются ниже среднероссийского уровня. При этом линия тренда, свидетельствующая о ежегодном снижении показателя, наиболее выражена в ДФО, чем по стране в целом (рис. 1).

При расчете укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами на число занятых должностей видно, что наиболее высокий показатель в Российской Федерации был в 2017 г.; в последующие годы происходило ежегодное снижение до 86,2% в 2021 г. Подобная ситуация прослеживается во всех федеральных округах (ФО), за исключением Северо-Кавказского, где укомплектованность специалистами незначительно выросла (с 91,4 до 92,5%) (табл. 1). Как в начале, так и в конце исследуемого периода превышение среднероссийского показателя прослеживается в половине ФО.

В 2017 г. наиболее высокая укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в расчете на число занятых должностей была в Уральском (94,4%), Северо-Кавказском (91,4%) и Сибирском (91,2%) ФО. К концу исследуемого периода наиболее благополучная ситуация по укомплектованности врачами-специалистами отмечалась в Северо-Кавказском (92,5%), Уральском (87,8%) и Приволжском (87,3%) ФО. За весь исследуемый период наиболее высокие показатели укомплектованности врачами-специалистами для обеспечения медицинской помощи женскому населению по профилю «акушерство и гинекология», превышающие среднероссийский уровень, наблюдались в Северо-Кавказском и Уральском ФО, несущественно – в Центральном (табл. 1).

В 2017 г. ниже среднероссийского уровня была укомплектованность врачами акушерами-гинекологами в Центральном, Южном и Приволжском ФО. В ДФО укомплектованность врачами акушерами-гинекологами была практически сопоставима с общероссийским показателем. К концу исследуемого периода укомплектованность врачами-специалистами была ниже общероссийского уровня в половине ФО, в том числе в Северо-Западном, Южном, Сибирском и Дальневосточном (табл. 1).

Наиболее неблагополучная ситуация по укомплектованности врачами акушерами-гинекологами остается в Южном ФО, где за последние два года имеет место наиболее низкая укомплектованность специалистами (83,0 и 82,7% соответственно); в то время как за первые два года исследуемого периода к числу неблагополучных относились Приволжский ФО (88,2 и 88,0% соответственно), а в 2017 г. – ДФО (84,6%). При этом наиболее выраженное снижение укомплектованности врачами акушерами-гинекологами произошло в Сибирском, Дальневосточном и Южном ФО (табл. 1).

Анализ укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами показал, что среди субъектов ДФО на первом месте по укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в расчете на число занятых должностей – Чукотский автономный округ, где наблюдается ежегодное превышение окружного показателя. Это единственный субъект ДФО, где к концу исследуемого периода наблюдалась полная укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами (100%). Превышение окружного показателя за весь исследуемый период, помимо Чукотского автономного округа, наблюдается в Республике Саха (Якутия) и Магаданской области. В Хабаровском крае исследуемые показатели были либо ниже, либо сопоставимы с окружным значением, за исключением 2019 г., когда укомплектованность специалистами превысила окружной уровень (85,4 против 84,6%) (табл. 2).

Среди субъектов ДФО наиболее низкие показатели укомплектованности специалистами как в начале, так и в конце анализируемого периода зарегистрированы в Республике Бурятия, Еврейской автономной области, Камчатском и Хабаровском краях. При этом за исследуемый период в Республике Бурятия в расчете на число занятых должностей произошло наиболее выраженное снижение укомплектованности врачами-специалистами (в 1,2 раза). В Камчатском крае и Амурской области – в 1,1 раза (табл. 2).

Таблица 1. Укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в федеральных округах Российской Федерации (занятые должности), 2017–2021 гг., %

	Федеральные округа Российской Федерации	2017	2018	2019	2020	2021
	Российская Федерация	90,2	89,5	88,2	86,4	86,2
1	Центральный ФО	89,7	89,5	89,3	86,4	86,6
2	Северо-Западный ФО	90,2	88,7	88,6	86,7	85,6
3	Южный ФО	89,7	88,4	85,6	83,0	82,7
4	Северо-Кавказский ФО	91,4	91,8	92,2	91,8	92,5
5	Приволжский ФО	88,2	88,0	86,8	84,9	87,3
6	Уральский ФО	94,4	94,2	91,9	91,4	87,8
7	Сибирский ФО	91,2	89,7	87,4	86,7	83,9
8	Дальневосточный ФО	90,1	87,7	84,6	83,1	83,0

Следует отметить, что в ДФО произошло повсеместное снижение укомплектованности врачами акушерами-гинекологами, за исключением Еврейской автономной области и Чукотского автономного круга, где показатель вырос с 77,3 до 81,0% и с 94,1 до 100% соответственно (табл. 2).

Расчет укомплектованности штатных должностей медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами физическими лицами (основными работниками) демонстрирует менее оптимистичную картину (рис. 2). Так, укомплектованность врачами-специалистами по стране в целом за весь исследуемый период не превышала 70,4%, в то время как при расчете на число занятых должностей показатель был в интервале от 90,2 (в 2017 г.) до 86,2% (в 2021 г.) (рис. 1 и 2).

В ДФО за весь исследуемый период показатели укомплектованности штатных должностей медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в расчете на число физических лиц основных работников были ниже общероссийского уровня. Линии тренда демонстрируют тенденцию к снижению показателя при их нестабильных значениях как в ДФО, так и по стране в целом (рис. 2).

Анализ укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами на число физических лиц на занятых должностях в разрезе ФО показал относительно высокую укомплектованность специалистами в Центральном, Южном и Северо-Кавказском ФО, где за весь исследуемый период показатели превышали среднероссийский уровень. При этом в ДФО за последние 5 лет показатели остаются ниже среднероссийского значения (табл. 3).

Наиболее низкая укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами среди ФО за весь исследуемый период наблюдается – в Сибирском ФО. Если в расчете на число занятых должностей укомплектованность специалистами в Северо-Кавказском округе незначительно выросла (табл. 2), то в расчете на число физических лиц на занятых должностях данный показатель незначительно снизился (с 84,5 до 84,3%) (табл. 3).

Данные таблицы 3, полученные путем расчета на число физических лиц на занятых должностях,

Рис. 1. Динамика укомплектованности медицинских организаций Российской Федерации и ДФО врачами акушерами-гинекологами (занятые должности), 2017–2021 гг., %

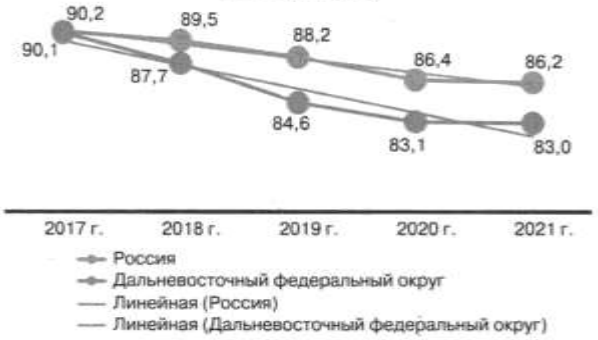


Рис. 2. Динамика укомплектованности медицинских организаций Российской Федерации и ДФО врачами акушерами-гинекологами (физические лица), 2017–2021 гг., %

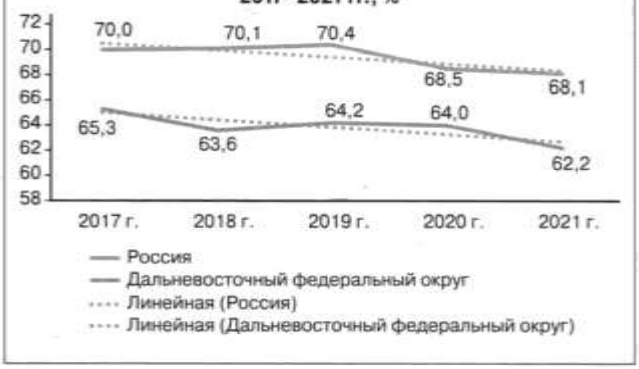


Таблица 2. Укомплектованность врачами акушерами-гинекологами в медицинских организациях субъектов ДФО (занятые должности), 2017–2021 гг., %

	Субъекты ДФО	2017	2018	2019	2020	2021
	ДФО	90,1	87,7	84,6	83,1	83,0
1	Республика Бурятия	78,3	81,0	73,3	70,9	65,3
2	Республика Саха (Якутия)	97,9	96,4	94,8	94,2	93,5
3	Забайкальский край	90,6	87,7	86,1	86,4	84,6
4	Камчатский край	88,2	80,8	88,3	86,8	79,8
5	Приморский край	90,1	90,7	80,9	79,5	84,4
6	Хабаровский край	84,5	85,1	85,4	83,3	80,0
7	Амурская область	90,3	82,0	79,9	74,3	81,4
8	Магаданская область	98,4	92,8	91,2	90,6	91,0
9	Сахалинская область	93,0	91,2	92,0	95,7	92,9
10	Еврейская автономная область	77,3	87,5	85,3	82,5	81,0
11	Чукотский автономный округ	94,1	97,3	98,1	96,1	100,0

демонстрируют повсеместное снижение укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами. Наиболее выраженное снижение показателя произошло в Южном ФО (с 75,5 до 70,5%), Уральском ФО (67,4 до 63,9%) и ДФО (с 65,3 до 62,2%) (табл. 3).

Анализ укомплектованности медицинских организаций ДФО врачами акушерами-гинекологами в расчете на число физических лиц на занятых должностях показал наиболее высокую укомплектованность медицинских организаций врачами-специалистами в Чукотском автономном округе. Помимо Чукотского автономного округа, за весь анализируемый период укомплектованность специалистами превышала окружной показатель в таких субъектах ДФО, как Республика Саха (Якутия) и Сахалинская область. В 2017 г. в числе субъектов, превысивших окружной показатель, была и Амурская область (71,1%). К концу исследуемого периода укомплектованность специалистами выше окружного значения наблюдалась также в Камчатском (65,8%), Приморском (64,3%) краях и Магаданской области (66,1%) (табл. 4).

За последние 5 лет наиболее выраженное снижение укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в расчете на число физических лиц на занятых должностях произошло в таких субъектах ДФО, как Еврейская автономная область (в 1,5 раза), Республика Бурятия (в 1,2 раза) и Амурская область (в 1,2 раза); рост данного показателя отмечен в таких субъектах ДФО, как Чукотский автономный округ (с 76,5 до 82,2%), Камчатский край (62,8 до 65,8%), Приморский край (с 61,4 до 64,3%), Магаданская область (с 63,2 до 66,1%), Сахалинская область (с 71,3 до 74,2%) и Хабаровский край (с 60,0 до 62,1%).

При этом показатель укомплектованности врачами акушерами-гинекологами в расчете на число занятых должностей вырос в Еврейской автономной области (с 77,3 до 81,0%) и Чукотском автоном-

Таблица 3. Динамика укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в федеральных округах Российской Федерации (физические лица), 2017–2021 гг., %

Федеральные округа Российской Федерации	2017	2018	2019	2020	2021
Российская Федерация	70,0	70,1	70,4	68,5	68,1
Центральный ФО	71,5	72,4	72,7	70,1	70,0
Северо-Западный ФО	69,3	69,3	69,9	68,5	67,3
Южный ФО	75,5	75,6	74,8	72,0	70,5
Северо-Кавказский ФО	84,5	84,2	85,3	84,5	84,3
Приволжский ф ФО	69,0	68,5	68,7	67,1	67,1
Уральский ФО	67,4	66,8	67,0	65,7	63,9
Сибирский ФО	60,9	61,4	61,6	59,4	60,0
Дальневосточный ФО	65,3	63,6	64,2	64,0	62,2

Таблица 4. Укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в субъектах ДФО (физические лица), 2017–2021 гг., %

Субъекты ДФО	2017	2018	2019	2020	2021
ДФО	65,3	63,6	64,2	64,0	62,2
Республика Бурятия	54,3	55,5	53,7	50,2	46,5
Республика Саха (Якутия)	77,1	76,5	77,9	80,7	75,6
Забайкальский край	58,8	60,4	59,3	58,4	55,4
Камчатский край	62,8	59,0	60,8	64,0	65,8
Приморский край	61,4	59,7	60,5	60,9	64,3
Хабаровский край	60,0	61,9	63,9	65,5	62,1
Амурская область	71,1	70,3	70,6	63,4	61,8
Магаданская область	63,2	66,5	62,8	66,7	66,1
Сахалинская область	71,3	72,6	76,6	80,6	74,2
Еврейская автономная область	45,3	44,3	39,7	36,4	30,1
Чукотский автономный округ	76,5	86,5	83,0	81,6	82,2

ном округе (с 94,1 до 100,0%), в то время как по ФО Российской Федерации произошло повсеместное снижение, за исключением Северо-Кавказского ФО, где показатель вырос с 91,4 до 92,5% (табл. 1, 2). При расчете укомплектованности медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами на число физических лиц основных работников в 6 из 11 субъектов ДФО произошел рост показателя, а по ФО происходило повсеместное снижение.

Обсуждение

За последние 5 лет укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в расчете на число занятых должностей уменьшилась, в том числе по стране в целом (с 90,2 до 86,2%) и ДФО (с 90,1 до 83,0%). Данная тенденция характерна для всех ФО Российской Федерации, за исключением Северо-Кавказского ФО, где показатель незначительно вырос (с 91,4 до 92,5%). При повсеместном снижении укомплектованности врачами акушерами-гинекологами в Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе ДФО произошел рост показателя с 77,3 до 81,0% и с 94,1 до 100% соответственно. Вполне вероятно, что данная ситуация связана с сокращением числа штатных должностей с учетом демографической ситуации в данных субъектах.

Укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами в расчете на число физических лиц в ФО повсеместно снижалась. Однако в ДФО отмечены разнонаправленные тенденции: при росте показателя в шести субъектах в остальных укомплектованность физическими лицами уменьшилась. Наиболее высокие показатели укомплектованности специалистами, превышающие окружной уровень (65,3% в 2017 г. и 62,2% в 2021 г.),. за весь исследуемый период наблюдаются в Чукотском автономном округе (76,5% в 2017 г. и 82,2% в 2021 г.) и Республике Саха (Якутия) (77,1% в 2017 г. и 75,6% в 2021 г.).

Следует отметить, что рост укомплектованности физическими лицами может быть связан с сокращением числа штатных должностей в связи с оптимизацией штатного расписания медицинских организаций в зависимости от численности обслуживаемого населения.

Заключение

Укомплектованность медицинских организаций врачами акушерами-гинекологами имеет тенденцию к повсеместному снижению, за исключением Северо-Кавказского ФО, где показатель в расчете на число занятых должностей вырос (с 91,4 до 92,5%).

В субъектах ДФО наблюдаются разнонаправленные тенденции: при снижении исследуемого показателя в большинстве субъектов в Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе произошел рост с 77,3 до 81,0% и с 94,1 до 100% соответственно. В расчете на число физических лиц в 6 субъектах укомплектованность специалистами выросла, в остальных – уменьшилась. Существенное снижение исследуемого показателя произошло в Еврейской автономной области (в 1,5 раза), Республике Бурятия (в 1,2 раза) и Амурской области (в 1,2 раза). Хабаровский край относится к числу субъектов, где укомплектованность специалистами имеет тенденцию к росту (с 60,0 до 62,1%) (табл. 3, 4).

Литература/References

1. *Рязанцев С.В., Иванова А.Е., Архангельский В.Н.* Демографическая ситуация в Тюменской области и вклад пандемии Covid-19 в ее трансформацию. Человеческий капитал. 2021; 9: 81-92. [Ryazantsev S.V., Ivanova A.E., Arkhangelsky V.N. The demographic situation in the Tyumen region and the contribution of the Covid-19 pandemic to its transformation. Human Capital. 2021; (9): 81-92. (in Russian)].
2. *Иванова М.А., Ворыханов А.В.* Осложнения в периоде беременности и родов и их взаимосвязь с экстрагенитальной патологией. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2015; 2: 30-40. [Vorykhanov, A.V., Ivanova M.A. Complications during pregnancy and childbirth and their relationship with extragenital pathology. Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2015; (2): 30-40. (in Russian)]. Available at: http://healthproblem.ru/magazines?text=69
3. *Ворыханов В.В.* Различные нарушения в состоянии здоровья женщин, обусловленные беременностью и исходы родов. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016; 12: 34-8. [Vorykhanov V.V. Various disorders in the health status of women caused by pregnancy and outcomes of childbirth. Scientific Statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2016; (12): 34-8. (in Russian)].
4. *Дегтярева А.В., Михайлова О.В., Амирханова Д.Ю., Никитина И.В., Ушакова Л.В.* Моторное и психопредречевое развитие глубоко недоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 месяцев скорригированного возраста. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 4: 18-26. [Degtyareva A.V., Mikhailova O.V., Amirkhanova D.Yu, Nikitina I.V., Ushakova L.V. Motor and psychopreverbal development of severely preterm infants with congenital pneumonia and early neonatal sepsis in the first 12 months of corrected age. Neonatology: News, Oopinions, Training. 2019; (4): 18-26. (in Russian)].
5. *Ступак В.С., Соколовская Т.А., Постоев В.А.* Заболеваемость рожениц и родильниц в федеральных округах и субъектах Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2021; 24(9): 17-23. [Stupak V.S., Sokolovskaya T.A., Postoev V.A. Morbidity of parturient women and puerperas in federal districts and subjects of the Russian Federation. Preventive Medicine. 2021; 24(9): 17-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/1017116/profmed20212409117.
6. *Соколовская Т.А., Ступак В.С.* Заболеваемость беременных женщин в Российской Федерации: тенденции и прогнозы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22(5): 7-14. [Sokolovskaya T.A., Stupak V.S. Morbidity of pregnant women in the Russian Federation: trends and prognosis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2022; 22(5): 7 14. (in Russian.) [Sokolovskaya T.A., Stupak V.S. The incidence of pregnant women in the Russian Federation: trends and forecasts. Russian Bulletin of an Obstetrician-Gynecologist. 2022; 22(5): 7-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2022220517.
7. *Соколовская Т.А., Армашевская О.В., Чучалина Л.Ю.* Проблема репродуктивного здоровья с позиции перинатологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 4: 55-8. [Sokolovskaya, T.A., Armashevskaya O.V., Chuchalina L.Yu. The problem of reproductive health from the position of

perinatology. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; (4): 55-8. (in Russian)].

8. *Чучалина Л.Ю.* Ретроспективный анализ репродуктивного поведения женского населения как основа построения модели мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья. Вестник академической науки. 2016; 4: 131-9. [Chuchalina L.Yu. Retrospective analysis of the reproductive behavior of the female population as the basis for building a model of measures aimed at preserving reproductive health. Bulletin of Academic Science. 2016; (4): 131-9. (in Russian)].
9. *Ворыханов А.В.* Мероприятия по оказанию медицинской помощи женщинам с патологией беременности, родов и послеродового периода в условиях отделения анестезиологии и реаниматологии многопрофильного стационара. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3. [Vorykhanov A.V. Measures to provide medical care to women with pathology of pregnancy, childbirth and the postpartum period in the department of anesthesiology and resuscitation of a multidisciplinary hospital. Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2016; 3. (in Russian)]. Available at: http://www.Science-educftion.ru/article/view?id=24747
10. *Плотоненко З.А., Сенькевич О.А., Владимирова Н.Ю., Ступак В.С., Люцко В.В., Лемешенко О.В.* Управляемые факторы улучшения качества оказания медицинской помощи глубоконедоношенным новорожденным. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022; 30(1): 102-6. [Plotonenko Z.A., Senkevich O.A., Vladimirova N.Yu., Stupak V.S., Lyutsko V.V., Lemeshenko O.V. Controlled factors for improving the quality of medical care for very premature newborns. Problems of Social Hygiene, Public Health and the History of Medicine. 2022; 30(1): 102-6. (in Russian)].
11. *Мысовская Ю.С., Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Кулыгин А.В., Зеулина Е.Е.* Оценка качества оказания медицинской помощи женщинам с мертворождением по данным анкетирования пациенток. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2022; 9(1): 57-66. [Mysovskaya Yu.S., Marshalov D.V., Shifman E.M., Kuligin A.V., Zeulina E.E. Evaluation of the quality of medical care for women with stillbirth according to the questionnaire of patients. V.F. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology. 2022; 9(1): 57-66. (in Russian)].
12. *Давыдов А.И., Грибова М.Р., Дорфман М.Ф., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Машина М.А.* Аномальные маточные кровотечения. Анализ результатов ультрасонографии по системе IETA. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(2): 69-76. [Davydov A.I., Gribova M.R., Dorfman M.F., Chilova R.A., Lebedev V.A., Mashina M.A. Abnormal uterine bleeding. Analysis of the results of ultrasonography according to the IETA system. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2022; 21(2): 69-76. (in Russian)].
13. *Ворыханов А.В.* Ресурсное обеспечение и деятельность отделения экстракорпоральных методов лечения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2015; 3. [Vorykhanov A.V. Resource support and activities of the department of extracorporeal methods of treatment. Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2015; 3. (in Russian)]. Available at: http://healthproblem.ru/magazines?text=70
14. *Ступак В.С., Владимирова Н.Ю., Подворная Е.В., Олексенко О.В.* Актуальные проблемы обеспечения кадрами акушерско-гинекологической и неонатологической служб Хабаровского края. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015; 1: 4-8. [Stupak V.S., Vladimirova N.Yu., Podvornaya E.V., Oleksenko O.V. Actual problems of staffing the obstetric-gynecological and neonatological services of the Khabarovsk Territory. Healthcare of the Far East. 2015; (1): 4-8. (in Russian)].
15. *Ронеисон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В., Ситкин С.И.* Новые возможности применения концентрата протромбинового комплекса при послеродовом кровотечении: многоцентровое ретроспективное исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(3): 72-7. [Ronenson A.M., Shifman E.M., Kulikov A.V., Sitkin S.I. New possibilities for the use of prothrombin complex concentrate in postpartum hemorrhage: a multicenter retrospective study. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020; 19(3): 72-7. (in Russian)].
16. *Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Новрузова Н.Х.К.* Субмукозная миома матки и гиперплазия эндометрия: принципы лечения в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(4): 136-42. [Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Novruzova N.Kh.K. Submucosal uterine fibroids and endometrial hyperplasia: principles of treatment in the reproductive period. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020; 19(4): 136-42. (in Russian)].
17. *Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Пашков В.М.* Лейомиома матки в репродуктивном периоде. Стратегия лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(4): 143-50. [Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Pashkov V.M. Leiomyoma of the uterus in the reproductive period. treatment strategy. gynecology, obstetrics and perinatology. 2020; 19(4): 143-50. (in Russian)].
18. *Ищенко А.И., Иванова В.В., Ищенко А.А., Хохлова И.Д., Джибладзе Т.А. Александров Л.С., Горбенко О.Ю., Давыдов А.И., Чушков Ю.В., Граццано К., Малюта Е.Г.* Новый способ органосберегающей хирургической коррекции элонгации шейки матки с использованием сетчатых титановых имплантатов – «московская» операция. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(4): 84-92. [Ishchenko A.I., Ivanova V.V., Ishchenko A.A., Khokhlova I.D., Dzhibladze T.A. Aleksandrov L.S., Gorbenko O.Yu., Davydov A.I., Chushkov Yu.V., Graziano K., Malyuta E.G. A new method of organ-sparing surgical correction of cervical elongation using titanium mesh implants is a "Moscow" operation. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(4): 84-92. (in Russian)].
19. *Комличенко Э.В., Ткачук А.Г., Адамян Л.В., Комличенко Э.Э., Первушина Т.М., Кохреидзе Н.А., Стасюкевич В.А., Зубарева Т.М., Сосин С.А., Мосоян М.С., Говоров И.Е., Алиева К.Х.* Робот-ассоциированные хирургические вмешательства в репродуктивной гинекологии. Собственный опыт. Проблемы репродукции. 2022; 28(1): 95-101. [Kokhreidze N.A., Stasyukevich V.A., Zubareva T.M., Sosin S.A., Mosoyan M.S., Govorov I.E., Alieva K.Kh.. Robot-associated surgical interventions in reproductive gynecology. Own experience. Reproduction Problems. 2022; 28(1): 95-101. (in Russian)].
20. *Адамян Л.В.* Использование искусственного интеллекта в репродуктивной медицине. Проблемы репродукции. 2021; 27(3): 6-13. [Adamyan L.V. The use of artificial intelligence in reproductive medicine. Reproduction Problems. 2021; 27(3): 6-13. (in Russian)].
21. *Дмитриева И.Е., Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г., Деиентьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А.* Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки. Репродуктивное здоровье и ВРТ. Медицинский совет. 2021; 3: 28-32. [Dmitrieva I.E., Martirosyan Ya.O., Dzhanashvili L.G., Deient'eva V.O., Adamyan L.V., Nazarenko T.A. Tactics of preservation of reproductive material in cervical cancer. Reproductive Health and ART. Medical Council. 2021; (3): 28-32. (in Russian)].
22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2021 г. № 284 «Об утверждении методик расчета отдельных основных показателей национального проекта "Здравоохранение" и дополнительных показателей федерального проекта "Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами", входящего в национальный проект "Здравоохранение" [Ministry of Health of the Russian Federation. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 284 of April 1, 2021 "On Approval of Methods for calculating certain basic indicators of the national project "Healthcare" and additional indicators of the federal project "Provision of medical organizations of the healthcare system with qualified personnel" included in the national project "Healthcare" (in Russian)].

Поступила 16.03.2023
Принята в печать 06.09.2023
Received 16.03.2023
Accepted 06.09.2023

Сведения об авторах:
Ступак Максим Валерьевич, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии, Перинатальный центр им. профессора Г.С. Постола Министерства здравоохранения Хабаровского края, +7(909)856-61-62, max.fox27@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8311-6516, 680000, Россия, Хабаровск. ул. Истомина, д. 85.
Иванова Маиса Афанасьевна, д.м.н., профессор, главный н.с. отдела общественного здоровья и демографии, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)618-16-14 (доб. 504), maisa@mednet.ru, https://orcid.org/0000-0002-7714-7970, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Люцко Василий Васильевич, д.м.н., доцент, главный н.с.отдела научных основ организации здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)618-16-14 (доб. 334), liutsko@mednet.ru, https://orcid.org/0000-0003-2114-8613, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Автор, ответственный за переписку: Маиса Афанасьевна Иванова, maisa@mednet.ru

Authors' information
Maxim V. Stupak, obstetrician-gynecologist at the Department of Gynecology, Perinatal Center named after Professor G.S. Postol, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, +7(909)856-61-62, max.fox27@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8311-6516, 680000, Russia, Khabarovsk, Istomina str., 85.
Maisa A. Ivanova, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher at the Department of Public Health and Demography, Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)618-16-14 (ex. 504), maisa@mednet.ru, https://orcid.org/0000-0002-7714-7970, 127254, Russia, Moscow, Dobrolyubova str., 11.
Vasily V. Liutsko, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Chief Researcher at the Department of Scientific Fundamentals of Health Care Organization, Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)618-16-14 (ex. 334), liutsko@mednet.ru, https://orcid.org/0000-0003-2114-8613, 127254, Russia, Moscow, Dobrolyubova str., 11.
Corresponding author: Maisa A. Ivanova, maisa@mednet.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2023

О.Е. БРЫЗГАЛОВА[1], О.В. АРМАШЕВСКАЯ[2], А.В. ПОГОНИН[1]

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ СОВРЕМЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА

[1]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: *Представить медико-социальный портрет медицинского работника учреждения, оказывающего медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» в амбулаторных условиях.*
Материалы и методы: *Для исследования был разработан инструментарий, включающий несколько блоков закрытых и открытых вопросов, охвативших широкий спектр жизнедеятельности медицинского работника. Проведен социологический опрос 250 медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях по профилю «акушерство и гинекология» в девяти женских консультациях, которые являются структурными подразделениями ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». Анализ полученных данных с расчетом экстенсивных показателей проведен с помощью прикладной программы MS Excel 2016.*
Результаты: *Современный медицинский работник, оказывающий медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» в амбулаторных условиях, представлен женщинами трудоспособного возраста, проживающими в отдельной квартире, состоящими в зарегистрированном браке и воспитывающими детей, со средним уровнем дохода, ведущими здоровый образ жизни, выбравшими медицину по призванию; они пациентоориентированы, удовлетворены своей профессиональной деятельностью и испытывают потребность в повышении уровня знаний по юридическим вопросам.*
Заключение: *Несмотря на имеющиеся сложности при внедрении актуальных моделей организации системы здравоохранения, и в частности в сфере охраны здоровья матери и ребенка, современный медицинский работник аккумулирует достижения и возможности своего времени. Улучшение его положения в современном социуме, увеличение престижности профессии через популяризацию в средствах массовой информации и формирование позитивного отношения к нему в обществе служат важными стимулами его трудовой мотивации.*

Ключевые слова: *медико-социальный портрет, медицинский работник, удовлетворенность профессиональной деятельностью, врач, медицинская помощь по профилю «акушерство и гинекология», амбулаторные условия.*

Вклад авторов: Брызгалова О.Е., Армашевская О.В., Погонин А.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 данной работы не проводилось.
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., Погонин А.В. Медико-социальный портрет современного медицинского работника. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 147-153
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.286

©A group of authors, 2023

O.E. BRYZGALOVA[1], O.V. ARMASHEVSKAYA[2], A.V. POGONIN[1]

MEDICO-SOCIAL PROFILE OF CONTEMPORARY MEDICAL WORKERS

[1]S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow City Health Department, Moscow, Russia
[2]Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To present a comprehensive medical and social profile of health care professionals working in the field of obstetrics and gynecology in outpatient settings.*
Materials and methods: *To conduct this study, we developed a comprehensive toolkit comprising both closed- and open-ended questions, addressing various aspects of the daily lives of medical practitioners. A sociological survey was administered to 250 medical professionals specializing in obstetrics and gynecology, delivering outpatient*

care across nine antenatal clinics affiliated with the S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital. Data analysis, including calculation of extensive indicators, was performed using MS Excel 2016.

Results: *Contemporary medical professionals providing outpatient obstetrics and gynecology care were primarily women of working age, residing in separate accommodations, married with children, earning an average income, leading healthy lifestyles, and driven by a genuine vocation for medicine. They demonstrated a patient-centered approach, expressed satisfaction with their professional roles, and recognized the importance of continually enhancing their legal knowledge.*

Conclusion: *Despite the challenges inherent in the current healthcare system models, particularly within maternal and child health, contemporary medical practitioners harness the advancements and opportunities of their era. Elevating their status within modern society, enhancing the prestige of their profession through media exposure, and cultivating positive public perception are vital incentives for bolstering their professional motivation.*

Keywords: *medical and social profile, healthcare professionals, professional satisfaction, physicians, obstetrics and gynecology, outpatient care.*

Authors' contributions: Bryzgalova O.E., Armashevskaya O.V., Pogonin A.V. – conception and design of the study; Bryzgalova O.E. – data collection and analysis, drafting of the manuscript; Armashevskaya O.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bryzgalova O.E., Armashevskaya O.V., Pogonin A.V. Medico-social profile of contemporary medical workers. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 147-153 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.286

Здравоохранение является одной из важнейших систем в структуре современного мира; его функционирование определяет демографические показатели, состояние человеческого капитала, качество жизни населения в целом. Поэтому эффективное развитие системы охраны здоровья и его главной составляющей – кадрового потенциала является приоритетной задачей в социально-экономической политике Российской Федерации [1].

Структурные преобразования института медицины в стране, глобализация информационных технологий и средств массовой информации подвергли существенной трансформации социальный статус медицинских работников в российском обществе, который детерминируют такие критерии, как уровень оплаты труда, престижность профессии, возможности самореализации; при этом незыблемыми остаются требования к базовым качествам медицинского работника: сострадание, бескорыстие, профессионализм, высокая профессиональная и общая культура [2, 3].

Растущее влияние пациента как потребителя медицинских услуг, получившего доступ к информации о своем здоровье с помощью интернета, вызывает необходимость адаптации моделей оказания медицинской помощи, повышения ее качества и доступности. Пациенты ожидают все более удобного, комплексного, прозрачного и персонализированного медицинского обслуживания [4].

Жизнедеятельность современного общества располагает к развитию различных психологических расстройств; в связи с этим пациент, обращающийся за медицинской помощью, требует большего профессионализма, быстроты реакции и ответственности от медицинского работника. Современные реалии ежедневной работы врача, заключающиеся в постоянно модернизирующейся нормативной базе, информатизации рабочего процесса, необходимости принятия нестандартных решений, проявления профессиональной и личностной инициативы, готовности взять на себя ответственность, непрерывного профессионального развития и совершенствования, приводят к ежедневно повторяющимся стрессовым ситуациям, истощению нервной системы, что снижает уровень эмпатии и внимания по отношению к пациенту [5, 6]. Формирование недоверия к системе охраны здоровья влечет за собой, с одной стороны, рост ожиданий и запросов населения к качеству предлагаемых медицинских услуг, с другой – нежелание обращаться в медицинские учреждения без крайней необходимости [7].

Таким образом, в условиях постоянного стресса врач «дозирует» сочувствие и сострадание к пациенту; поэтому современный медицинский работник должен обладать не только устойчивой к стрессам психикой и профессиональными знаниями, но и иметь коммуникативные навыки для выстраивания благоприятных отношений при взаимодействии с пациентами и коллегами [8].

Кроме того, медицинский работник в современной России стал объектом правового и социального контроля, что делает его практически не защищенным со стороны государства [9, 10].

В большей степени права человека на жизнь, здоровье, оказание квалифицированной медицинской помощи охраняются именно врачами и иными медицинскими работниками, так как права пациентов и права медицинских работников тесно связаны между собой. И только защищенный в правовом и социальном отношении медицинский персонал способен эффективно защищать права пациентов. Фактически же права медицинского работника и права пациента отнюдь не равнозначны: по оценкам различных исследователей, жалобы на медицинскую организацию и его персонал в России рассматривают от 7 до 15 организаций; в то время как пациент отвечает за соблюдение врачебных рекомендаций, от которых в

основном и зависят эффективность и безопасность проведенного лечения, только перед собой [11].

Эмоциональное выгорание медицинских работников – еще одна из проблем, возникающая как итог закономерного воздействия различных личных факторов, так и профессиональной среды: чрезмерные нагрузки, ненормированный рабочий день, возможность ошибок, необходимость значительных усилий для повышения квалификации – все это и создает условия для развития синдрома эмоционального выгорания [12, 13].

Вместе с тем от результата работы врача зависит не только жизнь конкретных людей, но и стабильность общества в целом [12, 14]. Это позволяет говорить о том, что представители данной профессиональной группы являют собой особую ценность для общества.

Этика и деонтология имеют важнейшее значение в акушерско-гинекологической практике, обусловленное прежде всего тем, что медицинские работники соприкасаются с деликатными проблемами жизни людей и вынуждены вносить в них те или иные коррективы; учитывая лабильную нервную систему беременной женщины, любой внешний негативный раздражитель способен увеличить уровень тревоги и стресса будущей матери, а от медицинского персонала женской консультации требуется совершенствовать свой профессиональный уровень не только в освоении новых знаний, но и в исключительной пациентоориентированности [15, 16].

Мотивация труда медицинского работника, удовлетворенность профессиональной деятельностью являются определяющими в вопросах качества оказываемых медицинских услуг и обеспечении стабильного функционирования системы здравоохранения; поэтому так важно определить портрет медицинского работника, оказывающего акушерско-гинекологическую помощь в мегаполисе [17].

Цель работы: представить медико-социальный портрет медицинского работника, оказывающего медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В одномоментное сплошное исследование включены 250 медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» в амбулаторных условиях, а именно в девяти женских консультациях, которые являются структурными подразделениями ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». Среди опрошенных медицинских работников 69,0% – врачи и 31,0% – специалисты со средним медицинским образованием; все они – женщины, за исключением одного мужчины.

Для исследования был разработан инструментарий, включающий несколько блоков закрытых и открытых вопросов, которые охватили широкий спектр жизнедеятельности медицинского работника учреждения, а также его рабочие процессы и профессиональные интересы. Анализ полученных данных с расчетом экстенсивных показателей проведен с помощью прикладной программы MS Excel 2016.

Результаты

Все медицинские работники были стратифицированы с учетом возрастных групп: 18–30 лет, 31–45 лет, 46–55 лет и старше (рис. 1).

Самой многочисленной возрастной группой – 33,6% – были медицинские работники с достаточным профессиональным опытом от 31 до 45 лет, стаж работы которых составлял 10–20 лет у 24,0% специалистов и 20–30 лет – у 22,8%.

В мегаполисе проживали 66,0% медицинских работников, в городе – 30,8%, в поселке городского типа – 2,0% опрошенных и в сельском поселении – 3,2%. В собственном доме проживали 4,0% медицинских работников, 83,6% – в отдельной и 1,6% – в коммунальной квартире, а 10,8% – снимают жилье.

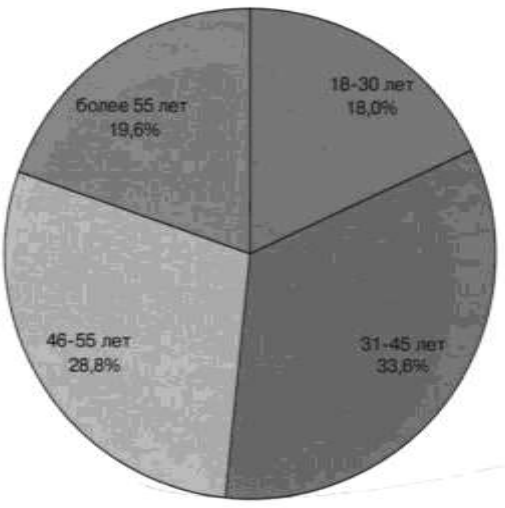
Большая часть медицинских работников состояла в отношениях: у 60,8% оформлен официальный брак, у 7,6% – гражданский брак. Не замужем – 31,6%. Детей имели 74,0 % медицинских работников, из них 8,4% – многодетные, у 29,6% – один ребенок.

В семьях 24,4% медицинских работников отмечался достаточно высокий уровень дохода (более 50 тыс. руб. на человека).

Регулярной физической активности привержены 60,0% опрошенных; активность у большинства из них заключается в пеших прогулках, утренней гимнастике, скандинавской ходьбе, посещении занятий фитнесом, в занятиях плаванием, а 23,2% отметили несколько видов физической активности. Под руководством тренера занимались только 3,75%, а 4,0% участвовали в спортивных массовых мероприятиях – эстафетах, марафонах, заплывах, велопробегах. Для контроля физической активности использовали гаджеты 37,2% медицинских работников. Для ведения здорового образа жизни 60,8% медицинских работников необходимо свободное время, а 30,8% – мотивация.

Вредным привычкам привержены 10,4% специалистов. Не употребляли алкоголь 43,4% медицинских работников, 46,0% – по праздникам. Употребляют алкоголь один раз в месяц, один раз в две недели

Рис. 1. Возрастной состав медицинских работников



и каждую неделю по 2,8%, каждые три дня – 0,4% медицинских работников. Большинство – 92,0% – медицинских работников не курят.

Среди опрошенных 40,4% имели определенные виды зависимости: так, 29,6% злоупотребляли переедением, 2,8% – употребляли энергетические напитки, а 3,2% – отмечали другие виды без конкретного уточнения.

Медицинские работники (52,0%) утверждали, что не имеют хронических заболеваний; при этом 8,8% имели сочетанную хроническую патологию. Лидирующие позиции занимали заболевания органов зрения –16,4%, сердечно-сосудистой – 15,2% и пищеварительной систем – 13,25%.

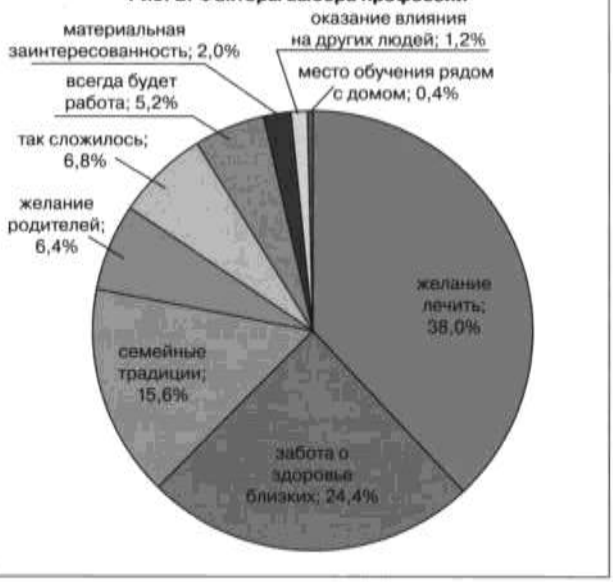
Медицинские работники отмечали разнообразный досуг, большинство имели несколько видов увлечений. В свободное время читали – 58,4%, смотрели телевизионные программы – 29,6%, посещали театры – 31,2%, музеи – 19,2%, танцевальные кружки – 4,8%, занимались рукоделием – 19,2%, участвовали в походах – 5,6% и 1,6% играли на музыкальных инструментах.

Основным фактором при выборе профессии являлось желание лечить у 38,0% медицинских работников. На получение профессии с целью заботы о своем здоровье и здоровье близких указали 24,4% опрошенных. Выбор профессии был обусловлен семейными традициями у 15,6% сотрудников и у 6,4% – выбор являлся желанием родителей. Меньшее число медицинских работников отмечали следующие причины при выборе медицинской профессиональной деятельности: «так сложилось» – 6,8%, «всегда будет работа» – 5,2%, материальная заинтересованность – 2,0%, оказание влияния на других людей – 1,2%, место обучения находилось рядом с домом и другое – по 0,4% (рис. 2).

Согласно данным нашего исследования, в большинстве – 72,4% случаев медицинские работники удовлетворены профессией.

Нормированный рабочий день и график работы 5/2 имели 96,0% опрошенных, остальные отметили

Рис. 2. Факторы выбора профессии



ненормированный рабочий день, связанный с административной нагрузкой. Все респонденты имели ежегодный оплачиваемый отпуск.

Иногда задумывались о смене работы по 4,8% опрошенных со стажем работы 10–20 лет и 20–30 лет. Сотрудники со стажем работы от 20 и более 30 лет хотят сменить род деятельности в 0,4% случаев, а у сотрудников со стажем работы 3–5 лет и 10–20 лет такое желание отсутствовало.

Больше всех были не удовлетворены своей деятельностью сотрудники в возрасте 46–55 лет – 4,4% и 3,2% – при стаже работы 20–30 лет.

Отличное психофизическое состояние после рабочего дня отмечают только 8,0%, хорошее – 36,4%, удовлетворительное – 42,4%, неудовлетворительное – 9,2% и 4,0% – критическое.

Отсутствие конфликтов с пациентами отмечали 42% опрошенных, иногда – 24,8% и редко – 33,2%, что говорит о стремлении к пациентоориентированности медицинских работников, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь.

Юридическая помощь ежедневно требовалась 42,0% опрошенных медицинских работников, один раз в неделю – 30,4% и 27,6% она не нужна.

Обсуждение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что большинство (78,0%) опрошенных медицинских работников осознанно выбрали своей профессией медицинскую деятельность и удовлетворены рабочим процессом, что подтверждается авторами других работ [18–20].

Профессиональная компетентность сотрудников медицинской организации – главный фактор взаимодействия в рабочем коллективе, а возможность ее постоянного развития в «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ» способствовала формированию команды специалистов для оказания качественной медицинской помощи в медицинской организации и отсутствию желания сменить работу или род деятельности [21–23].

Состояние здоровья медицинских работников является важнейшей составляющей для эффективной трудовой деятельности и предотвращения конфликтов с пациентами [24–27].

Физическая активность медицинских работников и вовлеченность в общественные и культурные мероприятия способствует сохранению здоровья и активному долголетию, а также служит наглядным примером при проведении профилактической работы с населением [28, 29].

Внедрение рыночных отношений в здравоохранение породило конкуренцию между лечебными учреждениями, заставив их искать дополнительные способы привлечения пациентов, что привело к существенному расширению спектра медицинских услуг населению и, соответственно, новым требованиям не только к медицинскому работнику, но и, в большей степени, непосредственно к руководству медицинской организации для создания оптимальных условий при оказании доступной и качественной медицинской помощи населению [30–32].

В нашем исследовании было важно определить типичные характеристики современного медицинского работника для разработки оптимальных кадровых стратегий в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» в амбулаторных условиях, с целью совершенствования профессиональных компетенций специалистов с высшим и средним медицинским образованием.

Заключение

Таким образом, современный медицинский работник, оказывающий медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» в амбулаторных условиях, – это замужняя женщина активного трудоспособного возраста, проживающая в отдельной квартире, воспитывающая детей, со средним уровнем дохода, приверженная здоровому образу жизни, выбравшая медицину осознанно, чаще по призванию, она пациентоориентирована, удовлетворена своей профессиональной деятельностью и испытывающая потребность в повышении юридической грамотности.

Несмотря на имеющиеся сложности при внедрении актуальных моделей организации в системе здравоохранения, и в частности в сфере охраны здоровья матери и ребенка, современный медицинский работник аккумулирует достижения, возможности своего времени, а создание оптимальных условий для рабочего процесса со стороны руководства медицинской организации и улучшение его положения в современном социуме, увеличение престижности профессии через популяризацию в средствах массовой информации и в обществе будут важными стимулами трудовой мотивации.

Литература/References

1. *Ахмедуев А.Ш.* Проблемы развития и императивы реформирования здравоохранения в России и регионах. Региональная экономика: теория и практика. 2018; 16(5): 884-901. [Ahmeduev A.Sh. Problems of development and imperatives of reforming the health care in Russia and its regions. Ekonomic Analysis: Theory and Practice. 2018; 16(5): 884-901. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24891/re.16.5.884.
2. *Лядова А.В., Панич Н.А.* Социальный статус врача в современном Российском обществе. Общество: социология, психология, педагогика. 2017; 4: 21-3. [Lyadova A.V., Panich N.A. The social status of the physician in modern Russian society. Society: Sociology, Psychology, Pedagogy. 2017; (4): 21-3. (in Russian)]. https://dxdoi.org/10.24158/spp/2017.4.4.
3. *Решетников А.В.* Социология медицины. М.; 2014. 864 с. [Reshetnikov A.V. The Sociology of Medicine. Moscow; 2014. 864p. (in Russian)].
4. *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. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(6): 7-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2020200617.
5. Временные рекомендации по совладанию со стрессом в условиях пандемии COVID-19 для медицинских работников. Санкт-Петербург; 2020; 12с. [Temporary guidelines for coping with stress in the context of the COVID-19 pandemic for medical workers. St. Petersburg; 2020. 12p. (in Russian)].
6. *Сухих Г.Т., Давыдов Д.Г., Логинов В.В., Баев О.Р., Приходько А.М., Шешко Е.Л., Чмыхова Е.В.* Состояние и перспективы внедрения технологий искусственного интеллекта в акушерско-гинекологическую практику. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 5-12. [Sukhikh G.T., Davydov D.G., Loginov V.V., Baev O.R., Prikhodko A.M., Sheshko E.L., Chmykhova E.V. The state of and prospects for the introduction of artificial intelligence technologies in obstetric and gynecological practice. Obstetrics and Gynecology. 2021; (2): 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.5-12.
7. *Тумусов Ф.С., Косенков Д.А.* Современные тенденции в системе здравоохранения Российской Федерации. М.: Издание Государственной Думы; 2019. 80с. [Tumusov F.S., Kosenkov D.A. Current trends in the health care system of the Russian Federation. Moscow: Publication of the State Duma; 2019. 80p. (in Russian)].
8. *Осипова Н.Г., Семина Т.В.* Личность врача в современном социуме: идеальный тип и профессиональные деформации. Вестник Московского Университета. Социология и политология. 2017; 3: 4-29. [Osipova N.G., Semina T.V. The doctor's personality in modern society: the ideal type and professional deformation. Bulletin of Moscow University. Sociology and Political Science. 2017; (3): 4-29. (in Russian)].
9. *Санина Н.П., Чупрова А.Ю.* К вопросу о правовом статусе медицинского работника. Вестник уральского юридического института МВД России. 2021; 2: 64-70. [Sanina N.P., Chuprova A.Yu. On the question of the legal status of a medical worker. Bulletin of the Ural Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia. 2021; (2): 64-70. (in Russian)].
10. *Горбачев В.И., Козлов А.И., Нетесин Е.С., Ершова Ю.В., Горбачева С.М.* Обзор уголовных дел против врачей-акушеров-гинекологов за последние пять лет по статье 109 УК РФ (причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей). Акушерство и гинекология. 2021; 1: 5-11. [Gorbachev V.I., Kozlov A.I., Netesin E.S., Ershova Yu.V., Gorbacheva S.M. Review of criminal cases against obstetricians and gynecologists during the last five years under Article 109 of the Criminal Code of the Russian Federation (causing death by negligence due to improper performance by a person of his/her professional duties). Obstetrics and Gynecology. 2021; (1): 5-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.5-11.
11. *Матейкович Е.А., Шевлюкова Т.П., Кукарская Е.Ю., Галиева Г.Д.* Медицинские ошибки при оказании акушерско-гинекологической помощи. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5: 196. [Mateykovich E.A., Shevlyukova T.P., Kukarskaya E.Y., Galieva G.D. Medical errors with assurance of obstetric-gynecological assistance. Modern Problems of Science and Education. 2018; (5): 196. (in Russian)].
12. *Осипова Н.Г., Семина Т.В.* Профессиональное выгорание врача как результат воздействия факторов макросферы и микросферы. Теория и практика общественного развития. 2017; 7: 9-14. [Osipova N.G., Semina T.V. Professional burnout of a physician as a result of the impact of the macrosphere and microsphere factors. Theory and Practice of Social Development. 2017; (7): 9-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24158/tipor .2017.7.1.
13. *Сокол А.Ф., Шурупова Р.В.* Синдром информационной усталости: пути и методы его предупреждения. Акмеология. 2017; 1: 116-8. [Sokol A.F. Shurupova R.V. Information fatigue syndrome: ways and methods of its prevention. Akmeology. 2017; (1): 116-8. (in Russian)].
14. *Зимницкая О.В., Харьков Е.И., Балашова Н.А., Иванов А.Г., Цибульская Н.Ю., Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Шимохина Н.Ю., Урста А.А.* Формирование личности врача в условиях современной России. В кн.: Педагогика и медицина в служении человеку. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. Красноярск; 2017: 132-40. [Zimnickaya O.V., Har'kov E.I., Balashova N.A., Ivanov A.G., Cibul'skaya N.Yu., Kozlov E.V. Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Derevyannykh E.V., Shimokhina N.Yu., Ursta A.A. The formation of the personality of a doctor in the conditions of modern Russia. Pedagogy and medicine in human service. Materials of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference. Krasnoyarsk; 2017: 132-40. (in Russian)].
15. *Матейкович Е.А.* Споры о качестве оказания акушерско-гинекологической помощи и защита интересов медицинских работников. Здравоохранение Российской Федерации. 2018; 62(2): 88-94. [Mateykovich E.A.

The discussion about quality of obstetric-gynecologic care support and protection of interests of medical workers. Health Care of the Russian Federation. 2018; 62(2): 88-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-2-88-94.

16. *Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Белиев А.А., Блинов Д.В., Гончаренко О.В., Джобава Э.М.* и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. РМЖ «Медицинское обозрение». 2019; 3(3): 26-32. [Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A., Blinov D.V., Goncharenko O.V., Dzhobava E.M. et al. Maternal stress and child health in the short and long term. Russian Medical Journal «"Medical Review». 2019; 3(3): 26-32. (in Russian)].
17. *Сергеева Н.М.* Мотивация медицинских кадров как фактор развития учреждений здравоохранения. Иннов: электронный научный журнал. 2017; 3(32). [Sergeeva N.M. Motivation of medical staff as a factor in the development of health facilities. Innov: Electronic Scientific Journal. 2017; 3(32). (in Russian)]. Available at: http://www.innov.ru/science/economy/motivatsiya-meditsinskikh-kadrov-ka/
18. *Хуснутдинова Г.А., Хайруллина Ю.Р.* Мобилизационная медицина: социальный портрет медицинского работника в современных условиях. Электронный экономический вестник Татарстана. 2020; 1: 71-9. [Khusnutdinova G.A., Khayrullina Yu.R. Mobilization medicine: a social portrait of a medical professional in modern conditions. Electronic Economic Bulletin of Tatarstan. 2020; (1): 71-9. (in Russian)].
19. *Имельгузина Г.Ф., Назифуллин В.Л.* Социально-гигиеническая характеристика и мотивация трудовой деятельности сестринского персонала гериатрического стационара. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8(5): 12-5. [Imelguzina G.F., Nazifullin V.L. Socio-hygienic characteristics and motivating factors for labour activities of the nursing personnel of geriatric in-patient department. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2013; 8(5): 12-5. (in Russian)].
20. *Макуха О.В.* Особенности удовлетворенности трудом и ценностных ориентаций у медицинских работников. Вопросы устойчивого развития общества. 2022; 7: 319-26. [Makuha O.V. Features of job satisfaction and value orientations in healthcare professionals. Issues of Sustainable Development of Society. 2022; (7): 319-26. (in Russian)].
21. *Клетнова М.И., Чурилов А.В., Свиридова В.В., Джеломанова С.А., Носкова О.В.* Формирование профессиональной компетентности студентов в ходе обучения на кафедре акушерства и гинекологии. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021; 25(1): 119-21. [Kletsova M.I., Churilov A.V., Sviridova V.V., Gelomanova S.A., Noskova O.V. The course of training at the department of obstetrics and gynecology. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2021; 25(1): 119-21. (in Russian)].
22. *Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В., Хлестова Г.В., Марчук Н.П.* Первичная специализированная аккредитация по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Неонатология»: направления совершенствования. Медицинский оппонент. 2021; 3: 10-3. [Khamatkhanova E.M., Chuchalina L.Yu., Titkov K.V., Khlestova G.V., Marchuk N.P. Primary specialty accreditation in obstetrics, gynecology and neonatology: areas for improvement. Medical Opponent. 2021; (3): 10-3. (in Russian)].
23. *Ласачко С.А., Железная А.А., Морозова Н.А., Яковлева Э.Б., Демина Т.Н., Холодняк Т.И.* Актуальные вопросы реализации компетентностного подхода в последипломном обучении по специальности «Акушерство и гинекология» в современных условиях. Медико-социальные проблемы семьи. 2020; 25(4): 87-92. [Lasachko S.A., Zeleznya A.A., Morozova N.A., Yakovleva E.B., Demyna T.N., Cholodnyak T.I. Current issues of implementation of a competence approach in postgraduate training on the specialty «obstetrics and gynecology» in modern conditions. Medical and Social Problems of the Family. 2020; 25(4): 87-92. (in Russian)].
24. *Касимовская Н.А., Ивлева С.А.* Медико-социальная характеристика среднего медицинского персонала системы здравоохранения города Москвы. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65(6): 3. [Kasimovskaya N.A., Ivleva S.A. Medical and social characteristics of the Moscow Health System Nursing Staff. Social Aspects of Population Health. 2019; 65(6): 3. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-3.
25. *Воронко Е.В., Кузмицкая Ю.Л., Бойко С.Л., Сурмач М.Ю.* Психологический образ медицинского работника как компонент социального уровня имиджа в здравоохранении. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020; 11(3): 457-64. [Voronko E.V., Kuzmitskaya Yu.L., Boiko S.L., Surmach M.Yu. Psychological image of a medical professional as a component of social level of image in healthcare. Sychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology. 2020; 11(3): 457-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.34883/PI.2020.11.3.003.
26. *Абдурахмонова Е., Зокирова З.* Социально-психологические аспекты взаимодействия медицинского работника с пациентов. Мировая наука. 2019; 26(5): 111-3. [Abdurahmonova E., Zokirova Z. Socio-psychological aspects of interaction between health professional with patients. World Science. 2019; 26(5): 111-3. (in Russian)].
27. *Сокольчик В.Н., Климович А.И.* Социально-экзистенциальные и этико-коммуникативные предпосылки эмоционального выгорания в среде медицинских работников. Медицинская этика. 2022; 10(3): 39-43. [Sokolchik V.N., Klimovich A.I. Socioexistential, ethical and communication conditions for emotional burn-out among medical workers. Medical Ethics. 2022; 10(3): 39-43. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24075/medet.2022.052.
28. *Богдан И.В., Гурылина М.В., Чистякова Д.П.* Методы распространения здорового образа жизни медицинскими работниками: опыт медико-социологического анализа. Вестник НГУЭУ. 2018; 4: 188-98. [Bogdan I.V., Gurylina M.V., Chistyakova D.P. Methods of healthy lifestyle promotion by medical staff based on medical sociological analysis. Bulletin of NGUEU. 2018; (4): 188-98. (in Russian)].
29. *Серегин В.И., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Медведева О.В., Миров А.И.* Отношение к табакокурению медицинских работников акушерско-гинекологической службы. Социальные аспекты здоровья населения. 2016; 5: 4. [Seryogin V.I., Sakharova G.M., Antonov N.S., Medvedeva O.V., Mirov A.I. Attitude towards tobacco smoking among obstetric and gynecology care providers. Social Aspects of Population Health. 2016; (5): 4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2016-51-5-4.
30. *Белова Е.А.* Возможности повышения медико-социальной и экономической эффективности деятельности медицинской организации. Cognitio Rerum. 2022; 1: 99-102. [Belova E.A. Opportunities to improve the medical, social and economic efficiency of the medical organization. Cognitio Rerum. 2022; (1): 99-102. (in Russian)].
31. *Лаптиева Л.Н., Рублевская Е.И., Дивакова Т.С., Лобан Д.С.* Роль профессиональных и социально-личностных качеств в практической деятельности медицинских работников со средним специальным образованием. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2019; 18(1): 92-8. [Laptieva L.N., Rublevskaya E.I., Divakova T.S., Loban D.S. The role of professional and social-personal qualities in the practical activity of medical workers with specialized secondary education. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2019; 18(1): 92-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.22263/2312-4156.2019.1.92.
32. *Аксенова Е.И., Ананченкова П.И., Бонкало Т.И.* Организационная культура медицинских организаций как фактор карьерных ориентаций медицинских работников. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021; 29(6): 1525-30. [Aksenova E.I., Ananchenkova P.I., Bonkalo T.I. The organizational culture of medical organizations as a factor of carrier orientations of medical personnel. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2021; 29(6): 1525-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-6-1525-1530.

Поступила 19.07.2023
Принята в печать 17.08.2023
Received 19.07.2023
Accepted 17.08.2023

Сведения об авторах:
Брызгалова Ольга Евгеньевна, 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.
Погонин Алексей Владимирович, главный врач, ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, +7(916)198-42-33, SPIN-код 3921-5905, 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21.
Автор, ответственный за переписку: Брызгалова Ольга Евгеньевна, bryzzi@mail.ru

Authors' information:
Olga E. Bryzgalova, Head of the Women's Consultation No. 12, S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department, +7(916)732-28-42, bryzzi@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8038-3694, 119435, Moscow, Russia, Malaya Pirogovskaya str., 15.
Olga V. Armashevskaya, PhD, Leading Researcher at the Department of Scientific Foundations of Health Organization, Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of Russia, +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.
Aleksey V. Pogonin, Chief Physician, S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, +7(916)198-42-33, SPIN-kod 3921-5905, 127206, Russia, Moscow, Vucheticha str., 21.
Corresponding author: Olga E. Bryzgalova, bryzzi@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА[1], Е.И. БОРОВКОВА[1], Т.Н. БЕЛОУСОВА[2], М.В. БУРДЕНКО[1], И.А. КУЛИКОВ[2], Е.А. ВДОВИЧЕНКО[2], Д.С. ДАВЫДОВА[1]

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МНОГОВОДИЕМ

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва, Россия
[2]ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», Московская область, Россия

Цель: *Оценка эффективности комбинированной терапии пациенток с вирус-индуцированным многоводием.*

Материалы и методы: *Проведено исследование 82 пациенток с многоводием, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Пациентки основной группы получали комбинированное лечение индометацином в сочетании с иммуномодулятором «Суперлимф»; в группе сравнения терапия проводилась системными антибиотиками.*

Результаты: *У пациенток основной группы средний размер максимального кармана на старте лечения составил 12,42 см, на 3-и сутки снизился до 10,5 см и нормализовался у 19,23%. На 10-й день от начала терапии нормализация объема околоплодных вод отмечена у 51,92%, легкое многоводие сохранялось у 44,23%, умеренное многоводие – у 3,85% пациенток. Через 2 недели от начала лечения полная нормализация объема околоплодных вод достигнута у 78,85%, легкое многоводие сохранялось у 15,38%, умеренное – у 5,77%. Через 3 недели диагноз многоводия был снят у 92,31% пациенток. В группе сравнения эффективность лечения составила 60%. Величина максимального кармана на момент начала лечения была 12,57 см, на 7-й день – 10,2 см; на 14-й день от окончания терапии легкое многоводие сохранялось у 23,33%, умеренное – у 16,67% пациенток.*

Заключение: *При многоводии возможно применение комбинированной терапии, включающей индометацин и иммуномодулятор «Суперлимф». Наши результаты показали уменьшение околоплодных вод по данным УЗИ и не ухудшили перинатальные исходы.*

Ключевые слова: *многоводие, индометацин, коронавирусная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, амниоредукция, иммуномодулятор «Суперлимф».*

Вклад авторов: Доброхотова Ю.Э. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа; Боровкова Е.И. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста; Белоусова Т.Н. – разработка дизайна исследования, предоставление данных для анализа; Бурденко М.В. – анализ полученных данных, написание текста; Куликов И.А., Вдовиченко Е.А. – сбор материала, анализ полученных данных; Давыдова Д.С. – сбор материала, анализ полученных данных, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Белоусова Т.Н., Бурденко М.В., Куликов И.А., Вдовиченко Е.А., Давыдова Д.С. Совершенствование тактики ведения пациенток с многоводием.
Акушерство и гинекология. 2023; 9: 154-162
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.171

©A group of authors, 2023

YU.E. DOBROKHOTOVA[1], E.I. BOROVKOVA[1], T.N. BELOUSOVA[2], M.V. BURDENKO[1], I.A. KULIKOV[2], E.A. VDOVICHENKO[2], D.S. DAVYDOVA[1]

IMPROVING MANAGEMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH POLYHYDRAMNIOS

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Vidnovsky Perinatal Center, Moscow region, Russia

Objective: *To evaluate the effectiveness of combination therapy in patients with virus-induced polyhydramnios.*

Materials and methods: *The study included 82 patients with polyhydramnios who had a new coronavirus infection COVID-19. The patients of the main group received combination treatment with indomethacin and immunomodulator Superlymph, the patients of the control group were treated with systemic antibiotics.*

Results: *The average size of the maximum pocket in the patients of the main group was 12.42 cm at the start of treatment, it decreased to 10.5 cm on the 3rd day and normalized in 19.23% of patients. Amniotic fluid volume was normalized on the 10th day from the start of therapy in 51.92% of patients, mild polyhydramnios persisted*

in 44.23% of women, moderate polyhydramnios was noted in 3.85% of patients. After two weeks from the start of treatment, amniotic fluid volume was completely normalized in 78.85%, mild polyhydramnios persisted in 15.38%, moderate polyhydramnios was observed in 5.77%. The diagnosis of polyhydramnios was eliminated in 92.31% of the patients after three weeks. The effectiveness of treatment was 60% in the control group. The size of the maximum pocket was 12.57 cm at the start of treatment, it was 10.2 cm on the 7th day; on the 14th day after the end of therapy, mild polyhydramnios persisted in 23.33% of patients and moderate polyhydramnios was noted in 16.67% of patients.

Conclusion: *It is possible to prescribe combination therapy with indomethacin and immunomodulator Superlymph for patients with polyhydramnios. The results of the study showed a decrease in amniotic fluid volume according to ultrasound data and they did not affect perinatal outcomes.*

Keywords: *polyhydramnios, indomethacin, coronavirus infection, intrauterine infection of the fetus, amnioreduction, immunomodulator Superlymph.*

Authors' contributions: Dobrokhotova Yu.E. – development of the study design, obtaining data for analysis; Borovkova E.I. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing of the text; Belousova T.N. – development of study design, provision of data for analysis; Burdenko M.V. – analysis of the data obtained, writing of the text; Kulikov I.A., Vdovichenko E.A. – collection of material, analysis of the data obtained; Davydova D.S. – collection of material, analysis of the data obtained, writing of the text.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients signed an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Belousova T.N., Burdenko M.V., Kulikov I.A., Vdovichenko E.A., Davydova D.S. Improving management strategy for patients with polyhydramnios. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 154-162 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.171

Многоводие – это патологическое состояние, сопровождающееся увеличением объема амниотической жидкости. Диагноз ставится на основании измерения высоты дна матки (при превышении размера на 3 недели от нормы) и данных ультразвукового исследования (УЗИ). Критерием диагностики является увеличение индекса амниотической жидкости (ИАЖ) ⩾24 см или глубины наибольшего кармана ⩾8 см. В зависимости от глубины кармана выделяют легкое (ИАЖ 25–29,9 см или величина максимального кармана 8,0–11,0 см), умеренное (ИАЖ 30–34,9 см или размер максимального кармана 12–15 см) и тяжелое (ИАЖ более 35 см или величина кармана более 16 см) многоводие [1].

Распространенность многоводия в общей акушерской популяции колеблется от 1 до 2% [1–5]. Частота встречаемости зависит от гестационного возраста на момент проведения УЗИ, выборки и различий в используемых критериях. Например, в исследовании 93 000 одноплодных беременностей многоводие было выявлено в 0,7% случаев, а по степени тяжести было легким, средним или тяжелым в 66, 22 и 12% соответственно [1].

Объем амниотической жидкости отражает баланс между ее образованием и абсорбцией, которая реализуется за счет транс- и внутримембранного транспорта (перенос через амнион в кровоток матери и плода), глотания и мочеиспускания плода [1–3]. В I триместре амниотическая жидкость представлена секретом амниотической оболочки, а после 16 недель – преимущественно мочой плода и полностью обновляется каждые 3 ч.

Среди причин многоводия выделяют материнские (сахарный диабет, инфекционные заболевания, изоиммунизация), плацентарные (хорионангиома), плодовые (фето-фетальный трансфузионный синдром, врожденные пороки развития, хромосомные аномалии, наследственные болезни) и идиопатические.

Приблизительно 40% всех случаев многоводия, диагностированного в антенатальном периоде, относят к идиопатическому; однако после родов у 25% детей выявляются те или иные аномалии (анемия, синдром Барттера, инфекции и нервно-мышечные расстройства) [6, 7].

По характеру течения многоводие может быть острым и хроническим. Острое встречается крайне редко, примерно в 1 случае на 3888–14 383 родов, возникает в сроках 16–27 недель беременности и чаще всего является проявлением развития фето-фетального трансфузионного синдрома или воздействия вирусной инфекции [7]. Хроническое многоводие диагностируется от 0,17 до 2,8% случаев, чаще развивается в III триместре беременности и имеет более стертую клиническую картину.

Идиопатическое легкое многоводие чаще всего разрешается спонтанно и имеет доброкачественное течение [8, 9].

Роль инфекционного фактора в этиологии многоводия обсуждается очень широко и актуализирована в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции. До 30% женщин с многоводием перенесли ранее инфекционные заболевания, а по данным гистологического исследования у них в плацентах присутствуют признаки перенесенного воспаления (децидуит, виллузит, интервиллузит, хорионит) [7].

Стойкое многоводие связано с повышенным риском развития таких акушерских осложнений, как

дыхательная недостаточность у матери, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, неправильное положение плода, выпадение петель пуповины, преждевременная отслойка плаценты, слабость родовой деятельности и послеродовое гипотоническое кровотечение [10–12].

Идиопатическое многоводие повышает риск неонатальной заболеваемости и смертности [13]. Лечение многоводия зависит от срока беременности, тяжести осложнения и наличия акушерских симптомов. При легком и умеренном многоводии проводится динамическое наблюдение (кардиотокография, допплерометрия) каждые 1–2 недели до 37 недель, а затем еженедельно с 37 недель до родов. При тяжелом многоводии рекомендовано наблюдение в условиях акушерского стационара. Согласно рекомендациям общества медицины матери и плода (SMFM), антенатальное наблюдение за плодом при легком идиопатическом многоводии не требуется [14].

При тяжелом многоводии (ИАЖ⩾35 см или наибольший карман ⩾16 см) проводится декомпрессионный амниоцентез (амниоредукция) с целью снижения дискомфорта у матери, риска отслойки плаценты и преждевременных родов. Однако нет доказательств того, что процедура снижает риск спонтанных преждевременных родов [15].

В крупнейшем опубликованном исследовании, включившем 138 беременных с многоводием и амниоредукцией, у 46% пациенток потребовалось проведение более 1 процедуры, средняя продолжительность от первой процедуры до родов составила 26 дней, а в 4% случаев в течение 48 ч произошли преждевременные роды [15].

В сроке до 32 недель и при отсутствии выраженных симптомов у матери проводится курс терапии индометацином в сочетании с профилактикой респираторного дистресс-синдрома (РДС) у плода. Стандартная схема составляет 25 мг перорально 4 раза в день в течение 48 ч. Препарат разрешен к применению в сроке до 32 недель [16].

При наличии одышки или тяжелого многоводия проводится амниоредукция. SMFM рекомендует рассматривать амниоредукцию только как процедуру для облегчения дискомфорта и одышки у матери и воздержаться от использования индометацина с единственной целью уменьшения количества амниотической жидкости [16].

С 32 до 34 недель индометацин не рекомендован, поэтому назначается токолиз нифедипином в сочетании с курсом профилактики РДС плода. После 34 недель при высоком риске преждевременных родов целесообразно проведение поздней профилактики РДС до 36^{+6} недель.

Амниоредукция (декомпрессионный амниоцентез) не требует проведения антибиотикотерапии, но при тяжелом многоводии проводится профилактический курс терапии препаратами пенициллинового ряда. Единовременно не рекомендовано удаление более 2–2,5 л и быстрее чем 1000 мл за 20 минут [17]. Процедуру прекращают при достижении показателя ИАЖ 15–20 см или глубины максимального кармана <8 см [18]. Частота осложнений (преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, отслойка плаценты, внутриамниотическая инфекция, гипопротеинемия) составляет от 1 до 10% [15, 17].

После амниоредукции проводятся мониторинг ИАЖ, кардиотокография и допплерометрия 1 раз в неделю. Повторные процедуры можно выполнять с любым интервалом. В среднем для стойкого снижения объема околоплодных вод необходимы две процедуры с интервалом не менее 7 дней [17].

У пациенток с легким и умеренным идиопатическим многоводием роды индуцируют в сроке от 39^{+0} до 40^{+0} недель [14, 18]. Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует родоразрешение в сроки от 39^{+0} до 40^{+6} недель [19]. Пациенткам с тяжелым идиопатическим многоводием проводят индукцию родов в 37^{+0} недель, чтобы свести к минимуму риск отслойки плаценты, выпадения пуповины и антенатальной гибели плода.

Целью исследования явилась оценка эффективности комбинированной терапии пациенток с вирус-индуцированным многоводием.

Материалы и методы

Было проведено наблюдательное исследование, включившее 82 пациентки. Критериями включения явились следующие.

1. Наличие умеренного многоводия по данным УЗИ при одноплодной беременности в сроке 24–32 недели.
2. Спонтанное наступление беременности.
3. Отсутствие пороков развития и хромосомных аберраций у плода.
4. Перенесенная вирусная инфекция в период за 1–4 недели до появления многоводия.
5. Отсутствие у матери значимой соматической патологии (ожирение, истинный и гестационный сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, патология щитовидной железы).
6. Отсутствие резус-сенсибилизации.
7. Подписанное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.
8. Отсутствие известных аллергических реакций и непереносимости компонентов препарата «Суперлимф».

Пациентки были разделены на основную группу (n=52), в которой проводилось комплексное лечение с применением индометацина 25 мг 4 раза в сутки 3 дня и свечей «Суперлимф» 10 ЕД 2 раза в сутки (ректально) 10 дней, и группу сравнения (n=30), сформированную на основании архивного материала Видновского перинатального центра за период 2021–2022 гг., в которой проводилась антибактериальная терапия амоксициллином или цефалоспоринами I поколения. Все пациентки группы сравнения на время лечения были госпитализированы. В основной группе терапия проводилась амбулаторно у 88,46% (46/52) пациенток.

Активным веществом препарата «Суперлимф» является белково-пептидный комплекс свиных лейкоцитов (Центр Иммунотерапии «Иммунохелп»), представляющих собой универсальный стимулятор иммунной системы с активностью фактора,

угнетающего миграцию макрофагов, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста, секретируемых лейкоцитами периферической крови свиньи. Препарат зарегистрирован как иммуномодулятор, обладает противовирусным и противомикробным действием, стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда, активирует фагоцитоз, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления и увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Препарат разрешен к применению во время беременности (код EAN: 4640008270034 № ЛС-000148, 2010-06-02).

Частота многоводия, согласно данным Видновского перинатального центра, в 2021 г. составила 4,36% (273/6256 родов), а в 2022 г. – 4,42% (268/6059 родов), что свидетельствует о стабильных показателях за исследуемый период.

Комплексное обследование пациенток включало: сбор анамнеза, оценку соматического и гинекологического статуса, выявление специфики менструальной и репродуктивной функции, а также характера течения и исходы данной беременности. Всем женщинам были проведены антропометрические измерения на медицинских электронных весах «Seca 766/767» с расчетом индекса массы тела с последующей интерпретацией согласно рекомендациям ВОЗ.

УЗИ являлось основным методом диагностики многоводия; его проводили всем пациенткам при поступлении и в динамике на фоне терапии. УЗИ выполняли на аппарате WS80A-RUS компании Samsung Medison. Использовали конвексный датчик CA1-7A (1–7 МГц, угол обзора 70°, монокристальный), внутриполостной датчик EA2-11B (2–11 МГц, угол обзора 150°) и линейный датчик L3-12A (3–12 МГц, апертура 50 мм).

Морфологическое исследование последов проводилось на базе отделения патоморфологии перинатального центра. На исследование направлялся послед с пуповиной целиком. Для гистологического исследования из центральной части плаценты вырезали участок 2×2 см и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки изготавливались срезы, которые окрашивались гематоксилином Майера и эозином с последующей оценкой гистологического строения плаценты.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представляли средним значением (M). Качественные признаки указывали в виде абсолютных чисел и относительных величин (в процентах). Полученные данные проходили проверку на нормальность распределения. Результаты считались значимыми при уровне вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты

Возраст пациенток основной группы был от 24 до 40 лет (M=31), в группе сравнения – от 22 до 41 лет (M=33), $p=0,24$. Данные о гинекологическом, соматическом и акушерском анамнезе приведены в таблице 1.

Соматический анамнез у пациенток сформированных групп был отягощен преимущественно за счет патологии органов желудочно-кишечного тракта и варикозным расширением вен нижних конечностей. При сравнении между группами значимых отличий выявлено не было.

Таблица 1. Анамнез пациенток сформированных групп, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=30)	p
Хронический бронхит	3 (5,77)	1 (3,33)	0,08
Миопия	6 (11,54)	4 (13,33)	0,31
Пролапс митрального клапана	6 (11,54)	1 (3,33)	0,05*
Мочекаменная болезнь	2 (3,85)	1 (3,33)	0,79
Варикозная болезнь нижних конечностей	13 (25)	4 (13,33)	0,05*
Гастрит	14 (26,92)	4 (13,33)	0,04*
Доброкачественные заболевания шейки матки	15 (28,85)	8 (26,67)	0,05*
Ретенционные кисты яичников	9 (17,31)	4 (13,33)	0,09
Миома матки	3 (5,77)	1 (3,33)	0,08
Дисфункция яичников	2 (3,85)	1 (3,33)	0,79
Наличие родов в анамнезе	35 (67,31)	17 (56,67)	0,04*
Наличие абортов в анамнезе	12 (23,08)	8 (15,38)	0,09

Примечание: * – разница показателей значима, $p\leq0,05$.

Большинство женщин в обеих группах были повторнобеременными (88,46 и 70% соответственно, p=0,12) и повторнородящими (67,31 и 56,57% соответственно, p=0,04).

В таблице 2 приведены особенности течения настоящей беременности у пациенток сформированных групп.

Течение настоящей беременности значимо чаще осложнялось у пациенток основной группы развитием поздней формы задержки роста плода (7,67 и 3,33% соответственно, p=0,05) и анемией легкой степени (59,67 и 40% соответственно, p=0,04). Угроза прерывания беременности развивалась у каждой 4-й пациентки как в основной группе, так и в группе сравнения. Пациентки получали стандартную терапию микронизированным прогестероном.

Угроза преждевременных родов развилась у каждой пятой беременной в обеих группах; во всех случаях были проведены токолитическая терапия нифедипином, профилактика РДС плода и магнезиальная терапия с целью нейропротекции.

Согласно критериям включения, все пациентки во II триместре беременности перенесли вирусную инфекцию, которая была идентифицирована как новая коронавирусная инфекция COVID-19 у 50 и 63,33% пациенток (p=0,05), как ОРВИ – у 59,62 и 43,33% соответственно (p=0,04). У 9,62% (5/52) и 6,67% (2/30) соответственно группам во II триместре вирусное заболевание развилось дважды (p=0,06).

Новая коронавирусная инфекция во всех случаях носила легкое течение, не требовала проведения госпитализации и терапии антикоагулянтами.

Согласно критериям включения, в 100% случаев присутствовало умеренное многоводие, диагностированное в сроках 24–32 недели беременности. В таблице 3 приведены сроки первичной диагностики многоводия.

У большинства пациенток сформированных групп значимо чаще многоводие диагностировалось в III триместре беременности: в основной группе – у 46/52 (88,46%), в группе сравнения – у 27/30 (90%) (p=0,78).

Основной жалобой пациенток при обращении было ощущение повышенной активности плода (у 30/52 (57,69%) в основной группе и 14/30 (46,67%) в группе сравнения), наличие одышки при незначительной нагрузке (у 21/52 (40,38%) в основной группе и 9/30 (30%) в группе сравнения) и дискомфорта внизу живота (у 23/52 (44,23%) в основной группе и 11/30 (36,67%) в группе сравнения).

С момента постановки диагноза пациенткам основной группы был назначен индометацин по 25 мг перорально 4 раза в сутки, который применялся в течение 3 дней. Совместно с индометацином применяли свечи

Таблица 2. Особенности течения беременности у пациенток сформированных групп, абс. (%)

Показатель	Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=30)	p
Рвота беременных легкой степени	10 (19,23)	5 (16,67)	0,08
Угроза раннего выкидыша	9 (17,31)	4 (13,33)	0,09
ОРВИ, I триместр	9 (17,31)	5 (16,67)	0,22
ОРВИ, II–III триместр	31 (59,62)	13 (43,33)	0,04*
Коронавирусная инфекция, II–III триместр	26 (50)	19 (63,33)	0,05*
Угроза позднего выкидыша	5 (9,61)	3 (10)	0,52
Задержка роста плода	4 (7,69)	1 (3,33)	0,05*
Угроза преждевременных родов, III триместр	11 (21,15)	6 (20)	0,08
Многоводие	52 (100)	30 (100)	1,0
Преэклампсия умеренная	2 (3,84)	1 (3,33)	0,79
Анемия	31 (59,62)	12 (40)	0,04*
Гестационная артериальная гипертензия	2 (3,84)	1 (3,33)	0,79
Профилактика РДС	19 (36,53)	10 (33,33)	0,05*

Примечание: * – разница показателей значима, p<0,05.

Таблица 3. Сроки диагностики многоводия у пациенток сформированных групп, абс. (%)

Срок беременности, недель	Основная группа (n=52)	Группа сравнения (n=30)
24–28	6 (11,54)	3 (10)
28–30	21 (40,38)	16 (53,33)
30–32	25 (48,08)	11 (36,67)

«Суперлимф» по 10 ЕД 2 раза в сутки с ректальным способом введения препарата в течение 10 дней.

В группе сравнения 76,67% (23/30) пациенток получали курсовую терапию комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой (по 1,0 г 3 раза в сутки 5 дней) и 23,33% (7/30) – терапию цефазолином по 500 мг 3 раза в сутки 5 дней.

Терапия многоводия была эффективной у 92,31% (48/52) пациенток основной группы и у 60% (18/30) в группе сравнения. Критерием эффективности служило уменьшение объема околоплодных вод до полной нормализации ИАЖ. Объем околоплодных вод в основной группе оценивался с помощью УЗИ на 3–4-й день от начала лечения и далее каждую неделю в течение 3 недель. В группе сравнения УЗИ проведено дважды с интервалом 7–10 дней.

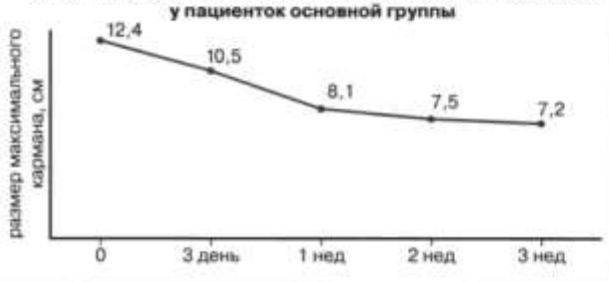
У пациенток основной группы средний размер максимального кармана на старте лечения составил 12,42 см (12 см – у 61,53%, 13 см – у 34,62% и 14 см – у 3,85%). На 3-и сутки от начала комбинированной терапии величина максимального кармана снизилась в среднем до 10,5 см и нормализовалась у 19,23% (у 76,92% – до 11 см, у 3,85% – до 13 см, у 19,23% – до 8 см). На 10-й день от начала терапии нормализация объема околоплодных вод отмечена у 51,92% (27/52), легкое многоводие сохранялось у 44,23% (23/52), умеренное многоводие – у 3,85 (2/52) пациенток.

На рисунке представлена динамика изменения объема амниотической жидкости у пациенток основной группы.

Через 2 недели от начала лечения полная нормализация объема околоплодных вод зафиксирована у 78,85% (41/52), легкое многоводие сохранялось у 15,38% (8/52), умеренное – у 5,77% (3/52).

Через 3 недели диагноз многоводия был снят у 92,31% (48/52) пациенток основной группы. У 7,69% (4/52) беременных сохранялось легкое многоводие, величина максимального кармана составила 10,2 см. Необходимо отметить, что у 3 из 4 пациенток на период наблюдения был зарегистрирован еще один эпизод ОРВИ.

Рисунок. Динамика изменения объема околоплодных вод у пациенток основной группы



В группе сравнения, согласно данным архивного материала, УЗИ в динамике проводилось на момент госпитализации и далее дважды с интервалом 7–10 дней. Эффективность лечения составила 60% (18/30), что при сравнении с показателями основной группы имело статистически значимое различие ($p \leq 0,001$). Средняя величина максимального кармана на момент начала лечения была 12,57 см (у 56,67% – 12 см, у 33,33% – 13 см, у 6,67% – 14 см и у 3,33% – 15 см). При контрольном УЗИ, выполненном на 7-й день, средний размер максимального кармана составил 10,2 см. У 26,67% (8/30) пациенток количество околоплодных вод уменьшилось до нормы, у 73,33% (22/30) сохранялось многоводие (у 36,67% – умеренное и у 36,67% – легкое). Через 14 дней от окончания терапии нормализация объема околоплодных вод произошла у 60% (18/30) пациенток, при этом легкое многоводие сохранялось у 23,33% (7/30), а умеренное – у 16,67% (5/30).

Подгрупповое сравнение динамики уменьшения объема околоплодных вод на фоне проводимой терапии показало, что исходно средние показатели максимального кармана околоплодных вод не имели значимых различий и составили в основной группе 12,42 см, в группе сравнения – 12,57 см ($p=0,89$). Через 7–10 дней от начала лечения у пациенток основной группы уровень амниотической жидкости был в 1,26 раза меньше, чем в группе сравнения (8,08 и 10,2 см, соответственно, $p=0,05$), через 2 недели средние показатели не имели значимой разницы (7,48 и 8,27 см, $p=0,74$).

В таблице 4 приведены сроки и методы родоразрешения пациенток сформированных групп.

Родоразрешение в срок произошло у 96,15 и 90% пациенток соответственно группам. Значимых различий в частоте спонтанных влагалищных и оперативных родов по группам выявлено не было. Отмечена более высокая частота преждевременных родов у пациенток группы сравнения, составившая 10% ($p=0,05$).

В таблице 5 приведены данные по состоянию новорожденных.

При сравнении исходов родов и состояния новорожденных значимых различий выявлено не было, за исключением частоты рождения здоровых маловесных детей, которые чаще выявлялись в группе сравнения ($p=0,05$).

Таблица 4. Сроки родоразрешения пациенток сформированных групп, абс. (%)

Роды	Основная группа ($n=52$)	Группа сравнения ($n=30$)	p
Роды в 34–37[0] недель	2 (3,85)	3 (10)	0,05*
Роды в 37[1]–40[6] недель	50 (96,15)	27 (90)	0,51
Спонтанные влагалищные роды	42 (80,77)	25 (83,33)	0,61
Кесарево сечение	10 (19,23)	5 (16,67)	0,54

Примечание: *– разница показателей значима, $p<0,05$.

Таблица 5. Показатели новорожденных от пациенток сформированных групп

Новорожденные	Основная группа (*n*=52)	Группа сравнения (*n*=30)	*p*
Масса новорожденных, г	3260 (474)	3050 (595)	0,59
Длина тела, см	50,8 (4,0)	49,2 (2,9)	0,48
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	8 (7–9)	8 (7–9)	1,0
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	9 (8–9)	9 (8–9)	1,0
Крупновесный новорожденный, сл%	3 (5,77%)	1 (3,33%)	0,52
Маловесный новорожденный, сл%	4 (7,69%)	2 (10%)	0,05*

Примечание: * – разница показателей значима, $p \leq 0,05$.

Таблица 6. Результаты морфологического исследования у пациенток сформированных групп, абс. (%)

Результат	Основная группа (*n*=40)	Группа сравнения (*n*=15)
Норма	17 (42,5)*	4 (26,67)*
Гипоплазия плаценты	4 (10)	2 (13,33)
Патология пуповины (истинный узел)	2 (5)*	0*
Дистрофические нарушения	11 (25,5)*	5 (33,33)*
Ускоренное созревание ворсин	6 (15)	2 (13,33)
Очаговый инфаркт плаценты	2 (5)	1 (6,66)
Образование синцитиальных узелков	9 (22,5)	3 (20)
Периворсинчатое отложение фибриноида	9 (22,5)	3 (20)
Хронический очаговый виллузит и интервиллузит	4 (10)*	3 (20)*

Примечание: * – значимое отличие при $p \leq 0,05$.

Морфологическое исследование последа было проведено у 40 (76,92%) пациенток основной группы и у 15 (50%) группы сравнения (табл. 6).

Нормальное строение последа отмечено у 42,5 и 26,67% пациенток сформированных групп; значимо чаще состояние плаценты соответствовало нормальному у беременных основной группы ($p \leq 0,05$).

В плацентах пациенток группы сравнения значимо чаще выявлены дистрофические нарушения (в каждом 3-м случае), виллузит и интервиллузит (в каждом 5-м случае). Хронический интервиллузит (очаговое поражение части ворсин с наличием клеток воспалительного ряда в межворсинчатом пространстве) ассоциируется с перенесенными вирусными и бактериальными инфекциями [20].

Обсуждение

Многоводие является проявлением дисбаланса между объемом образующейся жидкости и фильтрационными свойствами амниотических оболочек. В связи с этим разработка способов воздействия на факторы, приводящие к избыточной ее продукции (пороки развития у плода, гипоплазия легких, фето-фетальный трансфузионный синдром, анемия, парвовирусная инфекция) или нарушению реабсорбции (сахарный диабет, внутриутробные инфекции), является актуальным.

В исследовании Dashe J.S. et al. на основании ретроспективного исследования 672 пациенток с многоводием было показано, что до 79% всех случаев связаны с пороками развития плода. Кроме того, была выявлена прямая корреляционная связь с выраженностью многоводия – чем более тяжелая форма многоводия выявлена, тем выше была вероятность наличия у плода тяжелых пороков развития [1]. При исключении пороков развития многоводие может быть отнесено к идиопатическому.

Abele H. et al. в ретроспективном исследовании 272 пациенток с многоводием за период с 2004 по 2010 гг. показал, что до 43,3% всех случаев многоводия являются идиопатическими, а еще 30% связаны с воздействием вирусной инфекции [6]. При умеренном и тяжелом многоводии повышен риск антенатальной гибели плода, отслойки плаценты, преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек. В связи с чем целесообразно проведение терапии, направленной на уменьшение объема околоплодных вод. В нашей стране наиболее распространенным является назначение антибактериальных препаратов, которые неэффективны в случае вирусной этиологии многоводия. В странах западной Европы и Америки препаратом выбора для сроков до 32 недель является курс терапии индометацином.

В проведенном нами исследовании была продемонстрирована эффективность комбинирован-

ного подхода к терапии вирус-ассоциированного многоводия у беременных в сроке 24–32 недели с использованием индометацина и иммуномодулятора «Суперлимф».

При сравнении с классическим лечением комбинированная терапия позволила повысить частоту излечения до 92,31% к концу 3-й недели наблюдения. Уже через 3 дня от начала лечения средние показатели величины максимального кармана уменьшились на 2 см (с 12,42 до 10,5 см). На 10-й день лечения у 51,92% беременных объем околоплодных вод полностью нормализовался. Через 3 недели у 4 пациенток (7,69%), повторно перенесших ОРВИ, сохранялось легкое многоводие, не причиняющее субъективного дискомфорта.

Заключение

По нашему мнению, при аллергической реакции на антибиотики/отсутствии показаний к приему антибиотиков и многоводии возможно применение комбинированной терапии, включающей индометацин и иммуномодулятор «Суперлимф». Наши результаты показали уменьшение околоплодных вод по данным УЗИ и не ухудшили перинатальные исходы.

Литература/References

1. *Dashe J.S., McIntire D.D., Ramus R.M., Santos-Ramos R., Twickler D.M.* Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. Obstet. Gynecol. 2002; 100(1): 134-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02013-6.
2. *Муминова Г.Ш., Аюпова Д.А., Муминова З.А.* Акушерские и перинатальные исходы у беременных с многоводием. Журнал теоретической и клинической медицины. 2021; 3: 105-8. [Muminova G.Sh., Ayupova D.A., Muminova Z.A. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with polyhydramus. Journal of Theoretical and Clinical Medicine. 2021; (3): 105-8. (in Russian)].
3. *Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И.* Нарушение объема околоплодных вод в генезе мертворождения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 12(1): 94-7. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Disorders of amniotic fluid volume in the genesis of stillbirth. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017; 12(1): 94-7. (in Russian)].
4. *Pri-Paz S., Khalek N., Fuchs K.M., Simpson L.L.* Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012; 39(6): 648-53. https://dx.doi.org/10.1002/uog.10093.
5. *Bauserman M., Nathan R., Lokangaka A., McClure E.M., Moore J., Ishoso D.* et al. Polyhydramnios among women in a cluster-randomized trial of ultrasound during prenatal care within five low and low-middle income countries: a secondary analysis of the first look study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 258. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2412-6.
6. *Abele H., Starz S., Hoopmann M., Yazdi B., Rall K., Kagan K.O.* Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. Fetal Diagn. Ther. 2012; 32(4): 251-5. https://dx.doi.org/10.1159/000338659.
7. *Pasquini L., Seravalli V., Sisti G., Battaglini C., Nepi F., Pelagalli R., Di Tommaso M.* Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. Prenat. Diagn. 2016; 36(3): 290-3. https://dx.doi.org/10.1002/pd.4769.
8. *Odibo I.N., Newville T.M., Ounpraseuth S.T., Dixon M., Lutgendorf M.A., Foglia L.M., Magann E.F.* Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 199: 175-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.018.
9. *Wax J.R., Cartin A., Craig W.Y., Pinette M.G.* Transient idiopathic polyhydramnios: maternal and perinatal outcomes: maternal and perinatal outcomes. J. Ultrasound Med. 2022; 41(11): 2859-66. https://dx.doi.org/10.1002/jum.15974.
10. *Karahanoglu E., Ozdemirci S., Esinler D., Fadiloglu E., Asiltürk S., Kasapoglu T.* et al. Intrapartum, postpartum characteristics and early neonatal outcomes of idiopathic polyhydramnios. J. Obstet. Gynaecol. 2016; 36(6): 710-4. https://dx.doi.org/10.3109/01443615.2016.1148126.
11. *Wiegand S.L., Beamon C.J., Chescheir N.C., Stamilio D.* Idiopathic polyhydramnios: severity and perinatal morbidity. Am. J. Perinatol. 2016; 33(7): 658-64. https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1571320.
12. *Khazaei S., Jenabi E.* The association between polyhydramnios and the risk of placenta abruption: a meta-analysis. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020; 33(17): 3035-40. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1566898.
13. *Polnaszek B., Liang B., Zhang F., Cahill A.G., Raghuraman N., Young O.M.* Idiopathic polyhydramnios and neonatal morbidity at term. Am. J. Perinatol. 2021; Nov 14. https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1739435.
14. *Dashe J.S., Pressman E.K., Hibbard J.U.*; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(4): B2-B8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.016.
15. *Dickinson J.E., Tjioe Y.Y., Jude E., Kirk D., Franke M., Nathan E.* Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 211(4): 434.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.036.
16. *Harman C.R.* Amniotic fluid abnormalities. Semin. Perinatol. 2008; 32(4): 288-94. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.012.
17. *Leung W.C., Jouannic J.M., Hyett J., Rodeck C., Jaunaux E.* Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2004; 23(2): 154-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.972.
18. *Pilliod R.A., Page J.M., Burwick R.M., Kaimal A.J., Cheng Y.W., Caughey A.B.* The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(3): 410.e1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.022.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. Obstet. Gynecol. 2021; 138(1): e35-9. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004447.
20. *Низяева Н.В.* Гистологические критерии воспалительных изменений ворсинчатого дерева плаценты. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 2: 202-7. [Nizyaeva N.V. Histological criteria of the inflammatory diseases of the placental villus tree. International Journal of Applied and Basic Research. 2018; (2): 202-7. (in Russian)].

Поступила 17.07.2023
Принята в печать 07.09.2023
Received 17.07.2023
Accepted 07.09.2023

Сведения об авторах:
Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, pr.dobrohotova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7830-2290, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Боровкова Екатерина Игоревна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)722-6399, Katyanikitina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7140-262X, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Белоусова Тамара Николаевна, к.м.н., главный врач, Видновский перинатальный центр, beltamara1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3804-7691, 142700, Россия, Московская область, Видное, ул. Заводская, д. 17.
Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)722-63-99, bmv-0306@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Куликов Ильяс Александрович, к.м.н., заведующий акушерским отделением патологии беременности, Видновский перинатальный центр, +7(916)752-86-97, aesculap@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-2460-1623, 142700, Россия, Московская область, Видное, ул. Заводская, д. 17.
Вдовиченко Елена Андреевна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности, Видновский перинатальный центр, +7(905)169-10-87, aesculap@inbox.ru, 142700, Россия, Московская область, Видное, ул. Заводская, д. 17.
Давыдова Дарья Сергеевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(910)304-48-36, dashadavydova1215@gmail.com, orcid.org/0000-0002-6598-9310, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Authors' information:
Yulia E. Dobrokhotova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, pr.dobrohotova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7830-2290, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Ekaterina I. Borovkova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, Katyanikitina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7140-262X, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Tamara N. Belousova, PhD, Chief Physician, Vidnovsky Perinatal Center, beltamara1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3804-7691, 142700, Russia, Moscow Region, Vidnoye, Zavodskaya str., 17.
Marina V. Burdenko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, bmv-0306@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Ilyas A. Kulikov, PhD, Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, +7(916)752-86-97, aesculap@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-2460-1623, 142700, Russia, Moscow Region, Vidnoye, Zavodskaya str., 17.
Elena A. Vdovichenko, obstetrician-gynecologist, Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, +7(905)169-10-87, aesculap@inbox.ru, 142700, Russia, Moscow Region, Vidnoe, Zavodskaya, 17.
Daria S. Davydova, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(910)304-48-36, dashadavydova1215@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6598-9310, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

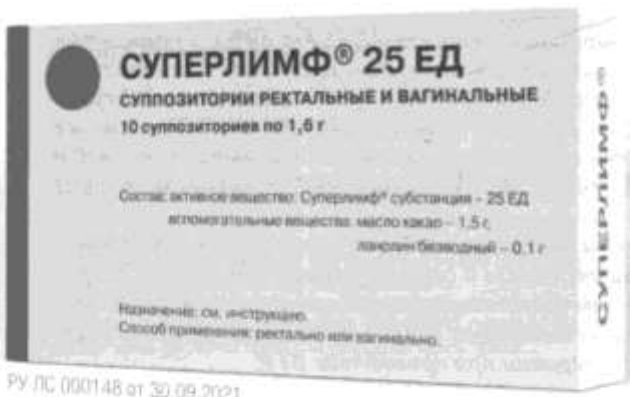
30 ЛЕТ
научных исследований

БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний [1]
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием [1,2]
- Ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы [3]
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli [4]



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ [1].

Больше информации на сайте:

www.superlimf.ru

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro" //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу "//Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты "//Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

©Коллектив авторов, 2023

Н.В. БАШМАКОВА, А.Ю. ХРАМЦОВА, Э.Р. ДЖАЛИЛОВА

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО И ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТОВ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ ИНТРАВАГИНАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ПЕРЕНОСА РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Доказательной базы терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата микронизированного прогестерона российского производства по сравнению с применением оригинального препарата для посттрансферной поддержки после переноса размороженных эмбрионов в настоящее время нет. В связи с этим важной задачей является подтвердить терапевтическую эквивалентность отечественного препарата в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

***Цель:** Сравнительный анализ эффективности программ переноса размороженных эмбрионов и исходов беременностей при интравагинальном применении воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона с целью секреторной трансформации эндометрия и посттрансферной поддержки.*

***Материалы и методы:** В исследование были включены 93 женщины с бесплодием, которым проведен перенос размороженных собственных эмбрионов в цикле заместительной гормональной терапии в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. В 1-ю группу вошли 45 пациенток, применявших для полноценной секреторной трансформации эндометрия воспроизведенный препарат микронизированного прогестерона, произведенный в Российской Федерации, «ДляЖенс про» (600 мг в сутки интравагинально), во 2-ю группу – 48 пациенток, применявших оригинальный препарат микронизированного прогестерона (600 мг в сутки интравагинально).*

***Результаты:** В 1-й группе пациенток частота имплантаций составила 22/45 (48,89%), у пациенток 2-й группы – 21/48 (43,75%). У пациенток, применявших воспроизведенный препарат микронизированного прогестерона, частота наступления клинических беременностей была выше, чем во 2-й группе, и составила 19/45 (42,22%), однако статистических различий не было выявлено (p=0,796). Также не было выявлено статистических различий в частоте наступления многоплодных беременностей в обеих группах (p=0,462). В 1-й группе у 4/19 (21%) пациенток были выявлены многоплодные маточные беременности, во 2-й группе – у 6/19 (31,6%).*

***Заключение:** Данные, полученные в исследовании исходов программ переноса размороженных эмбрионов, показали сопоставимую эффективность воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона. Проведенное исследование демонстрирует возможность интравагинального применения как оригинального, так и воспроизведенного препаратов микронизированного прогестерона в циклах заместительной гормональной терапии при проведении ВТР.*

***Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии (ВТР), перенос размороженных эмбрионов, терапевтическая биоэквивалентность, микронизированный прогестерон, беременность после ВРТ.*

Вклад авторов: Башмакова Н.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Башмакова Н.В., Храмцова А.Ю., Джалилова Э.Р. – сбор и обработка материала; Храмцова А.Ю. – статистическая обработка данных; Башмакова Н.В., Храмцова А.Ю. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Храмцова А.Ю., Джалилова Э.Р. Оценка терапевтической эквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона при интравагинальном применении в заместительной гормональной терапии у женщин в программах переноса размороженных эмбрионов. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 164-169
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.197

©A group of authors, 2023

N.V. BASHMAKOVA, A.YU. KHRAMTSOVA, E.R. DZHALILOVA

THERAPEUTIC EQUIVALENCE EVALUATION OF BIOEQUIVALENT AND ORIGINAL MICRONIZED VAGINAL PROGESTERONE PREPARATIONS IN HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN WOMEN UNDERGOING FROZEN-THAWED EMBRYO TRANSFER

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

There is currently no evidence for the clinical benefits of using bioequivalent micronized progesterone preparation produced in Russia compared to the original preparation for post-transfer support after the frozen-thawed embryo transfer. Therefore, it is important to confirm the therapeutic equivalence of the Russian preparation in the programs of assisted reproductive technologies (ART).

Objective: *To perform a comparative analysis of the effectiveness of frozen-thawed embryo transfer programs and pregnancy outcomes in women who took bioequivalent and original micronized vaginal progesterone preparations for the secretory transformation of the endometrium and post-transfer support.*

Materials and methods: *The study included 93 infertile women who had frozen-thawed own embryo transfer with hormone replacement therapy cycle in the Assisted Reproduction Department, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. The first group consisted of 45 patients who took Russian bioequivalent micronized progesterone preparation "DlyJens pro" (600 mg/day intravaginally) for full secretory transformation of the endometrium, the second group included 48 patients who were prescribed original micronized vaginal progesterone preparation (600 mg/day intravaginally).*

Results: *The implantation rate was 22/45 (48.89%) patients in group 1, it was 21/48 (43.75%) in group 2. The clinical pregnancy rate was higher in group of patients who took the bioequivalent micronized progesterone preparation than in group 2 and it was 19/45 (42.22%), however, no statistical differences were found (p=0.796). There was no statistical difference in the rate of multiple pregnancies in both groups (p=0.462). Multiple pregnancies were detected in 4/19 (21%) patients in group 1 and in 6/19 (31.6%) patients in group 2.*

Conclusion: *The data obtained in the study on the outcomes of frozen-thawed embryo transfer programs showed comparable effectiveness of the bioequivalent and original micronized progesterone preparations. The study demonstrated the possibility of using both original and bioequivalent micronized vaginal progesterone preparations in hormone replacement therapy cycles in assisted reproduction.*

Keywords: *assisted reproductive technologies (ART), frozen-thawed embryo transfer, bioequivalence, micronized progesterone, pregnancy after ART.*

Authors' contributions: Bashmakova N.V. – developing the concept and design of the study, editing; Bashmakova N.V., Khramtsova A.Yu., Dzhalilova E.R. – collecting and processing the material; Khramtsova A.Yu. – statistical data processing; Bashmakova N.V., Khramtsova A.Yu. – writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patients provided an 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: Bashmakova N.V., Khramtsova A.Yu., Dzhalilova E.R. Therapeutic equivalence evaluation of bioequivalent and original micronized vaginal progesterone preparations in hormone replacement therapy in women undergoing frozen-thawed embryo transfer. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 9: 164-169 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.197

За последнее десятилетие эффективные и безопасные методы витрификации, наряду с увеличением количества циклов «замораживания всех», способствовали заметному увеличению числа циклов переноса замороженных эмбрионов (FET, frozen embryo transfer) во всем мире [1]. В цикле переноса размороженного эмбриона были выявлены более благоприятные исходы по увеличению числа живорождений, снижению частоты осложнений беременности за счет адекватной рецептивности эндометрия и возможности проведения переноса эмбрионов после предимплантационного генетического тестирования [2, 3].

Экзогенный микронизированный прогестерон, который играет важную роль в репродуктивной функции женщин, все чаще применяется в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – как в стимулированных циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), так и в циклах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при подготовке эндометрия к переносу размороженных эмбрионов [4]. В циклах ЗГТ прогестерон можно вводить перорально, интравагинально или внутримышечно. Интравагинальное применение препаратов прогестерона в виде капсул, геля или таблеток – наиболее распространенный способ

поддержки лютеиновой фазы [5]. Основное обоснование преимущества интравагинального применения заключается в том, что прогестерон при нанесении геля или при введении во влагалище капсулы/таблетки будет абсорбироваться слизистой оболочкой влагалища и поступать в лимфатические сосуды посредством механизма, называемого «эффектом первого прохода через матку», при котором быстро достигается эффективная концентрация в эндометрии [6]. Благодаря этому механизму не ожидается, что в середине лютеиновой фазы концентрация прогестерона в сыворотке значительно повысится из-за его местного действия.

Согласно крупному исследованию, проведенному в 2014 г. с участием 82 центров во всем мире, вагинальный прогестерон был наиболее предпочтительным препаратом в программах ВРТ [7].

Учитывая риск возможного дефицита лекарственных препаратов зарубежного производства, государственную направленность на импортозамещение, сравнимую эффективность зарубежных воспроизведенных препаратов микронизированного прогестерона, применяемых в программах ВРТ [8–11], с 2022 г. на российском фармацевтическом рынке появился отечественный воспроизведенный препарат микронизированного прогестерона.

Доказательной базы терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата микронизированного прогестерона российского производства по сравнению с применением оригинального препарата для посттрансферной поддержки после переноса размороженных эмбрионов в настоящее время нет. В связи с этим важной задачей является подтвердить терапевтическую эквивалентность отечественного препарата в программах ВРТ.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности программ переноса размороженных эмбрионов и исходов беременностей при интравагинальном применении воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона с целью секреторной трансформации эндометрия и посттрансферной поддержки.

Материалы и методы

Была проведена ретроспективная оценка исходов программ переноса размороженных собственных эмбрионов в цикле ЗГТ в период с января 2023 г. по май 2023 г. на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

В исследование были включены 93 женщины с диагнозом «женское бесплодие», которым с целью подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов были назначены гормональные препараты: для достижения пролиферативных изменений эндометрия – эстрогены (эстрадиола валерат в дозировке 6 мг/сут со 2–4-го дня менструального цикла). При достижении М-эхо эндометрия более 7 мм с целью формирования секреторной трансформации и децидуализации эндометрия 45 пациенткам 1-й группы был назначен интравагинально воспроизведенный препарат микронизированного прогестерона «ДляЖенс про» российского производства в дозе 600 мг/сут до 12 недель беременности; 48 пациенткам 2-й группы назначен интравагинально оригинальный препарат микронизированного прогестерона 600 мг/сут до 12 недель беременности.

Основные показатели эффективности программы ВРТ: частота имплантации (содержание хорионического гонадотропина человека более 15 МЕ/мл в сыворотке крови на 10-й день после переноса эмбрионов), наличие клинической беременности (по результатам ультразвукового исследования). Проведена оценка частоты наступления многоплодных беременностей при переносе размороженных эмбрионов.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), Stat Soft Statistica 6.0 (Stat Soft, США), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Оценку соответствия выборки нормальному распределению проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае подчинения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). При отклонении распределения признака от закона нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентилей, P25–P75).

Качественные признаки представляли в виде абсолютного значения и относительной величины в процентах; оценку статистической значимости осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2), если абсолютные частоты были меньше 10, то применяли поправку Йейтса. Нулевая гипотеза отклонялась при $p<0,05$. Для оценки первичных итоговых результатов каждого из изучаемых клинических исходов переноса размороженных эмбрионов был рассчитан размер эффекта показателем отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

В 1-й группе средний возраст пациенток составил 34,13 (5,13) года, во 2-й группе – 34,58 (6,63) года, демографические показатели были сравнимы в исследуемых группах ($p=0,464$).

В результате анализа анамнестических данных не было выявлено статистически значимых различий по структуре соматической патологии ($p>0,05$). В обеих группах ведущее место занимают доброкачественные заболевания молочной железы: 12/45 – в 1-й группе, что составляет 26,67%, и 5/48 (10,42%) – во 2-й группе. На втором месте по частоте встречаемости соматической патологии – заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ: 11/45 – в 1-й группе, что составляет 24,4%, и 8/48 (16,67%) – во 2-й группе. Болезни желудочно-кишечного тракта в 1-й группе встречались у 5/45 (11,11%) пациенток, во 2-й группе – у 2/48 (4,17%) (табл. 1).

Гормональный статус всех пациенток был исследован на содержание следующих гормонов: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (Э), тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, антимюллеров гормон (АМГ). Статистически значимых различий в уровнях гормонов, характеризующих репродуктивную функцию пациенток, не выявлено (табл. 2).

В ходе работы проанализирована структура бесплодия в каждой группе пациенток (табл. 3).

Наиболее частым фактором бесплодия у пациенток 1-й группы, применяющих воспроизведенный препарат микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы, являлось женское бесплодие трубного происхождения (N97.1) – 15/45 (33,33%); однако статистических различий в частоте встречаемости во 2-й группе не было выявлено. Во 2-й группе у супружеских пар наиболее частой формой являлось бесплодие, связанное с мужским фактором (N97.4), – 16/48 (33,33%), что статистически значимо различалось с частотой данной формы бесплодия в 1-й группе – 6/45 (13,33%) (p=0,043) (табл. 3).

Учитывая структуру бесплодия в обеих группах, их статистическую значимость по различиям в структуре, был проведен анализ эмбриологического этапа программ переноса размороженных эмбрионов в изучаемых группах. Статистически значимых различий в количестве переносимых эмбрионов у пациенток 1-й и 2-й групп не было выявлено. В группе применения воспроизведенного препарата микронизированного прогестерона в 26/45

Таблица 1. Структура соматической патологии у пациенток исследуемых групп

Соматические заболевания	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=48)	Значимость, p	χ^2
Ожирение (E66)	6 (13,3%)	5 (10,42%)	0,91	0,013
Сахарный диабет (E10–E14)	0 (0%)	2 (4,17%)	0,504	0,448
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	11 (24,4%)	8 (16,67%)	0,502	0,452
Болезни желудочно-кишечного тракта (K29)	5 (11,11%)	2 (4,17%)	0,382	0,766
Маркеры генетической тромбофилии	5 (11,11%)	2 (4,17%)	0,382	0,766
Нарушения рефракции и аккомодации (H52)	2 (4,44%)	0 (0%)	0,447	0,58
Патология мочевыводящих путей (N2–N30)	2 (4,44%)	1 (2,08%)	0,955	0,003
Доброкачественные заболевания молочной железы (N60–N64)	12 (26,67%)	5 (10,42%)	0,079	3,09

Таблица 2. Концентрация гормонов сыворотки крови, Me (P25; P75)

Показатели	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=48)	U-критерий Манна–Уитни	Значимость, p
ЛГ, МЕ/л	6,08 (3,86; 7,5)	5,36 (5,5; 7,93)	1044,5	0,785
ФСГ, МЕ/л	6,54 (4,95; 8,69)	6,09 (4,99; 8,72)	1076,5	0,979
Э, пмоль/л	128 (63,8; 199)	72 (39; 261)	950,5	0,319
Пролактин, мЕд/л	349 (268,7; 405,3)	316 (228,57; 399)	954,5	0,334
ТТГ, мЕд/л	1,63 (1,225; 1,95)	1,7 (1,43; 2,32)	1391,5	0,104
АМГ, нг/мл	2,6 (1,36; 6,6)	1,34 (1,7; 7,04)	1013,0	0,606

Таблица 3. Структура факторов бесплодия в сравниваемых группах

Фактор бесплодия (МКБ-10)	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=48)	Значимость, p	χ^2
N97.0	8 (17,8%)	14 (29,1%)	0,295	1,097
N97.1	15 (33,33%)	11 (22,92%)	0,375	0,788
N97.4	6 (13,33%)	16 (33,33%)	0,043	4,096
N97.8	2 (4,44%)	2 (4,16%)	0,657	0,198
N97.9	3 (6,67%)	0 (0%)	0,219	1,516
Сочетанные	6 (13,33%)	5 (10,41%)	0,910	0,013
Комбинированные	5 (11,11%)	0 (0%)	0,056	3,664

Таблица 4. Структура количества переносимых эмбрионов в сравниваемых группах

Количество переносимых эмбрионов	1-я группа (*n*=45)	2-я группа (*n*=48)	Значимость, *p*	χ^2
Перенос одного размороженного эмбриона	26 (57,78%)	22 (45,83%)	0,34	0,892
Перенос двух размороженных эмбрионов	19 (42,22%)	26 (54,17%)		

Таблица 5. Структура переносимых эмбрионов в зависимости от морфологической оценки бластоцист

Морфологическая оценка переносимых эмбрионов	1-я группа (64 эмбриона)	2-я группа (74 эмбриона)	Значимость, *p*	χ^2
AA	5 (7,81%)	20 (27,03%)	0,007	7,295
AB, BA	13 (20,32%)	14 (18,92%)	0,837	0,042
BB	18 (28,12%)	16 (21,62%)	0,377	0,782
AC,BC, CA, CB	28 (43,75%)	24 (32,43%)	0,172	1,872

(57,78%) случаев осуществляли перенос одного эмбриона, а в группе применения оригинального препарата микронизированного прогестерона – в 22/48 (45,83%) случаев (p=0,34); в остальных случаях проводили перенос двух размороженных эмбрионов в полость матки (табл. 4).

Переносимые эмбрионы были криоконсервированы в программах овариальной стимуляции ЭКО на 5-е или 6-е сутки развития и соответствовали стадии бластоцисты. Оценку качества бластоцист после разморозки проводили по системе оценки Gardner et al. (1999). При анализе структуры переносов эмбрионов по качеству бластоцист были выявлены особенности, представленные в таблице 5. Частота переносимых эмбрионов отличного и хорошего качества (AA, AB, BA, BB) в группе применения воспроизведенного препарата микронизированного прогестерона составила 36/64 (56,25%), во 2-й группе – 50/74 (67,57%) (p>0,05). При этом частота переноса эмбрионов отличного качества AA в группе применения оригинального препарата микронизированного прогестерона у пациенток 2-й группы была статистически значимо выше, чем в 1-й группе, и составила 20/74 (27,03%) (p=0,007). Остальные эмбрионы были удовлетворительного качества: в 1-й группе – 28/64 (43,75%) случаев, во 2-й – 24/74 (32,43%) (p=0,172).

Были оценены исходы программ ВРТ по частоте имплантаций (биохимические беременности) и наступлению клинических беременностей (ультразвуковая фиксация плодного яйца в полости матки) в исследуемых группах.

Данные, полученные в ходе анализа исходов программ переноса размороженных эмбрионов, показали сопоставимую эффективность применения воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона по частоте имплантаций и наступления клинической беременности. В 1-й группе частота имплантаций составила 22/45 (48,89%), у пациенток 2-й группы, применявших оригинальный препарат микронизированного прогестерона, – 21/48 (43,75%) (p=0,62; ОШ=0,813; ДИ 0,359–1,84). У пациенток, применявших воспроизведенный препарат микронизированного прогестерона, частота наступления клинических беременностей, зафиксированных через 21 день после переноса эмбрионов, была выше, чем у пациенток во 2-й группе при применении оригинального препарата микронизированного прогестерона, и составила 19/45 (42,22%); однако статистических различий не было выявлено (p=0,796; ОШ=0,897; ДИ 0,329–2,051). В обеих группах не были зафиксированы случаи внематочных беременностей.

Учитывая, что перенос двух эмбрионов проводился более чем в 40% случаев, была проведена оценка наступления многоплодных беременностей.

Статистически значимых различий в частоте наступления многоплодных беременностей в обеих группах не было выявлено (p=0,462; ОШ=0,578; ДИ 0,133–2,506). В 1-й группе у 4/19 (21%) пациенток были выявлены многоплодные маточные беременности, одна из них –монохориальная двойня. Во 2-й группе у пациенток, которые применяли оригинальный препарат микронизированного прогестерона, частота многоплодных беременностей составила 6/19 (31,6%), в 2 случаях были монохориальные двойни.

Заключение

Проведенное исследование было направлено на оценку эффективности программ переноса размороженных эмбрионов в зависимости от применения воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона, который назначался пациенткам для формирования секреторной трансформации, децидуализации эндометрия и посттрансферной поддержки.

Данные, полученные в исследовании, по исходам программ переноса размороженных эмбрионов показали сопоставимую эффективность воспроизведенного и оригинального препаратов микронизированного прогестерона при интравагинальном применении.

Проведенное исследование демонстрирует возможность интравагинального применения как оригинального, так и воспроизведенного препаратов микронизированного прогестерона российского

производства в циклах ЗГТ для подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов в циклах ВРТ. Это приобретает особую важность в условиях импортозамещения. Результаты нашего исследования показали необходимость продолжения накопления знаний о применении воспроизведенного препарата микронизированного прогестерона в программах ВРТ, а также оценки исходов и осложнений беременностей у пациенток с бесплодием.

Литература/References

1. *Mumusoglu S., Polat M., Ozbek I.Y., Bozdag G., Papanikolaou E.G., Esteves S.C.* et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: a systematic review. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 688237. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.688237.
2. *Перминова С.Г., Савостина Г.В., Екимов А.Н., Белова И.С.* Роль преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии в исходах программ вспомогательных репродуктивных технологий у различных групп пациентов. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 73-82. [Perminova S.G., Savostina G.V., Ekimov A.N., Belova I.S. Role of preimplantation genetic testing of embryos for aneuploidy in assisted reproductive technology outcomes in different groups of patients. Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 73-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.288.
3. *Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Данькова И.В., Окулова Е.О.* Репродуктивные и перинатальные исходы применения криотехнологий в программах экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019; 25(3): 82 90. [Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Dankova I.V., Okulova E.O. Reproductive and perinatal outcomes of a frozen embryo transfer in the programs of assisted reproductive technologies (literature review). Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(3): 82 90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20192503182.
4. *De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C., de Mouzon J., Ferraretti A.P., Kupka M.* et al. 20 Years of the european IVF-monitoring consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. Hum. Reprod. 2020; 35(12): 2832-49. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa250.
5. *Child T., Leonard S.A., Evans J.S., Lass A.* Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. Reprod. Biomed. Online. 2018; 36(6): 630-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.02.001.
6. *Cicinelli E., de Ziegler D., Morgese S., Bulletti C., Luisi D., Schonauer L.M.* "First uterine pass effect" is observed when estradiol is placed in the upper but not lower third of the vagina. Fertil. Steril. 2004; 81(5): 1414-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.12.016.
7. *Vaisbuch E., Leong M., Shoham Z.* Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. Reprod. Biomed. Online. 2012; 25(2): 139-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.04.005.
8. *Мальцева Л.И., Никогосян Д.М.* Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. Гинекология. 2015; 17(2): 56-9. [Maltseva L.I., Nikogosyan D.M. Effectiveness of micronized progesterone for the prevention of miscarriage. Gynecology. 2015; 17(2): 56-9. (in Russian)].
9. *Булгакова В.П., Боровиков И.О.* Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. Проблемы репродукции. 2018; 24(6): 67 75. [Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. Russian Journal of Human Reproduction. 2018; 24(6): 67 75. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20182406167.
10. *Pabuçcu E., Pabuçcu R., Gürgan T., Tavmergen E.* Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfer cycles. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2020; Jun 22:101838.https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101838.
11. *Аполихина И.А., Тарнаева Л.А., Кондратьева Н.Е.* Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 110-21. [Apolikhina I.A., Tarnaeva L.A., Kondratyeva N.E. Results of bioequivalence studies on dienogest, progesterone, and levonorgestrel+estradiol in healthy volunteers after single dose intake during fasting. Obstetrics and Gynecology. 2023; (1): 110-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.304.

Поступила 18.08.2023
Принята в печать 12.09.2023
Received 18.08.2023
Accepted 12.09.2023

Сведения об авторах:
Башмакова Надежда Васильевна, профессор, д.м.н., Заслуженный врач Российской Федерации, Главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный н.с. ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, +7(343)371-87-68, BashmakovaNV@niiomm.ru, SPIN РИНЦ: 9604-0089, Scopus Author ID: 270915
Храмцова Александра Юрьевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, +7(912)68-26-726, SPIN РИНЦ: 2467-5326, Scopus Author ID: 57214320389, https://orcid.org/0000-0002-4304-3516
Джалилова Эльмира Рафиковна, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, аспирант, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 17, +7(343)232-55-12, vip.dzhalilova2017@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4965-6663

Authors' information:
Nadezda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Chief obstetrician-gynecologist of the Ural Federal District, Chief Researcher of Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1, +7(343)371-87-68, BashmakovaNV@niiomm.ru, SPIN РИНЦ: 9604-0089, Scopus Author ID: 270915
Alexandra Yu. Khramtsova, PhD, obstetrician-gynecologist, researcher, Department of Assisted Reproductive Technologies, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1, +7(912)68-26-726, aleksaxr@mail.ru, SPIN РИНЦ: 2467-5326, Scopus Author ID: 57214320389, 0000- https://orcid.org/0002-4304-3516
El'mira R. Dzhalilova, obstetrician-gynecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, graduate student, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, 620109, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 17, +7(343)232-55-12, vip.dzhalilova2017@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4965-6663

©Коллектив авторов, 2023

О.А. ПУСТОТИНА[1], И.А. РАСУЛОВА[2]

ВЛИЯНИЕ МИОИНОЗИТОЛА И Д-ХИРОИНОЗИТОЛА В СООТНОШЕНИИ 40:1 НА ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

[1]ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия
[2]ООО «Эйч-Клиник», Москва, Россия

Актуальность: *Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия считаются триггерами патогенетических изменений у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), но терапия инсулинсенситайзерами показывает разноречивые результаты.*

Цель: *Оценить частоту метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ и влияние комбинации миоинозитола (МИ) и Д-хироинозитола (ДХИ) в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические параметры.*

Материалы и методы: *Открытое проспективное исследование с участием 34 пациенток с классическим фенотипом СПКЯ, которые в течение 3 месяцев принимали 2255 мг инозитола в день (МИ и ДХИ в соотношении 40:1). До и после приема оценивались сывороточные уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), антимюллерова гормона, глюкозы, инсулина, индекс ИР (HOMA) и индекс массы тела (ИМТ).*

Результаты: *Классический фенотип СПКЯ ассоциирован с высокой частотой метаболических нарушений: 55,9% обследованных женщин имели избыточную массу тела или ожирение, 50% – ИР, 17,6% – гестационный сахарный диабет в анамнезе, 61,8% – семейный анамнез сахарного диабета 2 типа. Через 3 месяца приема комбинации МИ и ДХИ 40:1 достоверно снизились показатели: ИМТ (p=0,0029), индекс ИР (p=0,0007) и в 2,4 раза уменьшилось количество пациенток с повышенным уровнем инсулина в крови. Улучшились маркеры яичникового стероидогенеза: снизился сывороточный уровень общего тестостерона (1,51±0,52 против 2,02±0,73 нмоль/л, p<0,0001), свободного тестостерона (2,0 (1,0; 2,5) против 2,9 (1,6; 4,5) пг/мл, p=0,0002) и ЛГ (6,03±2,12 против 7,10±2,66 мМЕд/мл, p=0,0058); выросли концентрации ГСПГ (69,15±21,66 против 40,78±22,66 нмоль/л, p<0,0001) и эстрадиола (190 (150; 316) против 148 (111; 286) пмоль/л, p=0,0003).*

Заключение: *Прием комбинации МИ и ДХИ 40:1 улучшает метаболические и гормональные показатели у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ.*

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, миоинозитол, Д-хироинозитол.*

Вклад авторов: Пустотина О.А. – сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, написание, корректировка и редактирование статьи перед ее подачей для публикации; Расулова И.А. – сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.

Финансирование: Авторы сообщают об отсутствии финансирования при разработке и проведении исследования; сборе, анализе и интерпретации данных; а также при подготовке, рассмотрении или утверждении рукописи.

Одобрение Этического комитета: Протокол исследования одобрен Этическом комитетом ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» (выписка из протокола № 1 от 21.01.2022 г.).

Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у ведущего исследователя.

Для цитирования: Пустотина О.А., Расулова И.А. Влияние миоинозитола и Д-хироинозитола в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические показатели у женщин с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 170-178
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.203

©A group of authors, 2023

O.A. PUSTOTINA[1], I.A. RASULOVA[2]

THE EFFECT OF MYOINOSITOL AND D-CHIROINOSITOL IN A RATIO OF 40:1 ON HORMONAL AND METABOLIC PARAMETERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

[1]F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
[2]H-Clinic LLC, Moscow, Russia

Background: *Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia are considered to trigger pathogenetic changes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS); however, insulin-sensitizing therapy shows contradictory results.*
Objective: *To evaluate the incidence of metabolic disorders in patients with PCOS and the effect of a combination of myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DHI) in a ratio of 40:1 on hormonal and metabolic parameters.*
Materials and methods: *This was an open prospective study including 34 patients with the classic PCOS phenotype who received 2255 mg of inositol per day for 3 months (MI and DHI in a ratio of 40:1). Serum levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone (LH), estradiol, total and free testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), anti-Mullerian hormone, glucose, insulin, HOMA-IR index and body mass index (BMI) were evaluated before and after administration.*
Results: *The classic PCOS phenotype is associated with a high incidence of metabolic disorders: 55.9% of the examined women were overweight or obese, 50% had IR, 17.6% had a history of gestational diabetes mellitus, 61.8% had a family history of type 2 diabetes mellitus. After 3 months of taking a combination of MI and DHI in a ratio of 40:1, the parameters significantly decreased, namely, BMI ($p=0.0029$) and IR index ($p=0.0007$); the number of patients with elevated insulin levels in the blood decreased by 2.4 times. There was an improvement in markers of ovarian steroidogenesis: the serum level of total testosterone decreased (1.51±0.52 vs. 2.02±0.73 nmol/L, $p<0.0001$), free testosterone reduced (2.0 (1.0; 2.5) vs. 2.9 (1.6; 4.5) pg/ml, $p=0.0002$) and LH decreased (6.03±2.12 vs. 7.10±2.66 mME/ml, $p=0.0058$); concentrations of SHBG (69.15±21.66 vs. 40.78±22.66 nmol/L, $p<0.0001$) and estradiol (190 (150; 316) vs. 148 (111; 286) pmol/L, $p=0.0003$) increased.*
Conclusion: *The combined administration of MI and DCI in a ratio of 40:1 improves metabolic and hormonal parameters in patients with the classic PCOS phenotype.*

Keywords: *polycystic ovary syndrome, insulin resistance, myoinositol, D-chiroinositol.*

Authors' contributions: Pustotina O.A. – collecting the clinical data and creating an electronic database of the obtained results, analyzing the results of statistical processing of clinical material and their interpretation, writing, correcting and editing the article before submitting it for publication; Rasulova I.A. – collecting the clinical data and creating an electronic database of the obtained results, approval of the final version of the article before submitting it for publication.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest and guarantee that the article is the original work of the authors.
Funding: The development and conducting of the study, the collection, analysis and interpretation of the data, as well as the preparation, review and approval of the manuscript were not sponsored.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education (Protocol No.1 – 21/01/2022).
Patient Consent for Publication: All patients signed an 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: Pustotina O.A., Rasulova I.A. The effect of myoinositol and D-chiroinositol in a ratio of 40:1 on hormonal and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 170-178 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.203

В последние годы синдром поликистозных яичников (СПКЯ) рассматривается не только как заболевание, связанное с репродукцией, но и все чаще в контексте метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР). Так, ИР имеют от 50 до 80% женщин с СПКЯ [1, 2], избыточную массу тела – 61% [3], сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром до 40 лет – более половины [4]. Более того, широко обсуждается тот факт, что характерная для СПКЯ яичниковая гиперандрогения и ассоциированные с ней репродуктивные проблемы могут являться следствием метаболических нарушений у женщин, и потому ряд экспертов называют ее «метаболической гиперандрогенией», а СПКЯ – «метаболическим репродуктивным синдромом» [5]. В то же время следует отметить и взаимное влияние повышенного уровня андрогенов и ИР. Гиперандрогения способствует накоплению и перераспределению жировой ткани у женщин, вызывая повреждение сигнальных путей инсулина на клеточном уровне, и является независимым фактором риска нарушения метаболизма глюкозы и развития ИР [6].

Как известно, яичники, в отличие от других органов и тканей, не бывают инсулинорезистентными, поэтому стероидогенез в них осуществляется в

условиях гиперинсулинемии, компенсаторно развивающейся при ИР [7]. Высокий уровень инсулина снижает чувствительность гранулезных клеток и ооцитов к действию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), одновременно повышая пульсацию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) через свои центральные рецепторы, тем самым ингибируя фолликулогенез и созревание ооцитов [8]. Чрезмерная активация ЛГ и непосредственная стимуляция инсулином пролиферации тека-клеток повышают синтез андрогенов в яичниках, а блокирование активности ароматазы нарушает их конвертацию в эстрогены. Также гиперинсулинемия ингибирует образование глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени, в результате чего увеличиваются как общий уровень андрогенов, так и их свободная фракция, что приводит к клиническим проявлениям гиперандрогении и нарушениям менструального цикла [9]. Таким образом, ИР и компенсаторная гиперинсулинемия выступают триггерами основных патогенетических изменений при СПКЯ.

Помимо прямого участия в стероидогенезе, инсулин влияет на него путем изменения соотношения стереоизомеров инозитола в ткани яичника – миоинозитола (МИ) и Д-хироинозитола (ДХИ). МИ и ДХИ являются вторичными мессенджерами инсулина в клетках, где МИ отвечает за внутриклеточный транспорт глюкозы и параллельно конвертируется в ДХИ, необходимый для ее включения в цикл Кребса или депонирования. Конвертацию МИ в ДХИ осуществляет фермент эпимераза под влиянием инсулина, который регулирует внутриклеточное соотношение МИ и ДХИ [10, 11]. Физиологическое соотношение МИ и ДХИ в сыворотке крови составляет 40:1, тогда как в яичниках значительно выше, достигая 100:1, что обусловлено активным участием МИ в реализации сигналов ФСГ [10]. При гиперинсулинемии эпимеризация МИ в ДХИ усиливается, что вызывает дефицит МИ. Это сопровождается нарушением фолликулогенеза, ановуляцией и снижением качества яйцеклеток [12]. Увеличение уровня ДХИ стимулирует инсулинопосредованный синтез андрогенов тека-клетками яичников, нарушает конвертацию андрогенов в эстрогены путем подавления активности ароматазы, вызывая гиперандрогенное состояние у женщин с ИР [13]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что МИ, один или вместе с ДХИ в соотношении 40:1, соответствующем физиологическому содержанию в плазме крови, является перспективным в лечении метаболических, гормональных и репродуктивных нарушений у женщин с ИР и СПКЯ [14, 15].

Клиническая картина СПКЯ разнообразна и представлена 4 различными фенотипами [16], среди которых выделяют классический фенотип А, объединяющий все 3 Роттердамских критерия (гиперандрогения клиническая и/или биохимическая, овуляторная дисфункция и поликистозные яичники по данным ультразвукового исследования (УЗИ)), фенотип В – гиперандрогенный ановуляторный, фенотип С – гиперандрогенный овуляторный и фенотип D – нормоандрогенный. Фенотипы B, C и D имеют только 2 из 3 критериев, поэтому часто остаются недиагностированными. Например, у пациенток с фенотипом D овуляторная дисфункция не сопровождается гиперандрогенией, а при фенотипе С, наоборот, гиперандрогения не сопряжена с репродуктивными нарушениями. Также разделение на фенотипы не привело к дифференциации терапевтических подходов. Рекомендации по питанию, изменению образа жизни, приему половых стероидов, лечению кожных проявлений гиперандрогении, нормализации менструального цикла и восстановлению репродуктивной функции назначаются у большинства женщин без учета патогенетических различий [17]. Более того, редко акцентируют внимание у пациенток с СПКЯ на необходимости коррекции метаболических нарушений и лечении ИР, причем не только в целях профилактики сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, но и лечения гинекологических нарушений. При этом научный и клинический опыт применения инсулинсенситайзеров, таких как метформин и инозитол, в дополнение к общим рекомендациям по коррекции пищевого поведения и физической активности показывает хороший терапевтический эффект у ряда женщин с СПКЯ, хотя результаты остаются противоречивыми [18–21]. С учетом вышеизложенного мы решили оценить частоту метаболических нарушений у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ и влияние комбинации МИ и ДХИ в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические параметры с целью определить наиболее комплаентные категории к терапии инсулинсенситайзерами.

Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008 г., Сеул), правилами Надлежащей клинической практики и другими применимыми в Российской Федерации нормативными документами. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Обследованы 40 женщин репродуктивного возраста, обратившихся за амбулаторной гинекологической помощью в медицинские центры г. Москвы с января 2022 г. по февраль 2023 г., с верифицированным диагнозом СПКЯ (код по МКБ-10 Е28.2).

Критериями включения в исследование явились: возраст 20–40 лет, верифицированный диагноз СПКЯ (фенотип А). Диагноз СПКЯ фенотипа А устанавливался согласно клиническим протоколам ESHRE/ASRM 2018 г. и клиническим рекомендациям «Синдром поликистозных яичников» Министерства здравоохранения РФ 2021 г. при наличии следующих признаков: 1) хроническая олиго/ановуляция; 2) гиперандрогения (клинические и/или биохимические признаки); 3) поликистозные яичники по данным УЗИ.

Хроническая олиго/ановуляция устанавливалась на основании олигоменореи (менее 9 менструаций в

год) и/или наличии бесплодия вследствие овуляторной дисфункции (тип IV – СПКЯ, согласно обновленной классификации овуляторной дисфункции FIGO [22]). К клиническим признакам гиперандрогении относились акне и/или гирсутизм; биохимическим подтверждением гиперандрогении яичникового генеза считался сывороточный уровень общего тестостерона на 2–3-й день менструального цикла выше 1,72 нмоль/л. Поликистозная морфология яичников определялась с помощью трансвагинального УЗИ при наличии ⩾20 фолликулов в каждом яичнике.

Критерии исключения: использование гормональных методов лечения (средств, содержащих производные эстрогенов и прогестерона), прием метформина, диагноз СПКЯ с фенотипами B, C и D, другие эндокринные причины олиго/ановуляции (гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет 2 типа), трубно-перитонеальный и маточный фактор бесплодия, тяжелые соматические заболевания, нарушение протокола или отказ от участия в исследовании.

Всем пациенткам было назначено 2255 мг инозитола в сутки в течение 3 месяцев путем приема двух растворимых таблеток «Актиферт-Гино», содержащих 1100 мг МИ и 27,5 мг ДХИ (в соотношении 40:1) с 400 мкг фолиевой кислоты. При включении в исследование и по окончании терапии на 2–3-й день менструального цикла производился забор венозной крови из локтевой вены. Оценивались сывороточные показатели ФСГ, ЛГ, эстрадиола, общего и свободного тестостерона, ГСПГ, антимюллерова гормона (АМГ), уровня глюкозы, инсулина и индекс ИР (HOMA). Индекс ИР рассчитывался по формуле: HOMA=(гликемия натощак (ммоль/л)×инсулин натощак (мкЕД/л))/22,5. Оценивалась динамика индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного по формуле: вес (кг), разделенный на квадрат роста (м).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для накопления, корректировки, систематизации исходной информации и фиксации полученных результатов применяли электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft. Inc, США). Первоначально оценивали характер распределения данных при помощи критерия Шапиро–Уилка и нормальных вероятностных графиков. Для определения однородности дисперсий по группам был использован критерий Левена. Сравнение количественных показателей для 2 независимых групп осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении значений, в противном случае использовали критерий Манна–Уитни. Сравнение количественных показателей для 2 зависимых групп осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых групп при нормальном распределении значений, в противном случае использовали критерий Вилкоксона. Критерием статистической значимости различий принято значение $p<0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 40 пациенток с верифицированным диагнозом СПКЯ с фенотипом А, 6 из которых впоследствии были исключены как не прошедшие повторное лабораторное обследование. Общая характеристика 34 пациенток, завершивших исследование, представлена в таблице 1. Соответственно критериям фенотипа А все пациентки имели хроническую олиго/ановуляцию, гиперандрогению и поликистозные яичники по данным УЗИ. У половины были редкие нерегулярные менструации (менее 9 в год) и у 58,8% – бесплодие, ассоциированное с овуляторной дисфункцией (тип IV – СПКЯ). Гиперандрогения клинически проявлялась у 82,4% женщин акне/гирсутизмом, у 67,6% был отмечен повышенный уровень общего тестостерона в крови. Первичное обследование подтвердило высокую частоту метаболических нарушений у женщин с СПКЯ: 55,9% имели избы-

Таблица 1. Общая характеристика пациенток с СПКЯ, фенотип А (*n*=34)

Параметры	Показатели
Возраст, M (SD), лет	31,1 (6,7)
ИМТ, M (SD), кг/м² - ИМТ⩾25 кг/м², *n* (%)	27,2 (6,4) 19 (55,9)
Хроническая олиго/ановуляция, *n* (%) - олигоменорея, *n* (%) - бесплодие, *n* (%)	34 (100) 17 (50,0) 20 (58,8)
Гиперандрогения, *n* (%): - клиническая (акне/гирсутизм), *n* (%) - биохимическая (повышение сывороточного уровня тестостерона), *n* (%)	34 (100) 28 (82,4) 23 (67,6)
Поликистозные яичники по данным УЗИ, *n* (%)	34 (100)
ИР, *n* (%)	17 (50,0)
Гестационный сахарный диабет в анамнезе, *n* (%)	6 (17,6)
Сахарный диабет 2 типа в семье, *n* (%)	21 (61,8)
АМГ, M (SD), нг/мл	6 (2,8)

Таблица 2. Динамика гормональных и метаболических показателей после 3 месяцев приема комбинации МИ и ДХИ 40:1 (*n*=34)

Показатель	До лечения, M (SD), *Me (Q1; Q3)	После лечения, M (SD), *Me (Q1; Q3)	Различие (после–до лечения), Me (Q1; Q3)	*p*
ФСГ, мМЕд/мл	5,44 (1,35)	5,65 (1,40)	0,1 (-0,3;1)	0,3338[§]
ЛГ, мМЕд/мл	7,10 (2,66)	6,03 (2,12)	-1 (-2,3; 0,8)	0,0058[§]
Эстрадиол, пмоль/л	148 (111; 286)*	190 (150; 316)*	27 (0,0; 57,0)	0,0003[#]
Общий тестостерон, нмоль/л	2,02 (0,73)	1,51 (0,52)	-0 (-1,0; -0,1)	<0,0001[§]
Свободный тестостерон, пг/мл	2,9 (1,6; 4,5)*	2,0 (1,0; 2,5)*	-0 (-2,0; 0,0)	0,0002[#]
ГСПГ, нмоль/л	40,78 (22,66)	69,15 (21,66)	29 (3,0; 49,0)	<0,0001[§]
Глюкоза, ммоль/л	5,00 (0,44)	4,89 (0,39)	-0,05 (-0,3; 0,1)	0,1145[§]
Инсулин, мкЕд/мл	9,9 (5,4; 14,8)*	7,2 (5,6; 9,1)*	-1 (-6; 0,0)	0,0116[#]
Индекс ИР (HOMA)	2,9 (1,0; 5,0)*	1,6 (1,0; 2,8)*	-0 (-1,4; 0,0)	0,0007[#]
ИМТ, кг/м^2	33,25 (3,77)	31,00 (3,83)	-2 (-2,1; 0,0)	0,0029[§]

Примечание:
[§] t-критерий Стьюдента;
[#] t-критерий Вилкоксона.

Таблица 3. Общая характеристика пациенток с СПКЯ с наличием и отсутствием инсулинорезистентности (*n*=34)

Показатели	Группа 1: пациентки с ИР (*n*=17)	Группа 2: пациентки без ИР (*n*=17)	*p*
Возраст, M (SD), лет	30,1 (7,3)	32,2 (5,9)	>0,05
ИМТ, M (SD), кг/м^2 - ИМТ≥25 кг/м^2, *n* (%)	30,5 (6,4) 14 (82,4)	23,9 (4,6) 5 (29,4)	0,0032 0,0019
Хроническая олиго/ановуляция, *n* (%) - олигоменорея, *n* (%) - бесплодие, *n* (%)	17 (100) 8 (47,1) 11 (64,7)	17 (100) 9 (52,9) 9 (52,9)	>0,05 >0,05 >0,05
Гиперандрогения, *n* (%): - клиническая (акне/гирсутизм), *n* (%) - биохимическая (повышение сывороточного уровня тестостерона), *n* (%)	17 (100) 13 (76,5) 15 (88,2)	17 (100) 15 (88,2) 8 (47,1)	>0,05 >0,05 0,0076
Поликистозные яичники по данным УЗИ, *n* (%)	17 (100)	17 (100)	>0,05
Гестационный сахарный диабет в анамнезе, *n* (%)	4 (23,5)	2 (11,8)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа в семье, *n* (%)	11 (64,7)	10 (58,8)	>0,05
АМГ, M (SD), нг/мл	6,17 (2,87)	5,74 (2,81)	>0,05

Примечание: *p* – t-критерий Стьюдента.

Рисунок. Динамика гормональных и метаболических показателей после 3 месяцев приема комбинации МИ и ДХИ 40:1

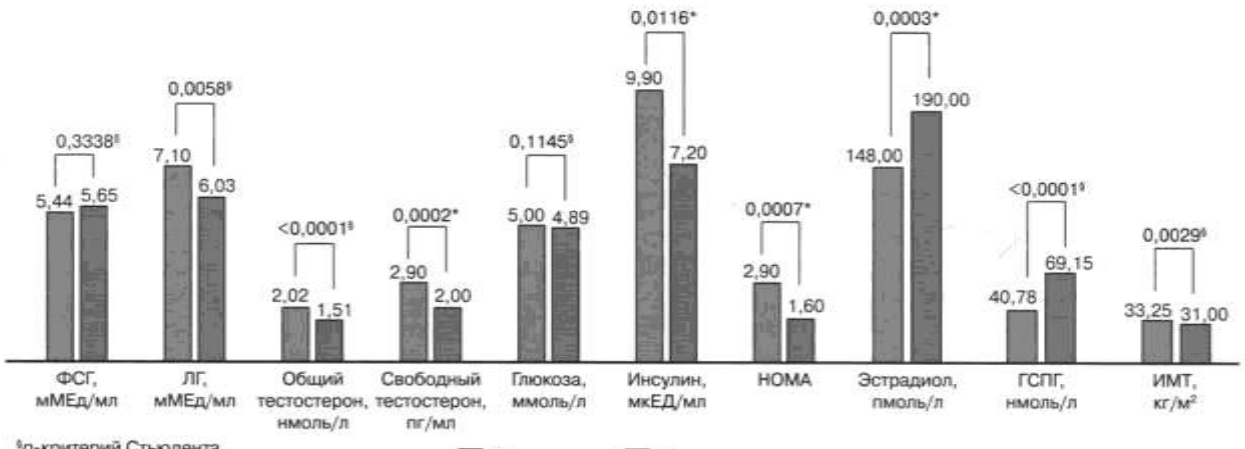


Таблица 4. Сравнение динамики гормональных и метаболических показателей до и после 3 месяцев приема комбинации МИ и ДХИ 40:1 у пациенток с наличием и отсутствием инсулинорезистентности (*n*=34)

Показатели	Группа 1: пациентки с ИР (*n*=17)			p_1	Группа 2: пациентки без ИР (*n*=17)			p_2	p_3
	До лечения, M (SD), *Me (Q1; Q3)	После лечения, M (SD), *Me (Q1; Q3)	Различие (после–до лечения), Me (Q1; Q3)		До лечения, M (SD), *Me (Q1; Q3)	После лечения, M (SD), *Me (Q1; Q3)	Различие (после–до лечения), Me (Q1; Q3)		
ФСГ, мМЕд/мл	5,20 (1,40)	5,65 (1,19)	0,6 (0,0; 1,0)	0,3255$^{\Delta}$	5,68 (1,28)	5,65 (1,62)	0 (-0,3; 0,4)	0,9628$^{\Delta}$	0,2823$^{\Delta}$
ЛГ, мМЕд/мл	6,97 (2,40)	5,86 (2,24)	-1 (-2,6; 0,8)	0,0703$^{\Delta}$	7,23 (2,96)	6,19 (2,05)	-1 (-2,0; 0,0)	0,2426$^{\Delta}$	0,9265$^{\Delta}$
Эстрадиол, пмоль/л	140 (95,0; 316,0)*	170 (128,0; 355,0)*	20 (0,0; 57,0)	0,0186#	148 (112,0; 249,0)*	190 (160,0; 304,0)*	29 (19,0; 55,0)	0,0057#	0,5582*
Общий тестостерон, нмоль/л	2,25 (0,70)	1,64 (0,45)	-1 (-1,0; -0,4)	0,0048$^{\Delta}$	1,80 (0,70)	1,38 (0,57)	0 (-0,6; 0,0)	0,0662$^{\Delta}$	0,2816$^{\Delta}$
Свободный тестостерон, пг/мл	2,9 (1,6; 4,5)*	1,8 (1,1; 2,5)*	-0 (-1,9; 0,0)	0,0096#	2,9 (2,0; 4,0)*	2,0 (1,0; 2,5)*	0 (-2,0; 0,0)	0,0069#	0,7176#
ГСПГ, нмоль/л	33,40 (22,56)	60,59 (21,33)	29 (3,0; 51,0)	0,0010$^{\Delta}$	48,16 (20,85)	77,71 (18,88)	28 (3,0; 45,0)	0,0001$^{\Delta}$	0,7988$^{\Delta}$
Глюкоза, ммоль/л	5,06 (0,50)	4,94 (0,27)	-0,06 (-0,4; 0,1)	0,3977$^{\Delta}$	4,93 (0,38)	4,83 (0,48)	-0,05 (-0,2; 0,1)	0,5059$^{\Delta}$	0,1834$^{\Delta}$
Инсулин, мкЕд/мл	15 (11,8; 16,2)*	9,1 (7,9; 14,7)*	-6 (-8,0; -2,1)	0,0056#	5,4 (5,1; 6,0)*	5,6 (5,1; 6,0)*	0 (-0,3; 0,0)	0,8785#	0,0093#
Индекс ИР (HOMA)	3,3 (3,0; 6,0)*	2,1 (1,6; 3,8)*	-1 (-1,9; -0,2)	0,0027#	1,0 (0,8; 2,1)*	1,0 (1,0; 1,6)*	0 (-0,3; 0,0)	0,0754#	0,0038#

Примечание:
$^{\Delta}$ – t-критерий Стьюдента;
– t-критерий Вилкоксона;
p_3 – значимость различий между группами 1 и 2.

точную массу тела или ожирение (ИМТ³25 кг/м²), у половины обнаружена ИР, у 17,6% – гестационный сахарный диабет в анамнезе и у 61,8% – семейный анамнез сахарного диабета 2 типа. Характерным признаком для обследуемых пациенток был высокий уровень АМГ, который в среднем составил 6±2,8 нг/мл, при этом у 41,2% превышал верхнюю границу нормы.

Сравнительные данные гормональных и метаболических параметров до и после 3 месяцев приема комбинации МИ и ДХИ 40:1 представлены в таблице 2 и на рисунке. Было отмечено статистически значимое увеличение сывороточного уровня эстрадиола на фоне снижения общего и свободного тестостерона и увеличения ГСПГ. Показатель ЛГ в начале исследования превышал уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла у 70,6% пациенток с СПКЯ, и, хотя у большинства (64,7%) такая тенденция сохранилась через 3 месяца приема инозитола, средний уровень ЛГ достоверно снизился (p=0,0058). При этом уровень ФСГ оставался стабильным. Прием комбинации МИ и ДХИ в соотношении 40:1 оказал значимое положительное влияние на маркеры метаболизма: достоверно снизились уровень инсулина, индекс ИР (HOMA) и ИМТ. Каких-либо нежелательных явлений в период терапии у пациенток отмечено не было.

Также мы провели сравнительную оценку динамики гормональных и метаболических показателей после приема инозитола у пациенток с СПКЯ при наличии ИР (группа 1, n=17) и отсутствии ИР (группа 2, n=17) (табл. 3). Большинство пациенток с ИР (82,4%) имели избыточную массу тела или страдали ожирением, тогда как без ИР – только 29,4% (p=0,0019). Большинство из них (88,2% в сравнении с 47,1% в группе пациенток без ИР) имели повышенный уровень тестостерона в крови. Следует отметить, что семейный анамнез нарушений углеводного обмена имели почти две трети пациенток, независимо от текущего инсулинового статуса.

В таблице 4 представлен сравнительный анализ динамики гормональных и метаболических показателей у пациенток с наличием и отсутствием ИР. В обеих группах после 3 месяцев приема комбинации МИ и ДХИ 40:1 статистически значимо увеличился сывороточный уровень эстрадиола и ГСПГ, уменьшились показатели ЛГ, общего и свободного тестостерона. В группе женщин с ИР значительно снизились уровни инсулина и индекс ИР (HOMA), которые в группе без ИР находились в пределах нормативных показателей.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования выявили высокую частоту ИР, гестационного сахарного диабета в анамнезе, избыточной массы тела и ожирения у обследованных нами женщин, что свидетельствует о значительной ассоциации метаболических нарушений и клинико-лабораторных проявлений классического фенотипа СПКЯ. Более 60% пациенток имели семейный анамнез сахарного диабета 2 типа, причем частота последнего не отличалась между группами с нормальным уровнем инсулина и с ИР. Семейный анамнез сахарного диабета 2 типа является доказанным фактором риска развития СПКЯ и метаболических нарушений [23], поэтому с большой долей вероятности мы можем предполагать наличие нарушений углеводного обмена и у многих пациенток с нормальным уровнем инсулина в крови. Также это может свидетельствовать о недостаточной информативности определения сывороточного уровня инсулина и индекса ИР (HOMA) для выявления начальных признаков ИР. С этой целью может быть полезен пероральный тест с 75 г глюкозы для определения толерантности не только к глюкозе, но и инсулину.

Мы продемонстрировали положительное влияние ежедневного приема 2255 мг инозитола (комбинация МИ и ДХИ в соотношении 40:1) на метаболические параметры у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ при отсутствии каких-либо нежелательных явлений. Так, через 3 месяца терапии достоверно снизились показатели ИР – уменьшился ИМТ (p=0,0029), снизился индекс ИР (HOMA) (p=0,0007) и в 2,4 раза уменьшилось количество пациенток с повышенным уровнем инсулина в крови. Уровень глюкозы плазмы имел тенденцию к снижению, но находился в пределах нормативного диапазона, поэтому мы не можем оценивать динамику гликемии как положительную или отрицательную.

Характерным для СПКЯ считается нарушение соотношения уровня гонадотропных гормонов гипофиза, регулирующих стероидогенез в яичниках, когда секреция ЛГ в первую фазу менструального цикла превышает секрецию ФСГ [24], что мы наблюдали у 70,6% наших пациенток. Избыток или чрезмерная пульсация ЛГ вызывает пролиферацию тека-клеток яичников и продукцию ими андрогенов, подавляя при этом активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены. Одновременно ЛГ активирует рецепторы в клетках гранулезы и вызывает преждевременную остановку роста антральных фолликулов и их накопление в яичнике [25]. Через 3 месяца приема комбинации МИ и ДХИ количество пациенток с нарушенным соотношением ЛГ/ФСГ уменьшилось незначительно, но средний уровень ЛГ достоверно снизился с 7,10±2,66 до 6,03±2,12 (p=0,0058), при этом показатель ФСГ оставался стабильным. Данная тенденция может свидетельствовать о необходимости более длительного приема инсулинсенситайзеров для коррекции гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимодействий.

К дополнительным маркерам СПКЯ относится повышенный уровень АМГ, секретируемого преантральными фолликулами [26], которые в большом количестве были представлены в яичниках обследуемых нами женщин, у 41,2% уровень АМГ превышал верхнюю границу нормы. Какой-либо динамики показателя после приема инозитола мы не отметили, что также, возможно, обусловлено недостаточно длительным курсом терапии.

В отличие от АМГ и соотношения ЛГ/ФСГ, степень яичниковой гиперандрогении значительно

снизилась уже через 3 месяца терапии. Если в начале исследования сывороточный уровень общего тестостерона превышал нормативный диапазон у 67,6% женщин, а свободного тестостерона – у 55,9%, то через 3 месяца – только у 23,5 и 14,7% соответственно (p=0,013; 0,0002). При этом средний показатель ГСПГ статистически достоверно вырос (p<0,0001).

Отмеченный факт особенно важен у пациенток с СПКЯ, планирующих беременность, так как повышенный синтез андрогенов в яичниках по механизму отрицательной обратной связи ведет к аномальной реакции ЛГ на триггерное воздействие ГнРГ и нарушению центральных механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [27]. В большинстве случаев аномальная реакция формируется в период внутриутробного развития и ассоциирована с повышенной выработкой АМГ у беременных женщин с СПКЯ. Кроме непосредственного стимулирующего влияния на пульсационный выброс ЛГ, АМГ ингибирует активность ароматазы в плаценте, тем самым повышая биодоступность андрогенов для плода [28]. Таким образом, под влиянием гиперандрогенного статуса у матери происходит андроген-ассоциируемое перепрограммирование нейронального ответа на ГнРГ и рождение ребенка с нарушенным чрезмерным синтезом ЛГ и высоким риском развития СПКЯ [29].

Важным аспектом терапии МИ и ДХИ в соотношении 40:1 явилось статистически достоверное увеличение сывороточного уровня эстрадиола, которое в сочетании со снижением уровня общего тестостерона может свидетельствовать о ее восстановительном влиянии на стероидогенез в яичниках. Следует при этом учитывать, что увеличение дозы ДХИ в соотношении нежелательно, так как вызывает снижение экспрессии ароматазы в клетках гранулезы и блокирует превращение андрогенов в эстрогены [30]. Сравнение между группами пациенток, разделенных по наличию (группа 1) или отсутствию ИР (группа 2), показало более высокую частоту ожирения (82,4%) и биохимической гиперандрогении (88,2%) в первой группе в сравнении со второй (29,4 и 47,1% соответственно). Это является дополнительным подтверждением взаимного негативного влияния ожирения и гиперандрогении друг на друга.

Мы не обнаружили отличий в динамике гормональных показателей после терапии инсулинсенситайзерами между группами женщин с выявленной ИР и без нее. Данный факт, по нашему мнению, свидетельствует не столько об эффективности инозитола у женщин без ИР, сколько о более широком распространении нарушений углеводного обмена среди включенных в исследование пациенток и недостаточной информативности использованных тестов выявления ИР.

Ограничения исследования

Настоящий анализ был ограничен 12-недельным наблюдением, что исключало долгосрочную оценку эффектов комбинации МИ и ДХИ. Также этого периода было недостаточно для достижения и анализа клинических изменений, таких как нормализация менструального цикла, восстановление репродуктивной функции, клинических проявлений гиперандрогении. Необходимы дальнейшие исследования с использованием большего размера выборки и более чувствительных тестов выявления ИР.

Заключение

Классический фенотип СПКЯ ассоциирован с высокой частотой метаболических нарушений, около 80% обследованных нами женщин имели ИР и/или семейный анамнез сахарного диабета 2 типа. Назначение комбинации МИ и ДХИ 40:1 в количестве 2255 мг в сутки в течение 3 месяцев оказало статистически значимое влияние на метаболические параметры у пациенток с СПКЯ – снизился ИМТ, уровень инсулина в крови, индекс ИР (HOMA)). Улучшились маркеры яичникового стероидогенеза – снизился сывороточный уровень общего и свободного тестостерона, достоверно выросли концентрации ГСПГ и эстрадиола. Секреция ЛГ значительно снизилась через 3 месяца терапии, но оставалась повышенной в отношении ФСГ в начале менструального цикла, что может свидетельствовать о целесообразности более длительного приема инсулинсенситайзеров. Кроме того, следует учитывать недостаточную чувствительность индекса ИР (HOMA) и в ряде случаев рекомендовать проведение перорального глюкозотолерантного теста с определением инсулина в крови для выявления пациенток на более ранних этапах развития ИР, что позволит расширить когорту комплаентных пациенток с СПКЯ к назначению препаратов инозитола.

Литература/References

1. *Tosi F., Bonora E., Moghetti P.* Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: A comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. Hum. Reprod. 2017; 32(12): 2515-21. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex308.
2. *Cassar S., Misso M.L., Hopkins W.G., Shaw C.S., Teede H.J., Stepto N.K.* Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. Hum. Reprod. 2016; 31(11): 2619-31. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew243.
3. *Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J., Moran L.J.* Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2012; 18(6): 618-37. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms030.
4. *Ovalle F., Azziz R.* Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertil. Steril. 2002; 77(6): 1095-105. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03111-4.
5. *Patel S.* Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2018; 182: 27-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008.
6. *Tuorila K., Ollila M.M., Jarvenlin M.R., Tapanainen J.S., Franks S.* et al. Hyperandrogenemia in early adulthood is an independent risk factor for abnormal glucose metabolism in middle age. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2021; 106(11): e4621-33. https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab456.
7. *Carlomagno G., Unfer V., Roseff S.* The D-chiro-inositol paradox in the ovary. Fertil. Steril. 2011; 95(8): 2515-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.027.

8. *Joham A.E., Norman R.J., Stener-Victorin E., Legro R.S., Franks S., Moran L.J.* et al. Polycystic ovary syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(9): 668-80. https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2.
9. *Unluhizarci K., Karaca Z., Kelestimur F.* Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. World J. Diabetes. 2021; 12(5): 616-29. https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.616.
10. *Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., Vailati S., Candiani M., Baillargeon J.P.* Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. Reprod. Sci. 2014; 21(7): 854-8. https://dx.doi.org/10.1177/1933719113518985.
11. *Heimark D., McAllister J., Larner J.* Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. Endocr. J. 2014; 61(2): 111-7. https://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0423.
12. *Laganà A.S., Garzon S., Casarin J., Franchi M., Ghezzi F.* Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. Trends Endocrinol. Metab. 2018; 29(11): 768-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.001.
13. *Monastra G., Vazquez-Levin M., Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Laganà A.S., Unfer V.* D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. Basic Clin. Androl. 2021; 31(1): 13. https://dx.doi.org/10.1186/s12610-021-00131-x.
14. *Nordio M., Basciani S., Camajani E.* The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019; 23(12): 5512-21. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
15. *Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M.* Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. J. Cell. Physiol. 2019; 234(6): 9387-98. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.27623.
16. *Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L.* et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 364-79. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
17. *Пустотина О.А.* Фенотипы синдрома поликистозных яичников. Фарматека. 2023; 30(4-5): 156-63. [Pustotina O.A. Polycystic ovary syndrome phenotypes. Farmateka. 2023; 30(4-5): 156-63. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.156-163.
18. *Unfer V., Dinicola S., Russo M.* A PCOS Paradox: does inositol therapy find a rationale in all the different phenotypes? Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(7): 6213. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24076213.
19. *Пустотина О.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В.* Роль инозитола в репродукции человека. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 111-8. [Pustotina O.A., Dikke G.B., Ostromensky V.V. Inositol and human reproduction. Obstetrics and Gynecology. 2022; (2): 111-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.111-118.
20. *Чернуха Г.Е., Найдукова А.А., Каприна Е.К., Мирошина Е.Д., Донников А.Е.* Молекулярно-генетические и эндокринные предикторы восстановления регулярного менструального ритма на фоне терапии метформином при синдроме поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2022; 3: 80-8. [Chernukha G.E., Naidukova A.A., Kaprina E.K., Miroshina E.D., Donnikov A.E. Molecular genetic and endocrine predictors of menstrual cycle regulation in patients with polycystic ovary syndrome undergoing metformin treatment. Obstetrics and Gynecology. 2022; (3): 80-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.80-88.
21. *Хащенко Е.П., Наджарян А.Г., Уварова Е.В.* Эффективность дифференцированного подхода к терапии пациентов с синдромом поликистозных яичников с использованием инозитолов и комбинированных оральных контрацептивов в раннем репродуктивном возрасте. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 154-66. [Khashchenko E.P., Nadzharyan A.G., Uvarova E.V. Effectiveness of a differentiated approach to the treatment of patients with polycystic ovary syndrome using inositols and combined oral contraceptives in early reproductive age. Obstetrics and Gynecology. 2021; (3): 154-66. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.154-166.
22. *Munro M.G., Balen A.H., Cho S.H., Critchley H.O.D., Diaz I., Ferriani R.* et al. The FIGO ovulatory disorders classification system. Int. J. Gynecol. Obstet. 2022; 159(1): 1-20. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14331.
23. *Genazzani A., Battipaglia C., Petrillo T., Alberti C., Patrizi B., Tomatis V.* et al. HIE (hepatic insulin extraction) index in overweight/ obese. PCOS patients with or without familial diabetes. Gynecol. Reprod. Endocr. Metab. 2022; 3(1): 57-68. https://dx.doi.org/10.53260/grem.223019.
24. *Karkera S.* The clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS) and the treatment options. Eur. J. Biol. Med. Sci. Res. 2023; 11: 57-91. https://dx.doi.org/10.37745/ejbmsr.2013/vol11n15791.
25. *De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V., Massaro M.G., Morgante G., Petraglia F.* Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14(1): 38. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x.
26. *Lie Fong S., Laven J.S.E., Duhamel A., Dewailly D.* Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. Hum. Reprod. 2017; 32(8): 1723-31. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex226.
27. *Wawrzkiewicz-Jałowiecka A., Kowalczyk K., Trybek P., Jarosz T., Radosz P., Setlak M., Madej P.* In search of new therapeutics-molecular aspects of the PCOS pathophysiology: genetics, hormones, metabolism and beyond. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(19): 7054. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21197054.
28. *Silva M.S.B., Giacobini P.* New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. Cell. Mol. Life Sci. 2021; 78(1): 1-16. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-020-03576-x.
29. *Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W.* et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil. Steril. 2009; 91: 456-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
30. *Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., Lui J., Xella S., Marsella T.* et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14(1): 52. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2.

Поступила 23.08.2023
Принята в печать 05.09.2023
Received 23.08.2023
Accepted 05.09.2023

Сведения об авторах:
Пустотина Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, +7(916)926-76-52, pustotina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6117-7270,
190013, Россия, Санкт-Петербург, пр. Московский, д. 22, литер М, пом. Н.
Расулова Ирина Александровна, врач акушер-гинеколог, ООО «Эйч-Клиник», +7(916)354-43-25, irisha.harmony@gmail.com,
127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 6А, стр.1.

Authors' information:
Olga A. Pustotina, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, +7(916)926-76-52, pustotina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6117-7270, 190013, Russia, St. Petersburg, Moskovsky Ave., 22M, office N.
Irina A. Rasulova, obstetrician-gynecologist, H-Clinic LLC, +7(916)354-43-25, irisha.harmony@gmail.com, 127083, Russia, Moscow, March 8 str., 6A-1.

UNITED PHARMA LABORATORIES
Enjoy Health!

КОМПЛЕКСНАЯ ПОДДЕРЖКА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ



АКТИФЕРТ®-ГЕЛЬ

ПОДДЕРЖКА ФЕРТИЛЬНОЙ СРЕДЫ ПРИ ЗАЧАТИИ



АКТИФЕРТ®-ГИНО

ЕСТЕСТВЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕГУЛЯРНОГО ЦИКЛА И ОВУЛЯЦИЙ



АКТИФЕРТ®-АНДРО

ПОВЫШЕНИЕ ОПЛОДОТВОРЯЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА СПЕРМАТОЗОИДОВ



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

©Коллектив авторов, 2023

И.В. НИКИТИНА[1], О.А. КРОГ-ЙЕНСЕН[1,2], А.Ю. БУДИНА[1], А.Б. ГОРДЕЕВ[1], В.В. ЗУБКОВ[1,2], Д.Н. ДЕГТЯРЕВ[1,2], Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ[1,3], А.А. ЛЕНЮШКИНА[1]

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППЫ В, У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

Стрептококк группы В (СГВ, Streptococcus agalactiae) является одной из ведущих причин неонатальных инфекций и продолжает оставаться одним из самых частых возбудителей раннего неонатального сепсиса. В статье представлен клинический случай нетипичного течения системной ранней неонатальной инфекции, вызванной СГВ, у недоношенного ребенка, родившегося на 36-й неделе гестации. Начальными клиническими проявлениями явились выраженные гипербилирубинемия и анемия в первые часы жизни, что более характерно для течения гемолитической болезни новорожденного, однако редко сопровождает реализацию СГВ-инфекции у новорожденных. Проведены подробный анализ течения, клинических, лабораторных данных пациента и их сопоставление с современными мировыми данными. В публикации также представлен подробный литературный обзор об эпидемиологии, этиологии, диагностике инфекций, вызванных СГВ, у беременных женщин и новорожденных. Особое внимание уделено аспектам скрининга и своевременной диагностики СГВ-инфекций у беременных, способствующих значительному сокращению случаев тяжелого течения и неблагоприятных исходов СГВ-инфекций у новорожденных детей.
Заключение: ***Проведение комплекса пренатальных скрининговых мероприятий в совокупности с использованием современных методов быстрой микробиологии и молекулярно-генетических методов исследования постнатально позволяет в кратчайшие сроки верифицировать диагноз недоношенным новорожденным, своевременно начать этиопатогенетическую терапию и избежать развития инвалидизирующих осложнений.***

Ключевые слова: *Streptococcus agalactiae, новорожденный, инфекция, вызванная стрептококком группы В, беременные, гемолиз.*

Вклад авторов: Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А. – концепция работы; Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Будина А.Ю. – написание текста; Никитина И.В., Ленюшкина А.А., Гордеев А.Б., Зубков В.В., Припутневич Т.В., Дегтярев Д.Н. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России на 2021–2023 гг. «Ранняя малоинвазивная диагностика и предикция инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных с использованием современных эхографических, микробиологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования», 121032500123-2.
Согласие пациентов на публикацию: Мать новорожденного подписала информированное согласие на публикацию данных.

Для цитирования: Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Будина А.Ю., Гордеев А.Б., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Припутневич Т.В., Ленюшкина А.А. Инфекция, вызванная стрептококком группы В, у беременных и новорожденных: клиническое наблюдение и современное состояние проблемы. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 180–190
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.136

©A group of authors, 2023

I.V. NIKITINA[1], O.A. KROGH-JENSEN[1,2], A.YU. BUDINA[1], A.B. GORDEEV[1], V.V. ZUBKOV[1,2], D.N. DEGTYAREV[1,2], T.V. PRIPUTNEVICH[1,3], A.A. LENYUSHKINA[1]

GROUP B STREPTOCOCCUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS: CLINICAL CASE AND CURRENT STATE OF THE PROBLEM

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

Group B streptococcus (GBS) is a significant cause of neonatal infections, particularly early-onset neonatal sepsis (EONS). This article presents a clinical case of an atypical course of systemic early neonatal infection caused by GBS in a preterm baby born at 36 weeks of gestation. The initial clinical manifestations, including pronounced hyperbilirubinemia and anemia, were more commonly associated with hemolytic disease of the newborn rather than GBS infection. A comprehensive analysis of the patient's course, clinical and laboratory data is provided, along with a comparison to current global findings. The publication also reviews the epidemiology, etiology, and diagnosis of GBS infections in pregnant women and newborns, with a specific focus on screening and timely diagnosis to reduce the severe outcomes associated with GBS infections in newborns.

Conclusion: *Implementing prenatal screening measures, in conjunction with rapid microbiology and molecular genetic research methods, enables the prompt verification of premature newborn diagnoses. This approach facilitates the timely initiation of etiopathogenetic therapy and helps prevent the development of disabling complications.*

Keywords: *Streptococcus agalactiae, newborn, group B streptococcus infection, pregnant women, hemolysis.*

Authors' contributions: Nikitina I.V., Krog-Jensen O.A. – conception of the study; Nikitina I.V., Krog-Jensen O.A., Budina A.Yu. – drafting of the manuscript; Nikitina I.V., Lenyushkina A.A., Gordeev A.B., Zubkov V.V., Priputnevich T.V., Degtyarev D.N. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of the state assignment of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia for 2021–2023 "Early minimally invasive diagnosis and prediction of infectious and inflammatory diseases in newborns using modern echographic, microbiological, immunological and molecular genetic research methods", 121032500123-2.
Patient Consent for Publication: The mother of the newborn provided informed consent for the publication of the data.

For citation: Nikitina I.V., Krogh-Jensen, Budina A.Yu., Gordeev A.B., Zubkov V.V., Degtyarev D.N., Priputnevich T.V., Lenyushkina A.A. Group B Streptococcus infection in pregnant women and newborns: clinical case and current state of the problem. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 180-190 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.136

Стрептококк группы В (СГВ, *Streptococcus agalactiae*) – это грамположительный кокк, являющийся факультативным анаэробом – представителем оппортунистической микрофлоры желудочно-кишечного и мочеполового трактов человека. Колонизация влагалища стрептококком группы В отмечается в норме у 10–30% женщин [1–3]. Однако данный микроорганизм, не имеющий этиологической значимости вне беременности, представляет потенциальную угрозу во время беременности, поскольку приблизительно 50% женщин-носителей передают СГВ своим новорожденным детям, и при отсутствии интранатальной профилактики у 1–2% новорожденных детей развиваются тяжелые системные инфекции, вплоть до сепсиса и инфекционно-токсического шока, сопровождающиеся высокими показателями летальности [1].

Основной путь передачи СГВ новорожденному ребенку – вертикальный (восходящий); при этом инфицирование происходит внутриутробно либо интранатально после разрыва плодных оболочек в процессе заглатывания инфицированных околоплодных вод во время родов. Не исключается также трансплацентарный путь передачи инфекции, вызванной СГВ [3].

В настоящее время СГВ является одной из ведущих причин неонатальных инфекций и продолжает оставаться одним из самых частых (40–45% случаев) возбудителей раннего неонатального сепсиса.

Среди всех случаев неонатальной СГВ-инфекции 72% приходится на доношенных новорожденных [1]. Однако показатели смертности и заболеваемости, ассоциированной с СГВ-инфекцией, значительно выше в когорте недоношенных новорожденных и составляют 19,2% у недоношенных детей в сравнении с 2,1% – у доношенных [4].

В мировой практике существует два различных подхода к профилактике СГВ-инфекции у новорожденных: первый из них предусматривает проведение универсального скрининга (микробиологическое исследование вагино-ректального мазка у всех беременных женщин на сроке 35–37 недель с целью выявления СГВ и проведения антибиотикопрофилактики во время родов при положительном результате скрининга) [3]. Второй основан на оценке степени риска развития СГВ-инфекции

у новорожденных, когда решение о проведении антибиотикопрофилактики в родах принимается с учетом оценки ряда значимых факторов, включающих в себя наличие бактериурии у беременных, факт преждевременных родов, лихорадку в родах, длительный безводный промежуток свыше 18–24 ч, наличие неонатальной СГВ-инфекции у детей от предыдущих беременностей [5, 6].

В странах, где утверждено использование протоколов, основанных на проведении регулярного скрининга на СГВ, отмечается более низкая заболеваемость ранней неонатальной СГВ-инфекцией, по сравнению с показателями стран, где применяются рекомендации, основанные на оценке факторов риска СГВ-инфекции [5]. Так, в ходе наиболее современного и масштабного исследования данной проблемы было показано, что внедрение национального протокола по интранатальной антибиотикопрофилактике СГВ в США привело к снижению заболеваемости неонатальной СГВ-инфекцией более чем на 80%: с 1,8 новорожденных на 1000 живорождений в 1990 г. до 0,23 новорожденных на 1000 живорождений в 2015 г. Авторы данного исследования подчеркивают, что ключевыми акушерскими мерами по профилактике передачи СГВ-инфекции новорожденному являются: универсальный пренатальный скрининг, правильный сбор и обработка микробиологических образцов биологического материала и проведение интранатальной антибиотикопрофилактики [1].

В зависимости от времени возникновения первых симптомов заболевания у новорожденных принято выделять СГВ-инфекцию с ранним или поздним началом клинических проявлений; при этом значительно различаются как локализация инфекционных очагов, так и течение заболевания, частота возникновения и тип осложнений.

1. СГВ-инфекция с ранним началом развивается в первые 7 суток после рождения ребенка; наиболее часто признаки инфекции присутствуют уже в первые 24 ч жизни. Инфекция протекает в виде пневмонии или сепсиса, реже менингита. Без своевременного начала антибактериальной терапии наступает быстрое клиническое ухудшение [1–3].

2. СГВ-инфекция с поздним началом развивается позднее 7 суток после рождения до 2–3 месяцев, характеризуется развитием бактериемии, менингита или реже – инфекции мягких тканей [7].

По данным мировой литературы, самыми частыми симптомами ранней СГВ-инфекции являются: бледность, тахикардия и гипотензия, дыхательные нарушения (стонущее дыхание, тахипноэ), цианоз, апноэ, вялость, плохое сосание, симптомы дискинезии желудочно-кишечного тракта: срыгивание, вздутие живота, явления пареза кишечника. Лихорадка обычно наблюдается только у доношенных новорожденных, у недоношенных детей зачастую ни лихорадки, ни гипотермии не отмечается.

Гематологические нарушения у детей с СГВ не являются ведущими и ранее не описывались как начальные симптомы СГВ-инфекции. Целью данной публикации явилось описание клинического случая нетипичного течения СГВ-инфекции с ранним началом клинических проявлений у позднего недоношенного ребенка, а также современных подходов к диагностике, терапии и профилактике СГВ инфекции у новорожденных.

Клиническое наблюдение

Недоношенный мальчик массой тела 2091 г, длиной 45 см родился у женщины 32 лет. Настоящая беременность первая, роды первые, преждевременные, на 36-й неделе гестации путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в связи с развитием острой гипоксии плода.

Данная беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона, протекала на фоне анемии беременных легкой степени, хронической артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, корригированного диетотерапией. Скрининг на СГВ проведен в III триместре беременности в сроке 35 недель гестации: СГВ не обнаружен.

Ребенок извлечен без асфиксии. Оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов, реанимационные мероприятия не потребовались. Новорожденный ребенок в удовлетворительном состоянии поступил в детское физиологическое отделение. Однако в возрасте 1 ч жизни в состоянии ребенка отмечена отрицательная динамика за счет бледности и желтушного прокрашивания кожных покровов.

При диагностическом поиске были использованы клинические (общий терапевтический осмотр пациента), современные лабораторные, инструментальные, инновационные микробиологические (времяпролетная масс-спектрометрия) и молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) методы обследования.

Микробиологическое исследование проводилось культуральным методом с использованием селективных и неселективных питательных сред для выделения факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов. Посев отделяемого со слизистой ротоглотки и прямой кишки, а также глубокого трахеобронхиального аспирата проводили на колумбийский кровяной агар (OXOID, Великобритания), хромогенную прозрачную среду для возбудителей инфекций мочевого тракта Brilliance UTI Уроселект (OXOID, Великобритания), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), среду Энтерококкагар (Оболенск, Россия), агар Сабуро (OXOID, Великобритания) и среду для выявления и дифференциации *Streptococcus B* (*S.agalactiae*) (ХРОМагар, Франция). Культивирование производили в аэробных условиях при 37°С в течение 24–48 ч. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли методом MALDI-TOF-MS (матрично-активированная лазерная дезорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (Matrix-Assisted Lazer Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) с помощью масс-спектрометра Microflex с программным обеспечением MaldiBioTyper версии 4.1 (BrukerDaltonics, Германия). При получении значений SCORE ⩾2,0 культуру считали с высокой вероятностью иден-

тифицированной до вида. Образцы крови отбирали в коммерческие флаконы для обнаружения и выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов из крови (BioMerieux, Франция). Культивирование проводили в автоматическом гематологическом анализаторе Bact/Alert (BioMerieux, США).

Молекулярно-генетическое исследование выполнялось методом ПЦР: биоматериал собирали в транспортную среду для биопроб СТОР-Ф (ООО «ДНК-Технология», Россия), дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) для анализа выделяли щелочным лизисом клеток в ходе термического инкубирования. Идентификацию проводили с помощью набора реагентов для выявления ДНК *Streptococcus agalactiae* (стрептококка группы В) (ООО «ДНК-Технология», Россия) методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТпрайм (ООО «ДНК-Технология», Россия). Количество возбудителя оценивали исходя из значения порогового цикла (ср).

По результатам обследования у ребенка в клиническом анализе крови отмечались лейкопения (уровень лейкоцитов составил $4{,}76\times10^9$/л), анемия (эритроциты $2{,}64\times10^{12}$/л, гемоглобин 113 г/л, гематокрит 35%); по данным биохимического анализа крови выявлена гипербилирубинемия (общий билирубин 104,0 мкмоль/л, непрямой билирубин 94,7 мкмоль/л) за счет непрямой фракции. Учитывая выявленную анемию и гипербилирубинемию в первые часы жизни, ребенок в тяжелом состоянии с подозрением на реализацию гемолитической болезни новорожденных (ГБН) по редким факторам был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

При поступлении в ОРИТН отмечалось развитие умеренных дыхательных нарушений, в связи с чем была начата неинвазивная респираторная терапия через высокопоточные биназальные канюли.

Принимая во внимание совокупность клинико-лабораторных данных: бледность кожного покрова, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, повышение уровня непрямого билирубина по данным биохимического анализа крови в первые часы жизни, дифференциальный диагноз у доношенного новорожденного проводился между ГБН по редким факторам и манифестацией системной ранней неонатальной инфекции.

С целью дифференциальной диагностики проведено расширенное клинико-лабораторное обследование:

1) группа крови матери – A(II)Rh+ (положительный), группа крови ребенка – A(II)Rh+ (положительный), исследованы резус-фенотипы крови матери (CeCe) и ребенка (CcEe);

2) по данным повторного биохимического анализа крови через 6 ч отмечался патологический прирост уровня непрямого билирубина, который составил 8,0 мкмоль/ч;

3) проведена прямая проба Кумбса, которая дала отрицательный результат;

4) исследованы образцы крови матери – антиэритроцитарных антител не выявлено;

5) проведена проба на совместимость образцов крови матери и ребенка – кровь ребенка и матери совместима.

Учитывая полученные данные (отсутствие антиэритроцитарных антител в крови матери, отрицательная проба Кумбса, совместимость образцов крови матери и ребенка), диагноз ГБН по редким факторам у новорожденного был исключен.

С целью подтверждения или исключения течения системной ранней неонатальной инфекции ребенку проведено дополнительное комплексное обследование в объеме рентгенографии органов грудной полости, исследования лабораторных маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – С-реактивного белка (СРБ), микробиологического исследования биологических образцов пациента (посев крови на стерильность и дрожжевые грибы, посевы отделяемого из ротоглотки и со слизистой прямой кишки, молекулярно-генетическое исследование образцов крови, соскобов со слизистой ротоглотки и прямой кишки методом ПЦР).

В течение первых суток были получены следующие данные:

1) по результатам рентгенографии органов грудной клетки зарегистрировано усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента; достоверно очаговые и инфильтративные тени не определялись;

2) отмечено повышение уровня СРБ до 25,88 мг/л;

3) посев крови на стерильность и дрожжевые грибы дал отрицательный результат.

Принимая во внимание клинические данные (дыхательные нарушения с первых часов жизни, потребовавшие проведения респираторной терапии), результаты рентгенографии органов грудной клетки (усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента), результаты проведенного лабораторного обследования (лейкопения и нейтропения в клиническом анализе крови, резко положительный маркер воспалительного ответа СРБ, нарастающую в динамике гипербилирубинемию с рождения), нельзя было исключить течение ранней неонатальной инфекции – врожденной пневмонии. В связи с чем, ребенку была назначена антибактериальная терапия препаратами ампициллин-сульбактам+гентамицин;

4) в возрасте 20 ч жизни получен результат молекулярно-генетического исследования методом ПЦР соскоба из ротоглотки и со слизистой прямой кишки с целью детекции бактериальных, вирусных и грибковых агентов. В соскобе со слизистой ротоглотки детектирован *Streptococcus agalactiae* log 5,3 (199 526 копий).

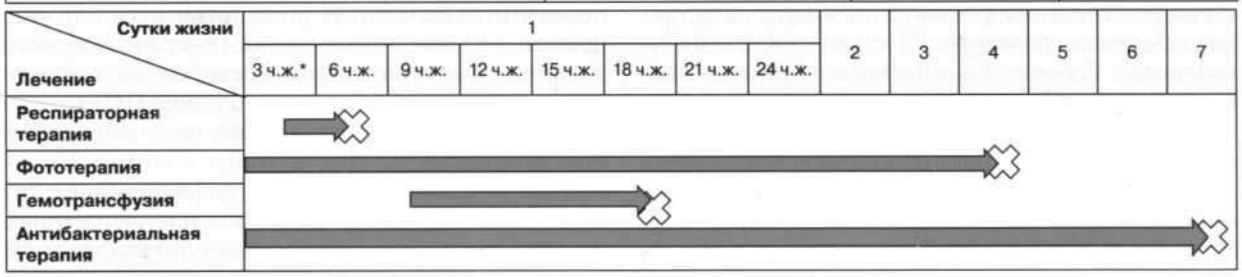
В возрасте 32 ч жизни получен результат микробиологических исследований – обнаружен рост в отделяемом слизистой ротоглотки и желудочно-кишечного тракта *Streptococcus agalactiae* в высоком титре 10^6 КОЕ/мл. Результаты микробиологического и молекулярно-генетического исследований биологического материала пациента представлены в таблице 1.

Учитывая клинические данные (бледность кожных покровов, дыхательные нарушения с первых

часов жизни, потребовавшие проведения респираторной терапии), результаты лабораторных (гипербилирубинемия с первых часов жизни, повышение уровня СРБ, детекция *Streptococcus agalactiae* методом ПЦР в соскобе со слизистой ротоглотки, рост *Streptococcus agalactiae* в титре 10^6 КОЕ/мл в ротоглотке и желудочно-кишечном тракте) и инструментальных методов обследования (усиление бронхо-сосудистого рисунка по данным рентгенографии органов грудной полости), у недоношенного ребенка подтверждено течение системной ранней неонатальной инфекции, вызванной СГВ, врожденной

Рисунок. Динамика клинических проявлений и проводимая терапия в раннем неонатальном периоде

Клинические проявления \ Сутки жизни	1	3	7
Дыхательная система Оценка дыхательных нарушений по шкале Сильвермана	2 балла	1 балл	0 баллов
Неврологический статус	Синдром угнетения ЦНС	Синдром угнетения ЦНС	Синдром угнетения ЦНС
Кожные покровы	Бледность, иктеричность до II зоны по Крамеру	Иктеричность до III зоны по Крамеру на розовом фоне	Иктеричность до I зоны по Крамеру на розовом фоне



*ч.ж. – часы жизни

Таблица 1. Результаты микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования пациента

Исследование	Результат	Время сбора биоматериала	Время получения результата
ПЦР (отделяемое ротоглотки)	*Streptococcus agalactiae* log 5,3 (199 526)	4 ч жизни	20 ч жизни
ПЦР (кровь)	*Streptococcus agalactiae* не выявлен	4 ч жизни	20 ч жизни
Посев крови	Роста нет	4 ч жизни	120 ч жизни
Посев отделяемого слизистой ротоглотки	*Streptococcus agalactiae* 10^6 КОЕ	4 ч жизни	32 ч жизни
Посев отделяемого слизистой ЖКТ	*Streptococcus agalactiae* 10^6 КОЕ	4 ч жизни	32 ч жизни

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в раннем неонатальном периоде

Показатель \ Сутки жизни	1	3	7
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	4,27	13,42	13,68
Нейтрофильный индекс	0,07	0,09	0,1
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,64	4,05	4,22
Гемоглобин, г/л	113	134	134
Общий билирубин, мкмоль/л	104	251	16
Почасовой прирост билирубина, мкмоль/л/ч	8,0	6,1	–
Резус-фенотип крови матери	CeCe	–	–
Резус-фенотип ребенка	CcEe	–	–
Проба Кумбса прямая	отрицательная	–	–
Проба Кумбса непрямая	отрицательная	–	–
СРБ, мг/л	25,88	13,26	2,84

пневмонии. Курс антибактериальной терапии был продолжен.

Ребенку проведена коррекция анемии – трансфузия отмытых эритроцитов по индивидуальному подбору с положительным клиническим эффектом (уровень гемоглобина после трансфузии составил 156 г/л, гематокрит 45%).

На 3-и сутки жизни состояние ребенка стабилизировалось, дыхательные нарушения регрессировали. По результатам обследования, выполненного на фоне проводимой терапии, отмечена положительная динамика в виде нормализации уровня лейкоцитов в клиническом анализе крови (4,27 → 13,42×10⁹/л), снижения уровня СРБ в динамике (25,88 → 13,26 мг/л) (табл. 2).

В возрасте 4 суток жизни для дальнейшего лечения и наблюдения ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для дальнейшего лечения и выхаживания.

Курс антибактериальной терапии завершен в возрасте 8 суток жизни после нормализации лабораторных маркеров ССВО и отсутствия роста *Streptococcus agalactiae* в биологических локусах пациента при контрольном микробиологическом обследовании.

По данным комплексного ультразвукового исследования (головного мозга, внутренних органов, сердца) в динамике патологии у ребенка не выявлено. Осмотрен неврологом: патологической неврологической симптоматики не отмечено.

В отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ребенок находился на совместном пребывании с мамой, на свободном грудном вскармливании; в удовлетворительном состоянии был выписан домой на 29-е сутки жизни с нормативными показателями лабораторных маркеров ССВО.

Динамика клинической симптоматики на фоне проводимого лечения представлена схематично на рисунке.

Обсуждение

Streptococcus agalactiae вызывает тяжело протекающие заболевания у новорожденных и представляет опасность для пациентов других возрастных групп. Неонатальные инфекции, вызванные СГВ, остаются в центре внимания многих специалистов в области перинатальной медицины в силу их генерализации, тяжелого течения и высоких показателей летальности.

СГВ способен вызывать тяжелые системные ранние неонатальные инфекции, такие как сепсис, менингит, пневмония, артрит и пиелонефрит, частота которых в разных странах колеблется от 0,2 до 5,0 на 1000 живорожденных детей.

Поздние неонатальные инфекции, вызванные СГВ, манифестируют в период 2–12 недель жизни, реже – в возрасте до 3 месяцев. У 80–85% заболевших поздними формами инфекция может проявляться в первую очередь менингитом. Реже диагностируют сепсис, остеомиелит, септический артрит, спорадически – этмоидит, лимфаденит, конъюнктивит, эндокардит, эпиглоттит, эмпиему плевры, некротизирующий фасциит и, в самых тяжелых случаях, – инфекционно-токсический шок.

В акушерской практике с СГВ связывают возникновение бактериемии, инфекции мочевыводящих путей, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, послеродовый эндометрит. Частота вагинального носительства СГВ широко варьирует в различных группах женщин: от 8–10% среди небеременных до 13–25% у беременных с различной степенью инфекционного риска, достигая наивысших показателей при невынашивании беременности [8].

На частоту колонизации СГВ оказывают влияние расовые особенности. Caprаro G.A. et al. (2020) отметили, что афроамериканская раса является предрасполагающим фактором риска, а в сочетании с инфекциями, передаваемыми половым путем, взаимосвязь прямолинейная [9].

В США традиционно, по данным проводимых исследований, отмечается достаточно высокий процент инфицирования беременных СГВ, в особенности среди афроамериканского населения. Более того, в США в период с 1990 по 2016 гг. также отмечен трехкратный подъем заболеваемости инвазивной СГВ-инфекцией среди небеременных взрослых (с 3,6 до 10,9 случая на 100 000), что, с учетом тяжести течения данной инфекции у взрослых, может представлять проблему для общественного здравоохранения в США [10].

На сегодня установлено, что нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры влагалища способствует развитию эндогенной инфекции с разнообразием клинической картины [11].

Спорным остается вопрос изменения показателя частоты колонизации беременных СГВ в зависимости от возраста. Gizachewet M. et al. полагают, что возраст женщины является предрасполагающим фактором риска колонизации СГВ [12]. Данные других авторов также подтверждают достоверность данной теории [13, 14]. Однако Kleweis S.M. et al. (2015), напротив, считают, что нет взаимосвязи между возрастом и колонизацией беременных СГВ [15].

В группу риска попадают женщины, ведущие активную половую жизнь и использующие комбинированные оральные контрацептивы. Отмечено, что женщины, принимавшие контрацептивы до беременности, в 7,8 раза чаще подвержены колонизации СГВ при беременности [12]. Предполагается, что данный механизм связан с нарушением естественного баланса половых гормонов, что определяет повышенную чувствительность влагалищного эпителия к адгезии возбудителя [16].

В ряде исследований выявлена прямая зависимость между паритетом и процентом колонизации беременных СГВ. Так, Vieira L.L. et al. (2019) подчеркивают закономерное повышение частоты колонизации СГВ с каждой последующей беременностью [17]. Более того, Colicchia L.C. et al. (2015) отмечают, что колонизация СГВ при первой беременности на 50% увеличивает риски колонизации при последующих беременностях [18]. Однако в

ряде работ взаимосвязи между паритетом и колонизацией СГВ учеными не установлено [19].

Вышеперечисленные факторы риска колонизации беременных СГВ многообразны, до сих пор являются предметом обсуждений и остаются в фокусе внимания исследователей из различных стран. На сегодня достоверно известно, что маркерами массивной колонизации родовых путей является бессимптомная бактериурия, ассоциированная с СГВ, и наличие в анамнезе колонизации ребенка при предшествовавшей беременности [1, 3].

В подавляющем большинстве случаев новорожденные инфицируются СГВ во время родов от матери, причем чаще это происходит при вагинальном родоразрешении [20]. При этом каскад патологических реакций, запускаемых при колонизации СГВ генитального тракта беременных и рожениц, активирует сократительную деятельность миометрия, способствуя преждевременному разрыву плодных оболочек [21]. Преждевременный разрыв плодных оболочек увеличивает риски восходящей инфекции СГВ. Заражение плода происходит при колонизации слизистых оболочек и аспирации инфицированных СГВ околоплодных вод [22].

Обращает на себя внимание прямая зависимость риска реализации инфекции от гестационного возраста новорожденного ребенка. Так, риск заболевания доношенного ребенка составляет 1–2%, недоношенного – 15–20%, а при сроке гестации менее 28 недель – практически 100% [3].

В исследованиях, проведенных ранее, подчеркивалось, что перинатальное инфицирование СГВ недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении в 50% случаев приводит к клинической манифестации генерализованного инфекционного процесса, а инфицирование доношенных новорожденных – в половине случаев лишь к развитию локальных гнойно-воспалительных процессов. Столь высокая частота развития системных инфекций может быть объяснена незрелостью иммунной системы недоношенных детей, недостаточным пулом клеток макрофагально-моноцитарного звена, дефицитом выработки и дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, регуляторных микроРНК, а также низкой колонизационной резистентностью слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Степень морфофункциональной незрелости прямо пропорциональна гестационному возрасту пациентов. Среди детей, родившихся ранее 28-й недели гестации, число генерализованных инфекций, вызванных СГВ, достигает максимальных значений.

Наличие у части штаммов СГВ дополнительных факторов патогенности делает их инвазивными, способными вызывать сепсис, поражать внутренние органы (легкие, головной мозг, суставы и др.). Инвазивность отдельных штаммов СГВ и их адаптация к определенным возрастным группам людей коррелирует с их принадлежностью к ряду серо- и генотипов, определение которых представляет высокую информационную ценность для предварительной оценки их клинической и эпидемиологической опасности [3].

Известно, что одним из основных факторов патогенности СГВ из числа экскреторных является β-гемолизин, цитолизин – токсин небелковой природы, представляющий собой орнитин-рамнолипидный пигмент, который позволяет GBS разрушать мембраны клеток-хозяев [23]. β-Гемолизин индуцирует нарушение функционального состояния сердца и печени, способствует проникновению бактерий через эпителиальные барьеры и развитию сепсиса, препятствует реализации полноценного процесса фагоцитоза. Штаммы СГВ, продуцирующие большое количество гемолитического пигмента, обладают наибольшей токсигенностью и способностью проникать через плодные оболочки, приводя к внутриутробному инфицированию плода и/или преждевременным родам [23].

Представленный данный клинический случай демонстрирует нетипичное течение системной ранней неонатальной инфекции (тяжелой врожденной пневмонии), вызванной СГВ, у недоношенного ребенка, родившегося на 36-й неделе гестации.

В клинической картине описываемого нами случая обращало на себя внимание сочетание врожденной анемии с гипербилирубинемией и значительными темпами почасового прироста уровня непрямого билирубина у недоношенного новорожденного, что дало повод заподозрить у пациента течение ГБН по редким факторам. Однако после проведенного дополнительного обследования, получения результатов микробиологической и молекулярно-генетической диагностики была установлена истинная этиология заболевания, а также доказана возможность инфекции, вызванной СГВ, протекать в раннем неонатальном периоде под маской иных патологических состояний.

Гемолизин СГВ вызывает повреждение липидных мембран широкого спектра клеток и тканей хозяина, что в данном клиническом случае могло являться одной из причин разрушения эритроцитов, формирования анемии и нарастания уровня непрямой гипербилирубинемии [23, 24]. Также гемолизин активирует провоспалительную гибель (пироптоз) макрофагов. Кроме того, в ряде новейших исследований показана провоспалительная, протромботическая активность и цитотоксическое воздействие данного токсина на тромбоциты [25, 26].

Несмотря на то что в лабораторных условиях воздействие гемолизина быстро приводит к коллоидно-осмотическому лизису эритроцитов, в клинической практике тяжелая анемия и/или гипербилирубинемия вследствие острого массивного инфекционного гемолиза являются нехарактерными симптомами ранней неонатальной СГВ-инфекции.

Опубликованные ранее клинические случаи СГВ-инфекции у новорожденных не содержат описания указанных клинических проявлений. Однако у недоношенных новорожденных в силу их морфофункциональной незрелости коллоидно-осмотическая резистентность эритроцитов представляется сниженной, что могло послужить причиной выхода на передний план в клинической картине симптомов анемии и гипербилирубинемии, патогномоничных для ГБН.

Принимая во внимание появление нетипичных начальных симптомов СГВ-инфекции у новорожденных, а также рост заболеваемости и тяжести проявлений среди взрослого населения, целесообразно проведение комплексных эпидемиологических исследований с использованием новейших микробиологических и молекулярно-генетических методов с целью мониторинга распространения различных серотипов СГВ, определения факторов патогенности и устойчивости к антибактериальным препаратам.

Министерством здравоохранения Российской Федерации были утверждены клинические рекомендации «Нормальная беременность», согласно которым универсальный скрининг на СГВ необходимо проводить всем женщинам на сроке 35–37 недель беременности [25]. Однако, несмотря на действующие приказы и наличие актуальных клинических рекомендаций, до сих пор не удается предотвратить все случаи ранних неонатальных инфекций, вызванных СГВ [26].

Основными причинами развития ранних неонатальных инфекций, вызванных СГВ, могут быть следующие.

1. Поступление на родоразрешение женщин с неизвестным статусом в отношении колонизации СГВ (отсутствие данных проведенного в рекомендованные сроки скрининга на СГВ).

2. Ложноотрицательные результаты универсального скрининга беременных женщин на СГВ [27, 28].

3. Транзиторный характер носительства СГВ у женщин во время беременности.

В настоящее время принято полагать, что частота носительства СГВ у беременных женщин возрастает по мере увеличения срока беременности и достигает максимальных значений незадолго до родов. Так, Mirsky R. et al. проанализировали результаты посевов на СГВ в когорте пациенток на 35–37-й неделях беременности и в динамике через 7 дней от момента первого исследования. Среди 3860 беременных женщин с отрицательным результатом микробиологического исследования вагино-ректального мазка на сроке 35–37 недель беременности у 218 (5,6%) при повторном проведении исследования диагностирован положительный результат, а среди 651 беременной женщины с положительным результатом исследования на сроке гестации 35–37 недель у 120 (18,4%) при повторном взятии посева диагностирован отрицательный результат. Mirsky R. et al. в своем исследовании сообщили о 18 случаях развития ранней неонатальной инфекции, вызванной СГВ, у доношенных новорожденных от женщин с отрицательными результатами антенатального скрининга (0,1 на 1000 живорождений) [27].

Исследование Virranniemi M. et al. (2019) продемонстрировало схожие результаты. Так, среди 4,5% беременных с отрицательным результатом антенатального скрининга на СГВ у 3,2% интранатально был диагностирован положительный результат исследования на носительство СГВ молекулярно-генетическими методами. И наоборот, авторами были отмечены ложноположительные результаты скрининга на СГВ на 35–37-й неделях беременности: из 8,6% беременных с положительным результатом антенатального скрининга у 2,5% женщин интранатально отмечен отрицательный результат исследования на СГВ молекулярно-генетическими методами [28]. Несоответствие полученных данных может свидетельствовать о ложноотрицательных результатах культурального скрининга на СГВ, что увеличивает риски вертикальной трансмиссии [29]. Подход к ложноположительным результатам также неоднозначен. Ряд исследований подтверждает, что ложноположительная оценка может послужить основанием к назначению нерациональной антибиотикопрофилактики в родах, что увеличивает антибиотикорезистентность к возбудителю и способствует изменению микробиоты новорожденных [30].

Общепринятым стандартом диагностики СГВ у беременных считается культуральный метод, который предусматривает исследование вагино-ректального мазка [20]. При этом нарушения преаналитического этапа исследования, такие как неправильный отбор биологического материала наряду с нарушением условий его транспортировки, снижают чувствительность и специфичность метода, а также повышают вероятность получения ложноотрицательных результатов. Использование специфических селективных сред упрощает выполнение диагностики, однако проведение микробиологического исследования от момента доставки биологического материала до получения результатов анализа занимает не менее 48–72 ч, что делает его неприменимым в случае возникновения ургентных акушерских ситуаций [31].

Значительные затраты времени на проведение микробиологического исследования допустимы при плановом скрининге беременных, но неприемлемы в таких ситуациях, как преждевременные роды и роды у женщин с клиническими факторами риска СГВ-инфекций. В этих случаях результаты исследования требуются в течение срока, измеряемого минутами или часами. Кардинально справиться с такой задачей позволяют бесприборные иммунохроматографические и молекулярно-генетические тест-системы по месту лечения (Point-of-care testing). При исследовании вагинально-ректальных мазков в иммунохроматографическом тесте результат получают в течение 15–20 минут. Современные иммунохроматографические тест-системы основаны на применении моноклональных антител, что обеспечивает высокую специфичность их положительных показаний в ущерб чувствительности. Простота постановки и учета результатов теста, быстрота получения последних, а также отсутствие необходимости в какой-либо аппаратуре и дополнительных реактивах позволяют использовать их не только в лаборатории, но непосредственно «у постели больного». При данной инфекции перспективы применения иммунохроматографических тестов весьма велики, так как с их помощью можно обследовать беременных непосредственно перед, или в начале родов. Однако иммунохроматографические тесты дают отрицательные результаты при низком титре возбудителя, что диктует необходимость применения в таких случаях более чувствительных методов лабораторной диагностики [3].

Другим перспективным методом экспресс-диагностики СГВ-инфекций является тест-система GeneXpert (США) на основе ПЦР в режиме реального времени, которая объединяет процессы экстракции ДНК, амплификации и детекции в полностью автоматическом режиме. Весь процесс длится менее 60 минут. Нуклеотидная последовательность ДНК-мишени представляет собой 3'-участок гена *CFB* GBS. Программное обеспечение анализатора обобщает данные амплификации и выдает результат о наличии или отсутствии СГВ в исследуемом образце с чувствительностью 98,5% и специфичностью 99,6% [32, 33].

В связи с существующими проблемами диагностики СГВ эффективность, сроки проведения и выбор оптимального метода скрининга продолжают оставаться предметом активного обсуждения.

Применение в диагностике современных методов «быстрой» микробиологии (времяпролетная MALDI-TOF-масс-спектрометрия) и молекулярно-генетических методов диагностики (ПЦР в режиме реального времени) в неонатологии позволяет в кратчайшие сроки провести этиологическую диагностику инфекции, вызванной СГВ, у новорожденных в критическом состоянии, находящихся на лечении в ОРИТН, а также своевременно начать им проведение целенаправленной терапии [34].

Быстрый старт и таргетная направленность терапии улучшают прогноз в плане выживаемости пациентов, дают возможность максимального снижения инвалидизирующих осложнений и последующих нарушений нервно-психического и физического развития детей [1].

Современная быстрая этиологическая диагностика системных ранних неонатальных инфекций позволяет повысить эффективность и минимизировать длительность курсов антибактериальной терапии, а также снизить фармакоэкономические затраты на каждого конкретного пациента в ОРИТН [34].

Применение профилактических стратегий, к которым относятся скрининговые мероприятия, позволяющие вычленять беременных женщин – носителей СГВ и при необходимости проводить антибактериальную профилактику в родах, способствует значительному снижению числа случаев системных ранних неонатальных инфекций, в том числе раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей [1, 3].

Заключение

Начальные клинические проявления СГВ-инфекции у недоношенных детей могут быть крайне неспецифическими или патогномоничными для другого заболевания неонатального периода, создавая значительные трудности в диагностике заболевания, но проведение комплекса пренатальных скрининговых мероприятий в совокупности с использованием современных методов быстрой микробиологии и молекулярно-генетических методов исследования постнатально позволяет в кратчайшие сроки верифицировать диагноз недоношенным новорожденным, своевременно начать этиопатогенетическую терапию и избежать развития инвалидизирующих осложнений.

Литература/References

1. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. Obstet. Gynecol. 2020; 135(2): e51-e72. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003668.
2. *Seale A.C., Bianchi-Jassir F., Russell N.J., Kohli-Lynch M., Tann C.J., Hall J.* et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. Clin. Infect. Dis. 2017; 65(Suppl. 2): S200-S219. https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix664.
3. *Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В., Кочетов А.Г., Стулёва Н.С.* Перинатальная профилактика заболеваний, вызванных стрептококком группы В (клинический протокол). Акушерство и гинекология. 2017; 7: 161-5. [Melkumyan A.R., Priputnevich T.V., Kochetov A.G., Stuleva N.S. Perinatal prevention of diseases caused by group B streptococcus. Obstetrics and Gynecology. 2017; (7): 161-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.161-165.
4. *Nanduri S.A., Petit S., Smelser C., Apostol M., Alden N.B., Harrison L.H.* et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset Group B streptococcal disease in the united states, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. JAMA Pediatr. 2019; 173(3): 224-33. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4826.
5. *Hasperhoven G.F., Al-Nasiry S., Bekker V., Villamor E., Kramer B.W.W.* Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2020; 127(6): 680-91. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16085.
6. *Le Doare K., Heath P.T., Plumb J., Owen N.A., Brocklehurst P., Chappell L.C.* Uncertainties in screening and prevention of Group B streptococcus disease. Clin. Infect. Dis. 2019; 69(4): 720-5. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1069.
7. *Schrag S.J., Farley M.M., Petit S., Reingold A., Weston E.J., Pondo T.* et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics. 2016; 138(6). https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2013.
8. *Анкирская А.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Любасовская Л.А., Карапетян Т.Э., Мелкумян А.Р., Чубаров В.В., Калакуцкая А.Н.* Дискуссионные вопросы профилактики внутриутробных инфекций, вызванных стрептококками группы В: какую стратегию выбираем? Акушерство и гинекология. 2015; 7: 9-14. [Ankirskaya A.S., Priputnevich T.V., Muravyeva V.V., Lyubasovskaya L.A., Karapetyan T.E., Melkumyan A.R., Chubarov V.V., Kalakutskaya A.N. Debatable problems in the prevention of intrauterine infections caused by group B streptococci: What strategy do we choose? Obstetrics. and Gynegology. 2015; (7): 9-14. (in Russian)].
9. *Capraro G.A., Lala S., Khaled K., Gosciniak E., Saadat B., Alvarez S.M.* et al. Association of sexually-transmitted infection and African–American race with Streptococcus agalactiae colonization in pregnancy. Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2020; 9(1): 174. https://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-00827-1.
10. *Francois Watkins L.K., McGee L., Schr S.J., Beall B., Jain J.H., Pondo T.* et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal infections among nonpregnant adults in the United States, 2008-2016. JAMA Intern. Med. 2019; 179(4): 479-88. https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7269.
11. *Рищук С.В.* Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению. Охрана материнства и детства. 2016; 1: 69-79. [Rishchuk S.V. Infectious and inflammatory diseases of female genitals: etiology, fundamental approaches to diagnostics and treatment. Maternal and Child Safety. 2016; (1): 69-79. (in Russian)].
12. *Gizachew M., Tiruneh M., Moges F., Adefris M.., Tigabu Z, Tessema B.* Proportion of Streptococcus agalactiae vertical transmission and associated risk factors among Ethiopian mother-newborn dyads, Northwest Ethiopia. Sci. Rep. 2020; 10: 3477. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60447-y.

13. *Хван В.О., Шпицына Е.В., Зациорская С.Л., Гриненко Г.В., Шалепо К.В., Савичева А.М.* Частота и факторы риска колонизации беременных женщин стрептококками группы В. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(6): 44-58. [Khvan V.O., Shipitsyna E.V., Zatsiorskaya S.L., Grinenko G.V., Shalepo K.V., Savicheva A.M. Frequency and risk factors of colonization of pregnant women with group B streptococci. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(6): 44-58. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD66644-58.
14. *Rick A.M., Aguilar A., Cortes R., Gordillo R., Melgar M., Samayoa-Reyes G.* et al. Group B streptococci colonization in pregnant guatemalan women: prevalence, risk factors, and vaginal microbiome. Open Forum Infect. Dis. 2017; 4(1): ofx020. https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx020.
15. *Kleweis S.M., Cahill A.G., Odibo A.O., Tuuli M.G.* Maternal obesity and rectovaginal group B streptococcus colonization at term. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2015; 2015: 586767. https://dx.doi.org/10.1155/2015/586767.
16. *Liébana-Martos M.D.C., Cabrera-Alavargonzalez J., Rodríguez-Granger J., Miranda-Casas C., Sampedro-Martínez A., Gutiérrez-Fernández J.* et al. Serotypes and antibiotic resistance patterns in beta-hemolytic streptococcus agalactiae isolates in colonized mothers and newborns with invasive disease. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2015; 33(2): 84-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.023.
17. *Vieira L.L., Perez A.V., Machado M.M., Kayser M.L., Vettori D.V., Alegretti A.P.* et al. Group B streptococcus detection in pregnant women: comparison of qPCR assay, culture, and the Xpert GBS rapid test. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 532. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2681-0.
18. *Colicchia L.C., Lauderdale D.S., Du H., Adams M., Hirsch E.* Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. J Perinatol. 2015; 35(3): 173-6. https://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.185.
19. *Kim E.J., Oh K.Y., Kim M.Y., Seo Y.S., Shin J.H., Song Y.R.* et al. Risk factors for Group B Streptococcus colonization among pregnant women in Korea. Epidemiol. Health. 2011; 33: e2011010. https://dx.doi.org/10.4178/epih/e2011010.
20. *Verani J.R., McGee L., Schrag S.J.* Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm. Rep. 2010; 59(RR-10): 1-36.
21. *Zhang Y.H., He M., Wang Y., Liao A.H.* Modulators of the Balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy. Front. Immunol. 2017; 8. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00120.
22. *Money D., Allen V.M.* Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(10): 939-48. https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30818-5.
23. *Whidbey C., Vornhagen J., Gendrin C., Boldenow E., Samson J.M., Doering K.* et al. A streptococcal lipid toxin induces membrane permeabilization and pyroptosis leading to fetal injury. EMBO Mol. Med. 2015; 7(4): 488-505. https://dx.doi.org/10.15252/emmm.201404883.
24. *Zhu L., Beres S.B., Yerramilli P., Boldenow E., Samson J.M., Doering K.* et al. Genetic basis underlying the hyperhemolytic phenotype of streptococcus agalactiae strain CNCTC10/84. J. Bacteriol. 2020; 202(23): e00504-20. https://dx.doi.org/10.1128/JB.00504-20.
25. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Normal pregnancy. Clinical guidelines. Moscow; 2020. (in Russian)].
26. *Оленев А.С., Конопляников А.Г., Сонголова Е.Н., Стецюк О.В.* Колонизация беременных стрептококком группы В: современное представление проблемы. Акушерство, гинекология и репродукция. 2022; 16(2): 182-93. [Olenev A.S., Konopliannikov A.G., Songolova E.N., Stetsyuk O.V. Colonization of pregnant women with group B streptococcus: current view at the problem. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022; 16(2): 182-93. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.284.
27. *Mirsky R., Carpenter D.M., Postlethwaite D.A., Regenstein A.C.* Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: is there a role for rescreening near term? J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020; 33(22): 3791-7. https://dx.doi.org/10.108/14767058.2019.1586874.
28. *Virranniemi M.., Raudaskoski T., Haapsamo M., Kauppila J., Renko M., Peltola J.* et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late-pregnancy culture in the prediction of group B streptococcus colonization at labor: A prospective multicenter cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(4): 494-9. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13522.
29. *Tanaka K., Iwashita M., Matsushima M., Wachi Y., Izawa T., Sakai K., Kobayashi Y.* Intrapartum group B Streptococcus screening using real-time polymerase chain reaction in Japanese population. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016; 29(1): 130-4. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.989496.
30. *Corvaglia L., Tonti G., Martini S., Aceti A., Mazzola G., Aloisio I.* et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B streptococcus on gut microbiota in the first month of life. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2016; 62(2): 304-8. https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000000928.
31. *Davies H.D., Miller M.A., Faro S., Gregson D., Kehl S.C., Jordan J.A.* Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B Streptococcus colonization in pregnant women. Clin. Infect. Dis. 2004; 39(8): 1129-35. https://dx.doi.org/10.1086/424518.
32. *Daniels J., Gray J., Pattison H., Roberts T., Edwards E., Milner P.* et al. Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. Health Technol. Assess. 2009; 13(42): 1-154, iii-iv. https://dx.doi.org/10.3310/hta13420.
33. *El Helali N., Nguyen J.C., Ly A., Giovangrandi Y., Trinquart L.* Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. Clin. Infect. Dis. 2009; 49(3): 417-23. https://dx.doi.org/10.1086/600303.
34. *Крог-Йенсен О.А., Никитина И.В., Брагина О.Н., Исаева Е.Л., Припутневич Т.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Ленюшкина А.А.* Клиническая значимость микробиологического исследования отделяемого со слизистой верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных в первые сутки жизни. Акушерство и гинекология. 2022; 8: 108-23. [Krogh-Jensen O.A., Nikitina I.V., Bragina O.N., Isaeva E.L., Priputnevich T.V., Zubkov V.V., Degtyarev D.N., Lenyushkina A.A. Body surface cultures in preterm neonates on the first day of life: clinical usefulness. Obstetrics and Gynecology.2022; (8): 108-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.108-123.

Поступила 24.05.2023
Принята в печать 03.07.2023
Received 24.05.2023
Accepted 03.07.2023

Сведения об авторах:
Никитина Ирина Владимировна, д.м.н., в.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; заведующая учебной частью, профессор кафедры неонатологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, доб. 2700, 2697; i_nikitina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1103-1908, Researcher ID: AAH-3465-2019, Scopus ID: 57189233499, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Крог-Йенсен Ольга Александровна, к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4; доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7(495)531-44-44, доб. 2700, 2697, olgaborisevich@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5178-5659, Scopus Author ID: 57214220453.
Будина Арина Юрьевна, клинический ординатор кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, budinaarina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8893-7639, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Гордеев Алексей Борисович, к.б.н., заведующий отделом молекулярной микробиологии и биоинформатики института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)226-86-67, a_gordeev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9171-5276, Researcher ID: T-4072-2018, Scopus ID: 24331513200, Elibrary: SPIN-код: 6479-1248, AuthorID: 614924, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; заведующий кафедрой неонатологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4; профессор кафедры неонатологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, victor.zubkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9697-9596,
Дегтярев Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4; заведующий кафедрой неонатологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +7(495)438-25-33, d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., чл.-корр. РАН, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4; профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, +7(495)438-25-10, доб. 2770, priput1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4126-9730
Ленюшкина Анна Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, доб. 2700, 2697; a-lenushkina@yandex.ru, Scopus ID: 57202802436, WOS ID: AAJ-6896-2021, https://orcid.org/0000-0001-8929-2991, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Authors' information:

Irina V. Nikitina, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Neonatal Intensive Care Unit №2 of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Professor at Neonatology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, ex. 2700, 2697, i_nikitina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1103-1908, Researcher ID: AAH-3465-2019, Scopus ID: 57189233499, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Olga A. Krogh-Jensen, Ph.D., Neonatologist at the Neonatal Intensive Care Unit №2 of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Associate Professor at the Neonatal Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(926)014-01-35, o_krogh@oparina4.ru, olgaborisevich@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5178-5659, Scopus Author ID: 57214220453.
Arina Yu. Budina, Medical resident at the Department of Pediatrics and Neonatology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, budinaarina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8893-7639, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Alexey B. Gordeev, Ph.D., Head of the Department of Molecular Microbiology and Bioinformatics, Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)226-86-67, a_gordeev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9171-5276, Researcher ID: T-4072-2018, Scopus ID: 24331513200, Elibrary: SPIN-код: 6479-1248, AuthorID: 614924, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Viktor V. Zubkov, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Professor at Neonatal Department at Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, victor.zubkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9697-9596
Dmitriy N. Degtyarev, Dr. Med. Sci., Vice Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of Neonatology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Professor, Head of Neonatal Department at Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, +7(495)438-25-33, d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425
Tatiana V. Priputnevich, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of RAS, Head of the Institute of Microbiology, Clinical Pharmacology and Epidemiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4; Professor at the Department of Microbiology and Virology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1, +7(495)438-25-10, ex. 2770, priput1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4126-9730
Anna A. Lenyushkina, Ph.D., Head of the Neonatal Intensive Care Unit №2 of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor at Neonatology Department, +7(495)531-44-44, ex. 2700, 2697, a-lenushkina@yandex.ru, Scopus ID: 57202802436, WOS ID: AAJ-6896-2021, https://orcid.org/0000-0001-8929-2991, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

ПОДПИСКА

МАТЬ и ДИТЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам
оформить подписку на газету
«Мать и дитя» непосредственно
в Издательском Доме
Бионика Медиа! Это удобная
своевременная доставка
и выгодные условия.



**Стоимость
подписки на 2024 год:**

Годовая подписка (4 выпуска)
1 300 руб. 00 коп.

Оформить подписку вы можете на портале
www.bionika-media.ru 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 и подготовят необходимые документы.**

МАТЬ И ДИТЯ

©Коллектив авторов, 2023

Г.И. ТАБЕЕВА, А.А. СМЕТНИК, Е.И. ЕРМАКОВА

ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ: ДО, ВМЕСТО ИЛИ ВМЕСТЕ С МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ

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

Одним из значимых для женского организма периодов является прекращение функции яичников. Уже на этапе менопаузального перехода женщины отмечают вазомоторные симптомы (ВМС), нарушения сна, психоэмоциональные изменения, снижение метаболизма и ощущение сухости во влагалище. Для купирования этих симптомов наиболее эффективна менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Однако существуют группы женщин, которым следует рассмотреть вопрос об использовании альтернативных методов их коррекции. К таковым относятся женщины, не желающие принимать МГТ; имеющие абсолютные противопоказания или совокупность относительных противопоказаний к МГТ, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза; испытывающие побочные эффекты на фоне МГТ; проходящие обследование перед назначением МГТ или при вынужденном прекращении приема МГТ; с климактерическим синдромом легкой степени тяжести; для снижения симптомов гипоэстрогении на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Также в статье рассматривается возможность применения альтернативных методов коррекции в дополнение к МГТ при недостаточной эффективности последней в отношении ВМС: в первые недели на фоне старта МГТ; при невозможности или нежелании повышать дозу МГТ – например, при наличии нежелательных эффектов при повышении дозы МГТ, относительных противопоказаний к МГТ, неполном купировании ВМС на фоне общей удовлетворенности от текущей дозировки МГТ, на фоне снижения дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы.

***Заключение:** Достаточная база данных литературы дает возможность рассматривать изофлавоны сои в качестве эффективного средства растительного происхождения для данных категорий женщин. Удачное сочетание изофлавонов сои с другими растительными компонентами, микроэлементами и витаминами в виде БАД «Эстровэл» может применяться и для коррекции психоэмоционального фона, нейровегетативных изменений, оказывая профилактическое влияние на развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин как в постменопаузе, так и в фазе менопаузального перехода, что подтверждено данными исследований.*

***Ключевые слова:** менопауза, вазомоторные менопаузальные симптомы, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, дефицит эстрогенов, менопаузальный переход, перименопауза, изофлавоны сои, фитоэстрогены.*

Вклад авторов: Табеева Г.И., Сметник А.А., Ермакова Е.А. – анализ литературы, написание текста, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена при поддержке ООО «Ацино Рус».

Для цитирования: Табеева Г.И., Сметник А.А., Ермакова Е.И. Принципы применения негормональных средств с целью коррекции климактерических нарушений: до, вместо или вместе с менопаузальной гормональной терапией. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 192-198
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.210

©A group of authors, 2023

G.I. TABEEVA, A.A. SMETNIK, E.I. ERMAKOVA

THE USE OF NON-HORMONAL MEDICATIONS FOR THE CORRECTION OF MENOPAUSAL DISORDERS: BEFORE, INSTEAD OR TOGETHER WITH MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

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

The cessation of ovarian function is one of the most significant periods for the female organism. The stage of menopausal transition is already marked by vasomotor symptoms (VMS), sleep disorders, psycho-emotional changes, decreased metabolism and vaginal dryness. Menopausal hormone therapy (MHT) is most effective for

relieving these symptoms. However, there are groups of women who should consider using alternative methods of their correction. These patients include women who do not want to take MHT, who have absolute contraindications or some relative contraindications to MHT when the expected risks become more significant than the benefits, who experience side effects after taking MHT, who have examination before being prescribed MHT or when they have to stop taking MHT, who have mild menopausal syndrome, who want to reduce the symptoms of hypoestrogenism during the treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists. The article also highlights the possibility of using alternative methods of treatment in addition to MHT when the latter is not effective for vasomotor symptoms: during the first weeks of taking MHT; when it is impossible or not desirable to increase the dose of MHT, for example, in case of adverse effects after increasing the dose of MHT; when there are relative contraindications to MHT; when VMS are not completely controlled despite general satisfaction with the dosage of MHT; when the dose of hormones decreases while the woman's age and duration of postmenopausal period increase.

Conclusion: *The analysis of the literature showed that it is possible to consider soy isoflavones as an effective plant-based remedy for these categories of women. A successful combination of soy isoflavones with other plant components, trace elements and vitamins in the form of the supplement Estrovel can also be used to correct the psycho-emotional condition and neurovegetative changes. According to research data, it can prevent metabolic disorders and cardiovascular diseases in women in the postmenopausal period as well as in the phase of menopausal transition.*

Keywords: *menopause, vasomotor menopausal symptoms, menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, estrogen deficiency, menopausal transition, perimenopause, soy isoflavones, phytoestrogens.*

Authors' contributions: Tabeeva G.I., Smetnik A.A., Ermakova E.A. – analysis of the literature, writing the text, editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was carried out with the support of Acino Rus LLC.

For citation: Tabeeva G.I., Smetnik A.A., Ermakova E.I.
The use of non-hormonal medications for the correction of menopausal disorders: before, instead or together with menopausal hormone therapy.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 192-198 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.210

Одним из значимых для женского организма периодов является прекращение функции яичников. Однако изменения, которые достигают кульминации в постменопаузе, стартуют в ряде случаев уже за 4–8 лет до последней менструации (в фазе менопаузального перехода (МП)) [1, 2] и проявляются снижением фертильности, нарушением менструального цикла, вазомоторными симптомами (ВМС), нарушениями сна, психоэмоциональными изменениями, нарушениями метаболизма и ощущением сухости во влагалище, существенно влияя на качество жизни женщины [3]. Наиболее распространенные признаки дефицита женских половых гормонов – ВМС (приливы жара, повышенная потливость, ознобы) отмечают до 80% женщин в постменопаузе [4] и более 60% женщин уже в период МП [5]. ВМС могут продолжаться в течение длительного периода, в среднем в течение 7–9 лет, а у одной трети женщин – более 10 лет [4]. МП представляет собой физиологический этап, в течение которого у женщин на фоне возрастных изменений происходят постепенное снижение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов [6]. Тяжесть менопаузальных симптомов в МП зависит от генетических особенностей, соматического состояния и образа жизни, степени выраженности и длительности гипоэстрогении. В связи с этим менопаузальные симптомы более ярко протекают в позднюю фазу МП. Более того, этот период является решающим в формировании кардиометаболических рисков [7, 8]. Нарушение липидного спектра крови, изменение композиционного состава тела в сторону накопления висцеральной жировой ткани, саркопения, гормональные изменения и сама по себе выраженность ВМС оказывают влияние на развитие атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и постменопаузального остеопороза. Поэтому МП по праву можно назвать особым периодом в жизни женщин, требующим повышенного внимания со стороны акушеров-гинекологов [7, 8].

Коррекция менопаузальных симптомов

Современная концепция ведения женщин с менопаузальными симптомами подразумевает ранний старт их коррекции с целью не только улучшения качества жизни, но и профилактики поздних осложнений дефицита эстрогенов. Согласно современным рекомендациям, наиболее эффективным средством борьбы с климактерическими расстройствами остается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [9, 10], которая способствует также купированию признаков генитоуринарного менопаузального синдрома, предотвращению потери костной массы и переломов, значительно улучшая качество жизни женщин. Также есть данные о позитивном влиянии МГТ на кардиометаболические риски [10].

Однако в ряде случаев эффект от приема МГТ (в определенной дозировке) может оказываться недостаточным [11]. По данным клинического опыта, это может происходить на этапе старта гормональной терапии (первые 1–3 месяца), при недостаточном купировании ВМС на фоне общей удовлетворенности проводимой МГТ, при снижении дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы, на фоне низких доз эстрогенов в составе МГТ при отсутствии возможности их повышения (наличие нежелательных эффектов от стандартных доз, нали-

чие относительных противопоказаний, когда ожидаемые риски превышают пользу от увеличения дозы).

Из-за личных предпочтений, иногда – недостатка информации о преимуществах и рисках МГТ, возможных, как и для любого вида терапии, побочных эффектов многие женщины до сих пор воздерживаются от гормонального лечения. Кроме этого, МГТ имеет ряд противопоказаний, среди которых абсолютными являются рак молочной железы, эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки), тромбозы и тромбоэмболии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения и ряд других [12]. В то же время ограничением для применения МГТ могут стать относительные противопоказания (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания печени, мигрень, дислипидемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, курение, миома матки, эндометриоз, отягощенный семейный анамнез по венозным тромбоэмболиям, отягощенный акушерский анамнез, повышенный риск рака молочной железы, эпилепсия и др.), особенно их комбинации, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза. К показаниям для МГТ не относятся ВМС легкой степени, а также другие симптомы дефицита эстрогенов, с которыми женщина периодически сталкивается в ранней фазе МП [12].

В связи с этим для данных категорий пациенток, женщин на этапе обследования перед назначением МГТ в течение первых месяцев приема или в отсутствие возможности увеличить дозу гормонов при неполном купировании симптомов на фоне проводимой МГТ, а также для облегчения симптомов на фоне лечения доброкачественных заболеваний органов репродуктивной системы агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона остается актуальным поиск альтернативных методов коррекции менопаузальных расстройств. Согласно современным руководящим документам, в настоящее время используют изменение образа жизни и диеты (к которым также относятся пищевые добавки), физические упражнения, негормональные препараты и поведенческие и альтернативные методы лечения [12, 13].

Альтернативные методы коррекции менопаузальных симптомов

Одними из наиболее изученных веществ растительного происхождения являются фитоэстрогены, среди различных групп которых для купирования гипоэстрогенных симптомов широко используют изофлавоны. Они присутствуют в таких пищевых продуктах, как соевые, зерновые и бобовые культуры, льняные семена, орехи, травы (красный клевер, куркума), но в менее биодоступных формах. Изофлавоны отличают отсутствие токсичности, антиоксидантные свойства, а также способность связываться с эстрогеновыми рецепторами, действуя в различных тканях как агонисты или антагонисты эстрогенов [14, 15]. Селективная модуляция эстрогеновых рецепторов изофлавонами объясняет их обсуждаемые эффекты в купировании менопаузальных симптомов, в профилактике кардиометаболических нарушений, а также в снижении риска некоторых эстроген-чувствительных видов рака [16, 17]. Антиэстрогенное действие изофлавонов проявляется, вероятно, в условиях высокой эстрогенной насыщенности. Результатами проведенного в 2022 г. метаанализа доказано, что потребление изофлавонов сои может снизить риск рака молочной железы у женщин в пери- и постменопаузе [18]. В ряде исследований проапоптотический и антипролиферативный эффекты объясняются способностью изофлавонов сои снижать рост раковых клеток за счет независимого от эстрогеновых рецепторов ингибирования ДНК-топоизомераз и тирозинкиназ [14, 18], а также антиангиогенными и противовоспалительными свойствами за счет регуляции экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста [14, 19, 20].

В условиях эстрогенного дефицита изофлавоны реализуют свою гормоноподобную активность, не препятствуя связыванию с рецепторами остаточного эндогенного эстрадиола [21]. Причина эстрогеноподобной активности изофлавонов (генистеина и даидзеина) и их активных метаболитов заключается в структурном сходстве со стероидным ядром эстрогенов [17]. Кроме этого, известно, что изофлавоны имеют большее сродство с эстрогеновым рецептором β (в 83 раза больше), чем с эстрогеновым рецептором α, что объясняет низкий риск развития рака молочной железы на фоне применения даже высоких их доз [22].

Соевые изофлавоны обычно существуют в виде биологически неактивных форм – D-гликозида, генистеина и даидзина, имеют низкую биодоступность и плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте [16]. Попадая в кишечник, такие гликозидные формы могут быть деконъюгированы ферментами кишечных микроорганизмов – β-глюкозидазами – с образованием неконъюгированных (активных) форм, таких как даидзеин и генистеин [23]. Даидзеин может метаболизироваться далее в просвете кишечника бактериями в эквол и О-десметиланголензин. Наибольшее сродство с эстрогеновыми рецепторами имеет эквол [24]. Однако из-за существующих различий в кишечном микробиоме на сегодняшний день известно, что только 30–50% населения способны продуцировать эквол [25], что, вероятно, объясняет довольно разнородные результаты клинических исследований, оценивающих свойства изофлавонов [16]. Существуют данные, что курение и высокое потребление жиров с пищей могут оказать негативное влияние на способность кишечных бактерий вырабатывать эквол; тогда как пища, богатая углеводами, напротив, оказывает противоположное действие [26, 27]. По оценкам экспертов, существуют различия среди исследуемых популяций. Так, у азиатских женщин выявлена более низкая частота ВМС (10–25%) по сравнению с женщинами западных стран (60–90%), что объясняется более низкой продукцией активного метаболита в кишечнике и низким содержанием изофлавонов в рационе питания последних [28].

Данными исследований показано, что потребление изофлавонов ежедневно в течение 12 недель способствует снижению частоты и выраженности ВМС у женщин в перименопаузе на 20,4–42,5% [29, 30], в постменопаузе – на 33,1% [22]. Систематический обзор и метаанализ 2015 г. показали, что прием изофлавонов от 3 до 12 месяцев снижает частоту приливов у женщин в возрасте от 48 до 60,1 года без серьезных побочных эффектов [31]. В работе Khapree S. et al. также отмечено улучшение соматических и психологических симптомов, оцененных по Рейтинговой шкале менопаузы (MRS), на 42,5% на фоне приема изофлавонов у женщин в перименопаузе [22].

Снижая ВМС, изофлавоны сои действуют и на кардиометаболические нарушения. Выявлена способность даидзеина и эквола усиливать дифференцировку адипоцитов и активировать рецепторы PPAR (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором), способствуя повышению чувствительности к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей в клеточных линиях мышей *in vitro* и *in vivo* [32]. Исследования показали, что добавки изофлавонов сои могут способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет изменения липидного профиля, преимущественно снижая уровни общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [33], противовоспалительного и антиоксидантного действий [16].

Известно, что женщины в постменопаузе при регулярном потреблении в пищу продуктов, богатых соей, имеют более высокие показатели минеральной плотности кости (МПК) [34]. Максимальная потеря МПК происходит за 1 год до наступления менопаузы и в течение 2 лет после последней менструации, по сравнению с периодом между 2-м и 5-м годами постменопаузы [35]. Сигнальный путь RANK/RANKL/OPG контролирует костный метаболизм путем индукции синтеза RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В) остеобластами и подавляя продукцию OPG (остеопротегерина). Tousen Y. et al. показано, что изофлавоны сои могут способствовать снижению уровня RANKL и повышению OPG [36], позитивно влияя на костный метаболизм и снижая резорбцию кости [37]. В исследовании Sathyapalan T. продемонстрировано значительное снижение уровня маркера костной резорбции β-cross laps (С-концевые телопептиды коллагена I типа) и маркера костеобразования P1NP (проколлаген-N-пропептид I типа) через 6 месяцев приема биологически активных добавок (БАД) с изофлавоном сои [38]. Метаанализ 2008 г. показал значительное снижение потери МПК поясничного отдела позвоночника через 6 месяцев потребления 90 мг/день изофлавона сои [39].

Возможности БАД «Эстровэл»

Для достижения большего терапевтического эффекта в лечении менопаузальных симптомов изофлавоны сои применяются в комплексе с экстрактами других растений, витаминами и микроэлементами в виде БАД. Одной из наиболее удачных комбинаций является БАД «Эстровэл». В его состав входят помимо семян сои, являющихся источником изофлавонов, экстракты плодов витекса священного, корневища с корнями диоскореи, L-5-гидрокситриптофан, индол-3-карбинол, фолиевая кислота, витамин B_6 и другие (таблица). Необходимо отметить, что, потенцируя действия друг друга, компоненты Эстровэла оказывают свои дополнительные эффекты.

Ряд компонентов проявляет выраженное антидепрессивное действие, что несомненно является важным аспектом в оказании помощи женщинам с менопаузальными симптомами. Так, аминокислота L-5-гидрокситриптофан, являясь предшественником серотонина, в сочетании с витамином B_6 способствует повышению устойчивости к стрессам, нормализации психоэмоционального состояния и сна [40]. Фолиевая кислота (витамин B_9) не синтезируется в организме, но, попадая в него, превращается в l-метилфолат [41], который проникает через гематоэнцефалический барьер и влияет на синтез моноаминов: серотонина, адреналина и норадреналина [42, 43]. Участвуя в продукции нейротрансмиттеров, фолиевая кислота также может оказывать антидепрессивный

Таблица. Состав активных веществ в 1 капсуле БАД «Эстровэл»

Наименование компонента	Количество	% норм потребления
Витамин B_6	2 мг	100*
Витамин Е	15 мг	150*
Витамин K_1	60 мкг	50**
Фолиевая кислота	200 мкг	100*
L-5-гидрокситриптофан	60 мг	20**
Индол-3-карбинол	25 мг	50**
Бор	1 мг	50**
Изофлавоны	не менее 25 мг	50**
Диосгенин	не менее 8 мг	–
Аукубин	не менее 240 мкг	–

* – % рекомендуемого уровня суточного потребления.
** – % адекватного уровня потребления.

эффект [42]. Ограниченное число данных свидетельствует о способности фолиевой кислоты купировать приливы жара у женщин в постменопаузе, вероятно, путем взаимодействия с моноаминовыми нейротрансмиттерами головного мозга [43–45].

Влияние экстракта плодов витекса священного на дофаминергическую нейромедиаторную систему у женщин с гипоэстрогенными симптомами определяет его положительный эффект на эмоциональное состояние женщин в виде снижения тревожности и раздражительности [46].

Витамин K_1 также не синтезируется в организме человека, но оказывает влияние на костный метаболизм. Среди обсуждаемых его механизмов профилактики остеопороза и переломов – карбоксилирование остеокальцина, которое, в свою очередь, способствует связыванию кальция в костях и переходу остеобластов в остеоциты, подавляя остеокластогенез [47].

Антипролиферативное действие индол-3-карбинола обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы и индуцировать апоптоз. На сегодняшний день накапливаются данные об эффективности использования индол-3-карбинола в лечении и профилактике гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Показано, что органами-мишенями могут быть молочная железа, миометрий, эндометрий и другие гормонозависимые ткани [48].

Эффективность уникального состава БАД «Эстровэл», сочетающего большое количество активных компонентов с доказанным механизмом действия, продемонстрирована рядом исследований. В нерандомизированном плацебо-неконтролируемом проспективном сравнительном исследовании терапия Эстровэлом в течение 2 месяцев способствовала снижению количества и интенсивности приливов, нормализации психоэмоционального фона в виде снижения нервозности и тревожности, повышению работоспособности, снижению масталгии, вздутия живота, гипергидроза, купированию головных болей, улучшению качества сна у 25 женщин в возрасте от 48 до 53 лет с явлениями климактерического синдрома средней степени тяжести. При оценке качества жизни все пациентки отметили «умеренную» и «высокую» степень удовлетворенности качеством жизни после курса лечения. Применение БАД привело к улучшению метаболических показателей. Так, уровни ХС и ЛПНП, а также масса тела имели тенденцию к снижению, а уровень триглицеридов (ТГ) стал статистически значимо ниже исходного уровня. Кроме этого, Эстровэл показал высокий профиль безопасности в виде отсутствия активации пролиферации эндометрия и эпизодов аномального маточного кровотечения, негативного влияния на свертывающую систему крови и серьезных нежелательных явлений на фоне курса лечения [49].

Эффекты комплекса «Эстровэл» на качество жизни, менопаузальные симптомы и кардиометаболический риск у женщин в пери- и постменопаузе были изучены в открытом рандомизированном контролируемом исследовании. Удовлетворенность лечением отметили 83,3% женщин в связи с купированием психоэмоциональных и вазомоторных нарушений полностью или до уровня, не влияющего на качество жизни, почти у половины пациенток (46,67%), исчезновением жалоб на нехватку воздуха, повышенную утомляемость и нарушения сна у 60,7%, снижением уровня тревоги и улучшением показателей эмоционального пищевого поведения. Положительное действие БАД «Эстровэл» на липидный профиль (снижение уровня ХС, ЛПНП, ТГ), артериальное давление (тенденция к снижению систолического и диастолического артериального давления), а также отсутствие увеличения окружности талии на всем протяжении терапии свидетельствуют о профилактическом потенциале в отношении кардиоваскулярного риска при 12-месячном использовании Эстровэла [50].

Заключение

Таким образом, появление менопаузальных симптомов требует особого внимания со стороны врача и своевременного назначения необходимой терапии. Альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств целесообразно рассмотреть в следующих группах женщин:

- *не желающие принимать МГТ;*
- *с абсолютными противопоказаниями к МГТ;*
- *с относительными противопоказаниями к МГТ или их комбинацией, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза;*
- *с побочными эффектами на фоне МГТ;*
- *проходящие обследование перед назначением МГТ или на фоне вынужденной отмены МГТ;*
- *при старте приема МГТ, пока не реализовался полностью ее эффект;*
- *в качестве дополнительного к МГТ метода лечения при неполном купировании ВМС в следующих ситуациях:*
  - *на фоне общей удовлетворенности МГТ в принимаемой дозировке, но при наличии легких проявлений ВМС;*
  - *на фоне низких доз эстрогенов в составе МГТ при отсутствии возможности их повышения (наличие нежелательных эффектов от стандартных доз, относительных противопоказаний);*
  - *при снижении дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы и появлении легких ВМС на начальном этапе;*
- *с климактерическим синдромом легкой степени тяжести;*
- *в качестве терапии симптомов гипоэстрогении на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, когда отсутствует возможность или показания к добавлению МГТ.*

Достаточная база данных литературы дает возможность рассматривать изофлавоны сои в качестве эффективного средства растительного происхождения для данных категорий женщин. Удачное сочетание изофлавонов сои с другими растительными компонентами, микроэлементами и витаминами в виде БАД «Эстровэл» может применяться и для коррекции психоэмоционального фона, нейровегетативных изменений, оказывая профилактическое влияние на

развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин как в постменопаузе, так и в фазе МП.

Литература/References

1. *Butler L., Santoro N.* The reproductive endocrinology of the menopausal transition. Steroids. 2011; 76(7): 627-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.026.
2. *Santoro N., Randolph J.F. Jr.* Reproductive hormones and the menopause transition. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2011; 38(3): 455-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.004.
3. *Юреневa С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И.* Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. Эффективная фармакотерапия. 2021; 13: 36-44. [Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause – golden time for the prevention of diseases associated with age. Effective Pharmacotherapy. 2021; (13): 36-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44.
4. *Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B.* et al. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern. Med. 2015; 175(4): 531-9. https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063.
5. *de B Jaeger M., Miná C.S., Alves S., Schuh G.J., Wender M.C., Manfro G.G.* Negative affect symptoms, anxiety sensitivity, and vasomotor symptoms during perimenopause. Braz. J. Psychiatry. 2021; 43(3): 277-84. https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0871.
6. *El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D.* et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020; 142(25): e506-32. https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912.
7. *Okoth K., Chandan J.S., Marshall T., Thangaratinam S., Thomas G.N., Nirantharakumar K., Adderley N.J.* Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. BMJ. 2020; 371: m3502. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3502.
8. *Zhu D., Chung H.F., Dobson A.J., Pandeya N., Brunner E.J., Kuh D.* et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. Hum. Reprod. 2020; 35(8): 1933-43. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa124.
9. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2022; 29(7): 767-94. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002028.
10. *Lambrinoudaki I., Armeni E., Goulis D., Bretz S., Ceausu I., Durmusoglu F.* et al. Menopause, wellbeing and health: a care pathway from the european menopause and andropause society. Maturitas. 2022; 163: 1-14. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008.
11. *Flores V.A., Pal L., Manson J.E.* Hormone therapy in menopause: concepts, controversies, and approach to treatment. Endocr. Rev. 2021; 42(6): 720-52. https://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab011.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. М.: РОАГ; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Menopause and menopause in a woman. Moscow; 2021. (in Russian)].
13. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2023; 30(6): 573-90. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002200.
14. *Mayo B., Vázquez L., Flórez A.B.* Equol: a bacterial metabolite from the daidzein isoflavone and its presumed beneficial health effects. Nutrients. 2019; 11(9): 2231. https://dx.doi.org/10.3390/nu11092231.
15. *Ольховская М.А., Сметник А.А.* Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Акушерство и гинекология. 2011; 6: 31-5. [Olkhovskaya M.A., Smetnik A.A. Selective estrogen receptor modulators. Obstetrics and Gynecology. 2011; (6): 31-5. (in Russian)].
16. *Leonard L.M., Choi M.S., Cross T.-W.L.* Maximizing the estrogenic potential of soy isoflavones through the gut microbiome: implication for cardiometabolic health in postmenopausal women. Nutrients. 2022; 14(3): 553. https://dx.doi.org/10.3390/nu14030553.
17. *Дренин А.А., Ботиров Э.Х.* Флавоноиды и изофлавоноиды растений рода trifolium l. Структурное разнообразие и биологическая активность. Химия растительного сырья. 2017; 3: 39-53. [Drenin A.A., Botirov E. Flavonoids and isoflavones of plants of the genus Trifolium L. Structural diversity and biological activity. Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya. 2017; (3): 39-53. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14258/jcprm.2017031646.
18. *Boutas I., Kontogeorgi A., Dimitrakakis C., Kalantaridou S.N.* Soy isoflavones and breast cancer risk: a meta-analysis. In Vivo. 2022; 36(2): 556-62. https://dx.doi.org/10.21873/invivo.12737.
19. *Uifălean A., Schneider S., Ionescu C., Lalk M., Iuga C.A.* Soy isoflavones and breast cancer cell lines: molecular mechanisms and future perspectives. Molecules. 2015; 21(1): E13. https://dx.doi.org/10.3390/molecules21010013.
20. *Yamagata K.* Soy isoflavones inhibit endothelial cell dysfunction and prevent cardiovascular disease. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2019; 74(3): 201-9. https://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000000708.
21. *Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б.* Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. 2013; 55: 44-51. [Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. Phytoestrogens during the menopausal transition and postmenopause. Effective Pharmacotherapy. 2013; (55): 44-51. (in Russian)].
22. *Khapre S., Deshmukh U., Jain S.* The impact of soy isoflavone supplementation on the menopausal symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. J. Midlife Health. 2022; 13(2): 175-84. https://dx.doi.org/10.4103/jmh.jmh_190_21.
23. *Soukup S.T., Engelbert A.K., Watzl B., Bub A., Kulling S.E.* Microbial metabolism of the soy isoflavones daidzein and genistein in postmenopausal women: human intervention study reveals new metabotypes. Nutrients. 2023; 15(10): 2352. https://dx.doi.org/10.3390/nu15102352.
24. *Sekikawa A., Wharton W., Butts B., Veliky C.V., Garfein J., Li J.* et al. Potential protective mechanisms of S-equol, a metabolite of soy isoflavone by the gut microbiome, on cognitive decline and dementia. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(19):11921. https://dx.doi.org/10.3390/ijms231911921.
25. *Chen P., Sun J., Liang Z., Xu H., Du P., Li A.* et al. The bioavailability of soy isoflavones in vitro and their effects on gut microbiota in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem. Food Res. Int. 2022; 152: 110868. https://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110868.
26. *Yoshikata R., Myint K.Z., Ohta H., Ishigaki Y.* Inter-relationship between diet, lifestyle habits, gut microflora, and the equolproducer phenotype: Baseline findings from a placebo-controlled intervention trial. Menopause. 2019; 26(3): 273-85. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001202.
27. *Sublette M., Cross T.-W., Korcarz C., Hansen K., Murga-Garrido S., Hazen S.* et al. Effects of smoking and smoking cessation on the intestinal microbiota. J. Clin. Med. 2020; 9(9): 2963. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9092963.
28. *Reed S.D., Lampe J.W., Qu C., Gundersen G., Fuller S., Copeland W.K.* et al. Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption. Maturitas. 2013; 75(2): 152-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.003.
29. *Ahsan M., Mallick A.K.* The effect of soy isoflavones on the menopause rating scale scoring in perimenopausal and postmenopausal women: A pilot study. J. Clin. Diagn. Res. 2017; 11(9): FC13-FC16. https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2017/26034.10654.

30. *Tranche S., Brotons C., Pascual de la Pisa B., Macías R., Hevia E., Marzo-Castillejo M.* Impact of a soy drink on climacteric symptoms: An open-label, crossover, randomized clinical trial. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(6): 477-82. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1132305.
31. *Chen M-N., Lin C-C., Liu C-F.* Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 2015; 18(2): 260-9. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2014.966241.
32. *Sakamoto Y., Naka A., Ohara N., Kondo K., Iida K.* Daidzein regulates proinflammatory adipokines thereby improvingobesity-related inflammation through PPAR. Mol. Nutr. Food Res. 2014; 58(4): 718-26. https://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300482.
33. *Choi Y.R., Shim J., Kim M.J.* Genistin: a novel potent anti-adipogenic and anti-lipogenic agent. Molecules. 2020; 25(9): 2042. https://dx.doi.org/10.3390/molecules25092042.
34. *Messina M.* Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. 2014; 100(Suppl. 1): 423S-30S. https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.071464.
35. *Greendale G.A., Jackson N.J., Shieh A., Cauley J.A., Karvonen-Gutierrez C., Ylitalo K.R.* et al. Leisure time physical activity and bone mineral density preservation during the menopause transition and postmenopause: a longitudinal cohort analysis from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Lancet Reg. Health Am. 2023; 21: 100481. https://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2023.100481.
36. *Tousen Y., Ichimaru R., Kondo T., Inada M., Miyaura C, Ishimi Y.* The combination of soy isoflavones and resveratrol preserve bone mineral density in hindlimb-unloaded mice. Nutrients. 2020; 12(7): 2043. https://dx.doi.org/10.3390/nu12072043.
37. *Hooshiar S.H., Tobeiha M., Jafarnejad S.* Soy isoflavones and bone health: focus on the RANKL/RANK/OPG pathway. Biomed. Res. Int. 2022; 2022: 8862278. https://dx.doi.org/10.1155/2022/8862278.
38. *Sathyapalan T., Aye M., Rigby A.S., Fraser W.D., Thatcher N.J., Kilpatrick E.S., Atkin S.L.* Soy reduces bone turnover markers in women during early menopause: A randomized controlled trial. J. Bone Miner. Res. 2017; 32(1): 157-64. https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2927.
39. *Ma D.F., Qin L.Q., Wang P.Y., Katoh R.* Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. Clin. Nutr. 2008; 27(1): 57-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.012.
40. *Javelle F., Lampit A., Bloch W., Häussermann P., Johnson S.L., Zimmer P.* Effects of 5-hydroxytryptophan on distinct types of depression: a systematic review and meta-analysis. Nutr. Rev. 2020; 78(1): 77-88. https://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuz039.
41. *Verstraete J., Kiekens F., Strobbe S., De Steur H., Gellynck X., Van Der Straeten D., Stove C.P.* Clinical determination of folates: recent analytical strategies and challenges. Anal. Bioanal. Chem. 2019; 411(19): 4383-99. https://dx.doi.org/10.1007/s00216-019-01574-y.
42. *Zhou Y., Cong Y., Liu H.* Folic acid ameliorates depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. BMC Neurosci. 2020; 21(1): 1. https://dx.doi.org/10.1186/s12868-020-0551-3.
43. *Ewies A., Ahmed I., Al-Azzawi F., Pitkin J., Gupta P., Persic M.* et al. Folic acid supplementation in postmenopausal women with hot flushes: phase III randomised double-blind placebo-controlled trial. BJOG. 2021; 128(12): 2024-33. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16739.
44. *Bani S., Hasanpour S., Farzad Rik L., Hasankhani H., Sharami S.H.* The effect of folic acid on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. J. Caring Sci. 2013; 2(2): 131-40. https://dx.doi.org/10.5681/jcs.2013.016.
45. *Fereshteh J., Chamani M., Samani L., Haghani H., Mojab F.* Comparing the effect of Omega3 and that of folic acid on menopause-related hot flashes. Complement. Med. J. 2018; 3: 2353.
46. *van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M.* Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013; 79(7): 562-75. https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1327831.
47. *Palermo A., Tuccinardi D., D'Onofrio L., Watanabe M., Maggi D., Maurizi A.R.* et al. Vitamin K and osteoporosis: myth or reality? Metabolism. 2017; 70:57-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032.
48. *Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А.* Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 65-9. [Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Yu., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of nonhormonal therapy using indole-3-carbinol. Obstetrics and Gynecology. 2020; (5): 65-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69.
49. *Тамарова Н.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В.* Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузальноого периода. РМЖ. 2017; 2: 98-103. [Tatarova N.A., Hayrapetyan M.S., Zhigalova E.V. Initial treatment of climacteric syndrome in the transitional menopausal period. RMJ. 2017; (2): 98-103. (in Russian)].
50. *Кузнецова И.В., Войченко Н.А., Кириллова М.Ю.* Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. Медицинский алфавит. 2020; 4: 39-45. [Kuznetsova I.V., Voichenko N.A., Kirillova M.Yu. Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause. Medical Alphabet. 2020; (4): 39-45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-45.

Поступила 28.08.2023
Принята в печать 07.09.2023
Received 28.08.2023
Accepted 07.09.2023

Сведения об авторах:
Табеева Гюзаль Искандеровна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, научный секретарь Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, +7(495)531-44-44, g_tabeeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1498-6520, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сметник Антонина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, +7(495)531-44-44, a_smetnik@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, вице-президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе, +7(916)848-37-46, e_ermakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6629-051X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Gyuzal I. Tabeeva, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, scientific secretary of the Russian Society of specialists in gynecological endocrinology and menopause, +7(495)-531-44-44, g_tabeeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1498-6520, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.
Antonina A. Smetnik, PhD, Head of the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Society of specialists in gynecological endocrinology and menopause, +7(495)-531-44-44, a_smetnik@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.
Elena I. Ermakova, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Vice-president of the Russian Society of specialists in gynecological endocrinology and menopause, +7(916)848-37-46, e_ermakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6629-051X, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.

ЭСТРОВЭЛ®

acino

НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ФИТОЭСТРОГЕНОВ, ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ. АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА СПОСОБСТВУЮТ СНИЖЕНИЮ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИЗНАКОВ КЛИМАКСА[1]

ФИТОЭСТРОГЕНЫ[1] АНТИОКСИДАНТЫ[1] ВИТАМИНЫ[1]

Рекомендации по применению[1]

1–2
КАПСУЛЫ В ДЕНЬ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ

2
МЕСЯЦА КУРС ПРИЕМА



1. Листок-вкладыш Эстровэл® СРГ № RU.77.99.88.003.R.004621.12.19 от 18.12.2019 г.

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей РФ:
ООО «Ацино Рус», 129110, Россия, г. Москва, просп. Олимпийский, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1
Тел. +7 (495) 502-92-47
E-Mail: medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss, quality_rus@acino.swiss

EST/RU/092023/697

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2023

А.А. СУХАНОВ[1,2], Т.В. ЛЕГАЛОВА[1], М.А. ОБРЯДОВ[2], Г.Б. ДИККЕ[3], И.И. КУКАРСКАЯ[1,2]

ОПЫТ МЕТРОПЛАСТИКИ ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ

[1]ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр», Тюмень, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия
[3]ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: *Частота наступления беременности у пациенток с несостоятельностью рубца (истмоцеле) на матке находится между 1/1800 и 1/2216, что составляет 6,1% всех беременностей с предшествующим кесаревым сечением. У беременных, перенесших операции на матке, истмоцеле встречается в 70% наблюдений и представляет высокий риск разрыва матки. Метропластика во время беременности является редким видом медицинской помощи, что требует накопления знаний и опыта в этой области.*

Описание: *Представлено клиническое наблюдение пациентки 33 лет с рубцом на матке при повторной беременности, наступившей после перенесенного 6 лет назад кесарева сечения. Во время рутинного УЗИ в сроке 19–20 недель обнаружено истмоцеле размерами 28,0×16,0×40,0 мм при отсутствии клинических симптомов. Пациентка госпитализирована, выполнена метропластика с ушиванием дефекта. На фоне медикаментозной профилактики преждевременных родов беременность пролонгирована до 34 недель. Толщина миометрия в области рубца была 2,0 мм. При появлении жалоб, указывающих на угрозу разрыва матки (боли внизу живота, уменьшение толщины миометрия до 1,8 мм), выполнено кесарево сечение. Извлечен живой недоношенный ребенок женского пола весом 1922 г, ростом 47 см с оценкой по Апгар 7–8 баллов. Рана на матке ушита двурядным обвивным непрерывным швом полигликолидом, без перитонизации. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 3-и сутки после операции. Через 6 месяцев по данным УЗИ эндометрий соответствует первой фазе цикла, рубец на матке по передней стенке без признаков несостоятельности, толщиной более 10 мм. Ребенок развивается соответственно возрасту.*

Заключение: *Метропластика при несостоятельности рубца на матке является методом выбора, который позволяет пролонгировать беременность и способствует рождению жизнеспособного ребенка в сроке, близком к доношенному.*

Ключевые слова: *метропластика, несостоятельность рубца на матке, истмоцеле, пролонгирование беременности.*

Вклад авторов: Суханов А.А. – анализ полученных данных, написание первой версии текста статьи; Легалова Т.В., Обрядов М.А. – сбор клинических данных, обзор публикаций по теме; Дикке Г.Б. – анализ литературных данных, редактирование первой версии статьи; Кукарская И.И. – разработка дизайна, организация исследования и руководство.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное добровольное согласие на публикацию своих данных и изображений в обезличенной форме.

Для цитирования: Суханов А.А., Легалова Т.В., Обрядов М.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Опыт метропластики во втором триместре беременности при несостоятельности рубца на матке. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 200-206
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.213

©A group of authors, 2023

A.A. SUKHANOV[1,2], T.V. LEGALOVA[1], M.A. OBRYADOV[2], G.B. DIKKE[3], I.I. KUKARSKAYA[1,2]

EXPERIENCE OF METROPLASTY IN THE SECOND TRIMESTER IN WOMEN WITH INCOMPETENT UTERINE SCAR

[1]Perinatal Medical Center, Tyumen, Russia
[2]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia
3F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia

Background: *The pregnancy rate in patients with incompetent uterine scar (isthmocele) ranges between 1/1800 and 1/2216, which makes up 6.1% of all pregnancies with a history of cesarean section. Isthmocele occurs in*

70% of pregnant women who previously underwent uterine surgery and presents a high risk of uterine rupture. Metroplasty during pregnancy is a rare type of medical care that requires profound knowledge and experience in this area.

Case report: *The article presents a clinical observation of a 33-year-old patient with a uterine scar in her second pregnancy after having a cesarean section 6 years before. The routine ultrasound examination revealed a 28.0×16.0×40.0 mm isthmocele at 19–20 weeks' gestation, clinical symptoms were absent. After the patient was hospitalized, metroplasty was performed. The pregnancy was prolonged to 34 weeks due to the administered medications for the prevention of preterm birth. The thickness of the myometrium in the area of the scar was 2.0 mm. When there were complaints indicating the threat of the uterine rupture (pain in the lower abdomen, a decrease in the thickness of the myometrium to 1.8 mm), a cesarean section was performed. A live premature female infant was born weighing 1922 g, 47 cm long, with an Apgar score of 7–8 points. The wound on the uterus was closed with a double-row continuous polyglycolide suture, peritonization was not performed. The postoperative period was uneventful. The patient was discharged on the 3rd day after the operation. After 6 months, the ultrasound examination showed that the endometrium corresponded to the first phase of the cycle, the uterine scar along the anterior wall had no signs of incompetence and was more than 10 mm thick. The child's development was age-appropriate.*

Conclusion: *Metroplasty for the incompetent uterine scar is a method of choice that makes possible to prolong a pregnancy and deliver a viable child at the time close to full-term.*

Keywords: *metroplasty, incompetent uterine scar, isthmocele, prolongation of pregnancy.*

Authors' contributions: Sukhanov A.A. – the analysis of the obtained data, writing the first version of the text of the article; Legalova T.V., Obryadov M.A. – collecting the clinical data, reviewing publications on the issue; Dikke G.B. – the analysis of literary sources, editing the first version of the article; Kukarskaya I.I. – developing the design of the study, organization of the research, guidance during the study.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was not sponsored.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Sukhanov A.A., Legalova T.V., Obryadov M.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I. Experience of metroplasty in the second trimester in women with incompetent uterine scar. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (9): 200-206 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.213

Рост числа абдоминальных родоразрешений, консервативных миомэктомий и других органосохраняющих операций привел к увеличению количества женщин репродуктивного возраста с послеоперационным рубцом на матке. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире частота кесарева сечения выросла примерно с 7% в 1990 г. до 21% – в 2021 г., составляя в Европе 25,7%, Северной Америке – 31,6%, и, по прогнозам, будет продолжать расти в течение текущего десятилетия [1]. В России также прослеживается устойчивая тенденция к росту частоты абдоминальных родоразрешений, которая в 2019 г. достигла 30,1% с максимальным показателем в Ивановской области – 42,4% [2].

В современном акушерстве вопрос о рубце на матке у женщин репродуктивного возраста является актуальным из-за неблагоприятных отдаленных последствий как вне беременности, так и, особенно, при повторной беременности [3]. Несмотря на попытки ведения родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке, частота повторного кесарева сечения высока (25,4–35%), что обосновано высоким риском разрыва рубца во время родов [4, 5].

Среди отдаленных последствий после операций на матке наиболее неблагоприятным является формирование несостоятельного рубца – тяжелых рубцовых изменений с резко выраженным истончением и углублением («ниша», или истмоцеле) миометрия [6]. Истмоцеле встречается у 70% женщин, перенесших ранее кесарево сечение, из которых у 30% наблюдаются симптомы [7]. Эффективным методом лечения данной патологии у женщин, планирующих беременность, является выполнение реконструктивно-пластической операции – метропластики, которая подразумевает иссечение патологических тканей в зоне послеоперационного рубца и формирование нового полноценного шва [6–9].

Диагноз истмоцеле во время беременности, как правило, является случайной находкой во время рутинного ультразвукового исследования (УЗИ) из-за бессимптомного течения (гестационный срок на момент постановки диагноза колеблется от 5 до 16 недель, в среднем 7,5±2,5 недели) и приводит в большинстве случаев к единственному решению – прерыванию беременности в ранние сроки или выполнению кесарева сечения в поздние из-за высокого риска эктопической беременности в рубце, приращения плаценты, расхождения рубца и разрыва матки [10, 11]. По мнению академика Савельевой Г.М., очень важно разграничивать понятия «расползание/аневризма рубца на матке» и «неполный разрыв матки», так как концепция об их общности будет оправдывать хирургическую активность врачей [12]. В связи с этим определение тактики ведения таких пациенток представляет сложный выбор. Каждый случай несостоятельности рубца на матке уникален, и решение о ведении беременности и методе родоразрешения рекомендуется принимать индивидуально, с учетом всех факторов и рисков. Это диктует необходимость поиска новых подходов к ведению пациенток с таким осложнением, в том числе инновационных, позволяющих не только сохранить матку, но и пролонгировать беременность с целью улучшения перинатальных исходов [13].

В литературе описаны отдельные клинические случаи выполнения метропластики во время беременности с благоприятными исходами [5, 13]. По данным систематического обзора 63 исследований, иссечение и восстановление истмоцеле во время беременности было связано с высоким уровнем успеха (≥96%) и низким риском кровотечения (≤4%), в отличие от медикаментозных методов (показатель успеха – 62%) или выжидательной тактики, которая была связана с высоким показателем опасного для жизни кровотечения и гистерэктомии (63%) и живорождением только у 57% женщин [14]. Требуются дальнейшие исследования и подтверждение эффективности используемых методов.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 33 года, обратилась самостоятельно в гинекологическое отделение ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени 18 марта 2022 г.

Жалобы при поступлении: на периодические тянущие боли внизу живота.

Акушерский анамнез. Первая беременность (2016) завершилась оперативными родами путем кесарева сечения в сроке 40 недель плодом мужского пола весом 3500 г. Осложнений в послеоперационном периоде не было. Вторая беременность (2021) – полный самопроизвольный выкидыш в сроке 17 недель. Настоящая беременность 3-я.

Течение беременности. Во время настоящей беременности пациентка находилась под наблюдением участкового акушера-гинеколога в женской консультации №13 г. Тюмени, обследовалась в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации № 1130н от 20.10.20 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)». Отклонений от физиологического течения беременности не было. При выполнении УЗИ на 2-м скрининге выявлено: размеры плода соответствуют 19 неделям беременности; истмоцеле (грыжевой мешок в области рубца на матке размером 28,0×16,0×40,0 мм; толщина стенки грыжевого мешка 0,2 мм, наличие миометрия в грыжевом мешке под сомнением).

Анамнез жизни. Родилась первым ребенком в семье, детские инфекции, соматические заболевания отрицает. Менархе с 14 лет, по 4–5 дней, через 28–30 дней. Замужем с 20 лет, брак первый.

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное, индекс массы тела – 24,5 кг/м², со стороны органов и систем патологических отклонений не выявлено.

Акушерский осмотр. Окружность живота 70 см, высота стояния дна матки 22 см, соответствует 20 неделям беременности. Пальпация живота в области рубца болезненна. Положение плода продольное, предлежание головное, сердцебиение 155 уд/сек. Вагинально: наружные половые органы развиты правильно, влагалище свободное, емкое, шейка матки длиной до 2,5 см, размягчена, отклонена кзади.

Предварительный диагноз. На основании анамнеза и результатов объективного осмотра и УЗИ поставлен диагноз: Угрожающий самопроизвольный выкидыш в сроке беременности 19–20 недель. Отягощенный акушерский анамнез. Рубец на матке. Грыжа послеоперационного рубца. Несостоятельность рубца?

Пациентка была госпитализирована в стационар гинекологического отделения. Проведено дополнительное обследование.

УЗИ экспертного уровня (аппарат VOLUSON E10 BT19, серия E73098; дата проведения 14.03.2022). По передней стенке матки на уровне нижней трети над внутренним зевом в области рубца визуализируется грыжевое выпячивание размерами 28×16×40 мм, содержит околоплодные воды, стенка миометрия не видна. Плацента расположена по передней стенке матки, выше внутреннего зева на 97 мм, толщиной 22 мм, не доходит до рубца 55 мм, контуры ее на всем протяжении четкие, ровные, структура однородная (рис. 1).

Результаты лабораторного исследования (18.03.2022). Отклонений от референсных значений не выявлено.

Клинический диагноз. Угрожающий самопроизвольный выкидыш в сроке беременности 19–20 недель. Отягощенный акушерский анамнез. Рубец на матке. Грыжа послеоперационного рубца. Несостоятельность рубца.

Врачебный консилиум (18.03.2022). Заключение: учитывая признаки угрожающего выкидыша, наличие истмоцеле, подтвержденного УЗИ, несостоятельности рубца на матке решено выполнить лапаротомию в объеме малого кесарева сечения, дальнейший объем операции решить интраоперационно.

Протокол операции. Под спинномозговым обезболиванием выполнен разрез на коже по Пфанненштилю; брюшная полость вскрыта: в рану предлежит беременная матка, соответствующая сроку 19–20 недель. На передней стенке – послеоперационный рубец с признаками несостоятельности, маточная аневризма размерами 28,0×16,0×40,0 мм, грыжевое выпячивание плодного пузыря размером 50/35 мм (рис. 2). Проведено коллегиальное обсуж-

Рис. 1. Пациентка К., 33 г. Беременность 19–20 недель. Ультразвуковое исследование. Описание – в тексте. Головка плода прилежит к истмоцеле (стрелка). Фото из архива А.А. Суханова



дение интраоперационно, принято решение о проведении метропластики с целью пролонгирования настоящей беременности. Под внутривенным введением токолитиков выполнено вправление плодного пузыря, ушивание мышечного слоя миометрия двурядными непрерывными рассасывающимися швами (VICRIL USP 2) (рис. 3). Операционная рана ушита послойно наглухо. Непрерывный косметический шов наложен на кожу. Общая кровопотеря составила 55 мл. Продолжительность оперативного вмешательства 35 минут.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Прогноз для матери и ребенка благоприятный. Возможно пролонгирование беременности до доношенного срока или близкого к нему. Не исключается вероятность осложнений – угрозы разрыва матки по рубцу, преждевременных родов. Предполагается плановое родоразрешение путем кесарева сечения или экстренное – при возникновении осложнений.

Наблюдение и исход. После операции пациентка находилась в отделении реанимации в течение 2 суток, по истечению которых переведена в отделение патологии беременных. Весь последующий срок беременности до родоразрешения пациентка находилась в стационаре под наблюдением. Состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное, жалобы не предъявляла. Получала лечение: микронизированный прогестерон 200 мг 2 раза в день вагинально до 32 недель беременности, низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 0,4 мг подкожно ежедневно в течение 10 дней), палатный режим. За время нахождения в стационаре прошла 2 курса профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 6 мг № 4 в сроках гестации 24 и 28 недель). Контроль УЗИ выполнен в сроках 22, 25, 28 и 33 недель. Динамика результатов УЗИ по критериям истмоцеле и толщина миометрия в области рубца представлена в таблице – данных за истмоцеле на выявлено.

Результат последнего УЗИ (аппарат VOLUSON E10 BT19, серия E73098; дата проведения – 26.06.2022). По передней стенке матки отмечается истончение миометрия на уровне нижнего сегмента матки, толщиной 1,8 мм (без стенки мочевого пузыря). Данных за истмоцеле не выявлено. Плацента расположена по передней стенке матки, выше внутреннего зева.

В сроке беременности 34 недели (28.06.2022) пациентка предъявляла жалобы на тянущую боль внизу живота в области рубца. Учитывая клиническую картину угрожающего разрыва матки по рубцу, решено в экстренном порядке родоразрешить женщину путем операции кесарева сечения. Согласие получено.

Протокол операции. Под спинномозговой анестезией выполнен разрез по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца. В рану предлежит беременная матка, соответствующая сроку 34 недели. Вскрыта

Рис. 2. Пациентка К., 33 г. Беременность 19–20 недель. Лапаротомия. Истмоцеле на передней стенке матки (стрелки). Фото из архива А.А. Суханова

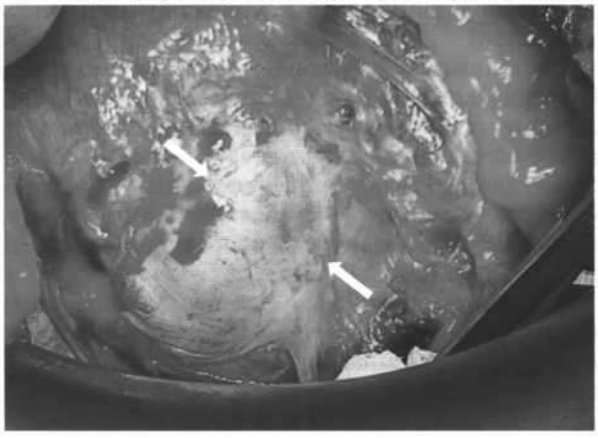


Рис. 3. Пациентка К., 33 г. Беременность 19–20 недель. Лапаротомия. Результат метропластики – наложен двурядный шов в области истмоцеле (стрелка). Фото из архива А.А. Суханова



Таблица. Динамика результатов УЗИ рубца на матке в течение беременности до и после метропластики пациентки К., 33 года

Срок гестации, недель	Истмоцеле	Миометрий в области рубца
19	28×16×40 мм	0,8 мм
22	Отсутствие	2,5 мм
25	Отсутствие	2,0 мм
28	Отсутствие	2,0 мм
33	Отсутствие	1,8 мм

пузырно-маточная складка, нижний листок смещен книзу. Поперечный разрез в нижнем сегменте продлен в стороны до 12 см. На 3-й минуте от начала операции за ножки извлечен живой недоношенный ребенок женского пола, с оценкой по шкале Апгар в конце 1-й минуты – 7 (2+2+1+1+1) баллов, через 5 минут – 8 (2+2+1+1+2) баллов весом 1922 г, ростом 47 см. Околоплодные воды светлые в объеме 500 мл. Послед удален потягиванием за пуповину. Рана на матке ушита двурядным обвивным непрерывным швом полигликолидом, без перитонизации. Матка сократилась, плотная. Наружного кровотечения нет. Произведено послойное ушивание брюшной стенки, на кожу наложен косметический шов, асептическая повязка.

Новорожденная осмотрена неонатологом-реаниматологом. Диагноз: Новорожденный. Недоношенность 34 недели.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 3-и сутки после операции. Ребенок госпитализирован в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для проведения второго этапа выхаживания.

Катамнез. Через 6 месяцев пациентка в плановом порядке осмотрена акушером-гинекологом, даны рекомендации по охране репродуктивного здоровья. Выполнено УЗИ органов малого таза: эндометрий соответствует первой фазе цикла, рубец на матке по передней стенке без признаков несостоятельности, толщиной более 10 мм.

Ребенок в плановом порядке в течение года проходил осмотры узких специалистов ввиду преждевременных родов, снят с учета в июле 2023 г. Развивается нормально, соответственно возрасту.

Обсуждение

Истмоцеле представляет собой дефект миометрия передней стенки матки в области перешейка, сообщающийся с полостью матки, возникающий в месте рубца после предыдущего кесарева сечения вследствие неадекватного процесса заживления [15]. Частота наступления беременности с истмоцеле находится между 1/1800 и 1/2216, что составляет 6,1% всех беременностей, по крайней мере, с одним предшествующим кесаревым сечением [16].

Из-за редкости заболевания нет конкретных рекомендаций по терапевтическому вмешательству. Лечение, медикаментозное или хирургическое, основано на учете срока беременности, доступности терапевтических средств, желании пациентки пролонгировать беременность, опыта терапевтической бригады и осложнений терапии первой линии. Описаны клинические случаи беременности в рубце на матке в ранние сроки, при которых оперативное лечение позволяет обеспечить эвакуацию плодного яйца и трофобластической ткани с последующим полным иссечением дефектного рубца и восстановлением стенки матки [15, 16].

Ben Nagi J. et al. была описана эктопическая беременность в рубце у 40 женщин после кесарева сечения в анамнезе, из которых 24 пытались забеременеть и 88% в последующем зачали самостоятельно; из них 13 беременностей протекали нормально, 9 пациенткам проведено плановое кесарево сечение, которое по мнению авторов является предпочтительным способом родоразрешения, проводимого, как только достигается приемлемая зрелость легких плода [17].

В отечественной литературе клинические случаи метропластики во время беременности описаны несколькими авторами. Жаркиным Н.А. с соавт. [5] представлены наблюдения разрыва матки по рубцу после кесарева сечения во время следующей беременности во II триместре. Выполнены хирургические реконструкции рубцов. Во всех случаях наблюдалось пролонгирование беременности и рождение живых детей путем кесарева сечения с сохранением матки. Савиной Л.В. и соавт. описано проведение метропластики во время текущей беременности у трех пациенток с аналогичными результатами [13]. Настоящее клиническое наблюдение также свидетельствует об успешности проведения метропластики во время II триместра беременности, пролонгировании ее и рождении жизнеспособного ребенка с хорошим катамнезом.

В англоязычной литературе имеется сообщение о пациентке 29 лет, которой была проведена лапароскопическая метропластика в сроке 8–9 недель беременности по поводу бессимптомного истмоцеле без остаточного миометрия на уровне ниши с последующим благоприятным течением беременности, завершившейся плановым кесаревым сечением в сроке 39 недель. Толщина миометрия 12 мм, которая была оценена интраоперационно, и другие аспекты, наблюдаемые во время кесарева сечения, доказали адекватное восстановление миометрия [18].

В настоящее время нет единого мнения о выборе хирургического подхода к лечению истмоцеле у беременных. Однако в клинической практике при выборе оптимального пути восстановления используются два фактора: размер истмоцеле и желание пациентки сохранить беременность. Сообщается, что при дефекте более 3 мм лапароскопия считается оптимальным методом [18].

Необходимы дальнейшие исследования для оценки различных процедур и разработка руководства по стандартизированному лечению дефектов рубцов после кесарева сечения у беременных пациенток.

Заключение

Проведение метропластики при несостоятельности рубца на матке в сочетании с истмоцеле является методом выбора, который, как показал наш клинический опыт, повышает вероятность успешного завершения беременности и рождения жизнеспособного ребенка в сроке, близком к доношенному. Решение о проведении метропластики должно быть принято коллегиально для каждой женщины индивидуально, исходя из информации об анамнезе и клинического статуса. Возможно более широкое применение метропластики во время гестации, для чего необходима своевременная диагностика с

помощью УЗИ экспертного уровня, а также высокий профессионализм персонала, имеющего опыт в оказании квалифицированной медицинской помощи в таких случаях.

Литература/References

1. WHO. Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access. 16 June 2021.Available at: https://www.who.int/news/
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.; 2020. 169с. [Ministry of Health of the Russian Federation, Department of monitoring, analysis and strategic development of health care, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for the Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Moscow; 2020. 169p. (in Russian)].
3. *Biler A., Ekin A., Ozcan A., Inan A.H., Vural T., Toz E.* Is it safe to have multiple repeat cesarean sections? A high-volume tertiary care center experience. Pak. J. Med. Sci. 2017; 33(5): 1074-9. https://dx.doi.org/10.12669/pjms.335.12899.
4. *Asghar A., Habib S., Naeem N., Hussain H., Nawaz S., Zafar M.* Frequency of cesarean section in patients with previous one scar. P J M H S. 2022; 16(9): 323. https:// dx.doi.org/10.53350/pjmhs22169323.
5. *Жаркин Н.А., Прохватилов С.А., Бурова Н.А., Гаврильчук Т.К., Грамматикова О.А., Мудрая Е.В., Снигур Г.Л.* Хирургическая реконструкция рубца на матке во время беременности. Показания, условия и риски. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 142-7. [Zharkin N.A., Prokhvatilov S.A., Burova N.A., Gavrilchuk T.K., Grammatikova O.A., Mudraya E.V., Snigur G.L. Surgical reconstruction of the scar on the uterus during pregnancy. Indications, conditions and risks. Obstetrics and Gynecology. 2018; (10): 142-7. (in Russian)]. https:// dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.142-147.
6. *Глухов Е., Буянова С., Логутова Л., Щукина Н., Дикке Г.*, ред. Несостоятельный рубец на матке. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288с. [Glukhov E., Buyanova S., Logutova L., Shchukina N., Dicke G., eds. An inconsistent scar on the uterus. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288p. (in Russian)].
7. *Логинова Е.А., Пономарева Ю.Н., Давыдова И.Ю., Иванова Л.Б., Валиев Р.К.* Робот-ассистированная метропластика. Акушерство и гинекология. 2022; 3: 129-37. [Loginova E.A., Ponomareva Yu.N., Davydova I.Yu., Ivanova L.B., Valiev R.K. Robot-assisted metroplasty. Obstetrics and Gynecology. 2022; (3): 129-37. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.129-137.
8. *Vervoort A., van der Voet L.F., Hehenkamp W., Thurkow A.L., van Kesteren P., Quartero H.* et al. Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial. BJOG. 2018; 125(3): 326-34. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14733.
9. *de Albornoz V.C.A., Carrasco L.I., Pastor M.N., Blanco M.C., Matos M.M., Pacheco A.L., Bartolomé M.E.* Outcomes after hysteroscopic treatment of symptomatic isthmoceles in patients with abnormal uterine bleeding and pelvic pain: a prospective case series. Int. J. Fertil. Steril. 2019; 13(2): 108-12. https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2019.5704.
10. *Timor-Tritsch I., Buca D., Di Mascio D., Cali G., D'Amico A., Monteagudo A.* et al. Outcome of cesarean scar pregnancy according to gestational age at diagnosis: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 258: 53-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.036.
11. *Kulshrestha V., Agarwal N., Kachhawa G.* Post-caesarean niche (isthmocele) in uterine scar: an update. J. Obstet. Gynaecol. India. 2020; 70(6): 440-6. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-020-01370-0.
12. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Караганова Е.Я., Неклюдова Ю.В.* Непроникающий разрыв матки по рубцу после кесарева сечения и расползание/аневризма рубца на матке во второй половине беременности и в родах. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 66-72. [Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Karaganova E.Ya., Neklyudova Yu.V. Non-penetrating rupture of the uterus along the scar after caesarean section and spreading/aneurysm of the scar on the uterus in the second half of pregnancy and childbirth. Obstetrics and Gynecology. 2021; (6): 66-72. (in Russian)]. https:// dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.66-72.
13. *Савина Л.В., Ящук А.Г., Гурова З.Г., Архипов В.В., Савин А.М., Масленников А.В.* Пролонгирование беременности при расползании рубца на матке после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2022; 3: 148-54. [Savina L.V., Yashchuk A.G., Gurova Z.G., Arkhipov V.V., Savin A.M., Maslennikov A.V. Prolongation of pregnancy with the spreading of the scar on the uterus after cesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2022; (3): 148-54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.148-154.
14. *Maheux-Lacroix S., Li F., Bujold E., Nesbitt-Hawes E., Deans R., Abbott J.* Cesarean scar pregnancies: a systematic review of treatment options. J. Minim. Invasive Gynecol. 2017; 24(6): 915-25. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.05.019.
15. *Tandukar A., Aryal R., Khaniya B., Maskey S., Ojha N., Chataut D.* Pregnancy in an isthmocele: a rare case from Nepal. Clin. Case Rep. 2023; 11(1): e6875. https://dx.doi:10.1002/ccr3.6875.
16. *Rotas M.A., Haberman S., Levgur M.* Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. Obstet. Gynecol. 2006; 107(6): 1373-81. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000218690.24494.ce.
17. *Ben Nagi J., Helmy S., Ofili-Yebovi D., Yazbek J., Sawyer E., Jurkovic D.* Reproductive outcomes of women with a previous history of caesarean scar ectopic pregnancies. Hum. Reprod. 2007; 22(7): 2012-5. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem078.
18. *Pirtea L., Balint O., Secoşan C., Grigoraş D., Pirtea P.* Case report: laparoscopic isthmocele repair on an 8 weeks pregnant uterus. Front. Med. (Lausanne). 2022; 9: 831588. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.831588.

Поступила 04.09.2023
Принята в печать 10.09.2023
Received 04.09.2023
Accepted 10.09.2023

Сведения об авторах:
Суханов Антон Александрович, к.м.н., заведующий отделением гинекологии, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; доцент кафедры акушерства и гинекологии Института Материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, such-anton@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9092-9136
Легалова Татьяна Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1.
Обрядов Михаил Андреевич, студент 6 курса педиатрического факультета, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54. https://orcid.org/0009-0009-8518-1800
Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Кукарская Ирина Ивановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института Материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; главный врач, Перинатальный центр, 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; главный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Тюменской области, https://orcid.org/0000-0002-8275-3553
Автор, ответственный за переписку: Суханов Антон Александрович, such-anton@yandex.ru

Authors' information:
Anton A. Sukhanov, PhD, Head of the Department of Gynecology, Perinatal Center, 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54, such-anton@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9092-9136
Tatyana V. Legalova, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Part, Perinatal Center, 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1.
Mikhail A. Obryadov, student of the Pediatric Faculty, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54, https://orcid.org/0009-0009-8518-1800
Galina B. Dikke, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, 190013, Russia, St. Petersburg, Moskovsky Prospect, 22 liter M, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Irina I. Kukarskaya, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Tyumen, Odesskaya str., 54; Chief Physician, Perinatal Center, 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya str., 1; Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology, Department of Health of the Tyumen Region, https://orcid.org/0000-0002-8275-3553
Corresponding author: Anton A. Sukhanov, such-anton@yandex.ru

БАЙБАРИНА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

профессор, доктор медицинских наук



Байбарина Елена Николаевна в 1977 г. окончила лечебный факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова по специальности «лечебное дело». Работала в НИИ педиатрии АМН СССР в должности старшего лаборанта, затем поступила в этом же институте в клиническую аспирантуру по специальности «педиатрия». В 1983 г. защитила кандидатскую диссертацию «Оценка различных способов парентерального питания новорожденных», а в 1999 г. – докторскую диссертацию по специальности «педиатрия» на тему «Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных детей».

После окончания аспирантуры в НИИ педиатрии РАМН работала в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, где прошла путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной работе.

В период с 2012 по 2022 гг. Елена Николаевна работала в Минздраве России в должности директора Департамента медицинской помощи детям и родовспоможения.

С 2022 г. по настоящее время Е.Н. Байбарина занимает должность главного научного сотрудника отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Под руководством Е.Н. Байбариной защищены 10 кандидатских и 3 докторские диссертации.

Опубликовано свыше 300 научных трудов, среди которых первая в России монография по перинатальному аудиту. Имеет 7 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Е.Н. Байбарина – член Ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, член редакционных коллегий журналов «Акушерство и гинекология», «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы практической педиатрии».

Профессор Е.Н. Байбарина была организатором Всероссийских конгрессов «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», неоднократно участвовала в конгрессах европейского и всемирного обществ перинатологов, выступала с докладами и постерными сообщениями. Избрана президентом 25-го юбилейного международного конгресса по заместительной респираторной терапии.

Еленой Николаевной разработаны научные и практические аспекты парентерального питания и выхаживания новорожденных, внесен большой вклад в совершенствование терапии пневмонии, сепсиса, острой почечной недостаточности, профилактики инвалидности с детства.

В сфере ее научных интересов – и вопросы организации помощи новорожденным, доказательной медицины, перинатального аудита.

В 2001 г. избрана консультантом Европейского Бюро ВОЗ по вопросам репродуктивного здоровья человека.

В период работы в Минздраве России профильным Департаментом, возглавляемым Е.Н. Байбариной, проводилась интенсивная работа по развитию инфраструктуры медицинской помощи детям – принята программа строительства перинатальных центров и построено 32 перинатальных центра в 30 регионах России; в рамках федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям» начато строительство детских больниц. Результатом большой совместной работы Минздрава и профессионального сообщества явилось беспрецедентное снижение младенческой смертности с 8,6‰ в 2012 г. до 4,4‰ в 2022 г.

Елена Николаевна является Заслуженным работником науки РФ, награждена Медалью Ордена за заслуги перед Отечеством 2-й степени. В 2011 г. награждена премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники за научное обоснование, разработку и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в Российской Федерации. Имеет Благодарность и Грамоту Президента РФ В.В. Путина, многие ведомственные награды, лауреат премии «Призвание».

Поздравляем Елену Николаевну Байбарину с Юбилеем и желаем крепкого здоровья и творческих успехов!

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Российское общество акушеров-гинекологов
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Левaков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. et al. 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. Перинеология: 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.: МЕДпресс-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.

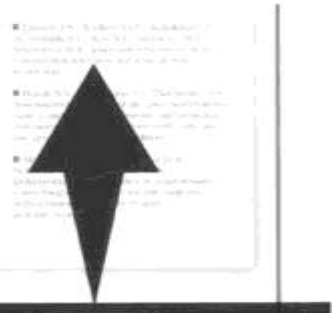




Стоимость подписки на 2024 год:

Годовая подписка
6 600 руб. 00 коп.

Первое полугодие
3 650 руб. 00 коп.



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/

Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ДляЖенс®

С ЗАБОТОЙ О СЕБЕ!

ДЛЯ КАЖДОЙ ЖЕНЩИНЫ СВОЙ ВЫБОР!

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности
- привычный и угрожающий аборт





- эндометриоз

ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ

- сухость влагалища, диспареуния
- вазомоторные симптомы



Реклама.

Адрес завода: ООО «Фармасинтез-Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км, Велижанского Тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info-pst@pharmasyntez.com
Официальный дистрибьютор: ООО «Примафарм» 123182, Россия, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, эт. 4. Тел.: +7 (495) 136-42-90, info@primapharm.ru

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология



Scientific and practical journal

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

(Moscow)

Supplement

Algorithms for the diagnosis and treatment

ПРИЛОЖЕНИЕ

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

9 /2023

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

Приложение
9 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Редактор
по биостатистическому рецензированию
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н., Оренбург

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

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

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

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,868, 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 14.09.2023

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

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 Инновации"

Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе: Н.И. Дивлекеева

Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

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

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. Тираж 10 000 экз. Отпечатано в ООО "Салон оперативной печати", 300041, Тульская обл , г. Тула, ул. Сойфера, дом 6, литера Д, офис 2.16/эт.2

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

© ООО «Бионика Медиа Инновации»

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

Баев О.Р., Шмаков Р.Г., Приходько А.М.
КРАТКИЙ АЛГОРИТМ «ГИПОКСИЯ ПЛОДА»
Baev O.R., Shmakov R.G., Prikhodko A.M.
CONCISE ALGORITHM "FETAL HYPOXIA" **3**

Баев О.Р., Шмаков Р.Г., Малышкина А.И., Панова И.А., Тысячный О.В.
КРАТКИЙ АЛГОРИТМ «ОПЕРАТИВНЫЕ ВЛАГАЛИЩНЫЕ РОДЫ»
Baev O.R., Shmakov R.G., Malyshkina A.I., Panova I.A., Tysyachnyi O.V.
CONCISE ALGORITHM "OPERATIVE VAGINAL DELIVERY" **8**

Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д.
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I., Mirzabekova D.D.
ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANCY **13**

Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н.
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N.
OPTIMIZATION OF THERAPY OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES **20**

Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Керчелаева С.Б., Маркова Э.А., Димитрова В.И., Бурденко М.В.
УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ: АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ
Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Kerchelaeva S.B., Markova E.A., Dimitrova V.I., Burdenko M.V.
UROGENITAL CHLAMYDIA: MANAGEMENT AND TREATMENT ALGORITHM **31**

Тетерина Т.А., Аполихина И.А.
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН
Teterina T.A., Apolikhina I.A.
DIFFERENTIATED APPROACH TO ANTIBACTERIAL THERAPY OF CYSTITIS IN WOMEN **37**

О.Р. БАЕВ, Р.Г. ШМАКОВ, А.М. ПРИХОДЬКО

КРАТКИЙ АЛГОРИТМ «ГИПОКСИЯ ПЛОДА»*

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

O.R. BAEV, R.G. SHMAKOV, A.M. PRIKHODKO

CONCISE ALGORITHM «FETAL HYPOXIA»*

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

Дистресс плода – клинические и/или лабораторно-инструментальные признаки, указывающие на нарушение нормального состояния плода, наиболее вероятно обусловленные временной или постоянной кислородной недостаточностью (также не исключены другие причины, например, интоксикация, гипер- или гипотермия, медикаментозное воздействие и др.), что может привести к его гипоксии. К таким признакам относятся замедление роста, изменение двигательной активности и сердечного ритма плода, мекониальные воды.

ДИАГНОСТИКА

- После 26 недель беременности ежедневно оценивать характер шевелений плода.
- При субъективном изменении шевелений плода (отсутствие, ослабление или уменьшение двигательной активности) провести тест с оценкой количества шевелений.
- Беременным группы риска в III триместре беременности провести тест оценки количества шевелений плода.
- Всем беременным при отсутствии 6 отчетливых отдельных шевелений плода в течение 2 ч теста оценки их количества немедленно обратиться в родовспомогательный стационар для оценки состояния плода.

*Создан на основе клинических рекомендаций «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери»; 2023 [based on the Clinical Guidelines „Signs of intrauterine fetal hypoxia requiring the provision of maternal medical care"; 2023].

Физикальное обследование

- Определение окружности живота, измерение размеров матки, аускультация и пальпация плода при каждом визите беременной пациентки после 20 недель беременности и при поступлении на родоразрешение.
- Изменение АД, гипертермия у роженицы, тахисистолия или гипертонус матки, обильные кровянистые выделения из половых путей являются признаками, которые надо учитывать при определении причины изменения сердцебиения плода.
- Нарушение сердечного ритма плода, мекониальные околоплодные воды указывают на высокую вероятность гипоксии плода. Необходима оценка акушерской ситуации для решения вопроса о дообследовании, методе и времени родоразрешения.

Лабораторные диагностические исследования

- В родах при изменениях кардиотокографических данных использовать результаты пробы скальп-лактат (в ситуации, когда данных кардиотокографии (КТГ) недостаточно для принятия решения).
- При отсутствии возможности забора скальп-лактата проводить пальцевую стимуляцию головки плода.
- При дистрессе плода в родах и/или оценке новорожденного по шкале Апгар <7 баллов через 5 минут после рождения исследовать кислотно-основной состав (КОС) артериальной пуповинной крови.
- Для оценки риска развития неврологической патологии вследствие гипоксии у новорожденного по данным КОС использовать значения pH<7,00 и дефицит оснований (BE) ⩾12 ммоль/л.

Инструментальные диагностические исследования

- В группе низкого риска по развитию гипоксии плода КТГ проводить 1 раз в 2 недели, начиная с 33 недель.
- В группе высокого риска индивидуально определять необходимость и кратность проведения КТГ.
- При изменении сердцебиения плода по данным аускультации перейти на запись КТГ.
- В группе высокого риска развития интранатальной гипоксии проводить непрерывную КТГ.

Необходимо соблюдать технические условия проведения КТГ плода.

Оценку результатов КТГ проводить по стандартному алгоритму.

Оценивать тип КТГ кривой и его продолжительность для прогноза состояния плода и выработки тактики ведения.

При невозможности правильной регистрации КТГ использовать ЭКГ-метод регистрации КТГ в родах.

Классификация кардиотокографических кривых (FIGO, 2015)

- **Нормальный тип** (плод без гипоксии/ацидоза) КТГ характеризуется

базальным ритмом 110–160 в минуту, вариабельностью 5–25 в минуту, отсутствием повторных децелераций.

- **Сомнительный тип** (низкая вероятность гипоксии/ацидоза)

характеризуется отсутствием хотя бы одной из характеристик нормального типа кривой, но также отсутствием патологических.

- **Патологический тип** (высокая вероятность гипоксии/ацидоза) характеризуется базальным ритмом <100 в минуту; снижением вариабельности >50 мин, или повышением вариабельности >30 мин, или синусоидальным ритмом >30 мин; повторными поздними либо пролонгированными децелерациями >30 мин или >20 мин, если снижена вариабельность; или наличием одной пролонгированной децелерации >5 мин.

Наличие акцелераций указывает на отсутствие у плода гипоксии и ацидоза.

Отсутствие акцелераций в родах не имеет определенного значения.

Децелерации считают повторными, когда они сочетаются более чем с 50% маточных сокращений.

Интерпретацию кардиотокографических кривых следует осуществлять в комплексе с клинической оценкой таких факторов, как срок беременности, положение матери, показатели состояния ее гемодинамики, температуры тела, особенности течения беременности, родов, проведенное медикаментозное лечение и др.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

При выявлении сомнительного или патологического типа кардиотокограммы приступить к лечебно-диагностическим мероприятиям по алгоритму:

оценка жалоб пациентки, общего состояния, температуры тела, пульса, уровня артериального давления, тонуса матки, частоты, силы и продолжительности маточных сокращений, характера выделений из половых путей и околоплодных вод, степени раскрытия маточного зева, уровня положения и особенностей вставления предлежащей части плода.

Экстренное родоразрешение при патологическом типе КТГ:

- при выявлении некорригируемой причины (разрыв матки, выпадение петли пуповины, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.);
- критическом нарушении сердечного ритма плода (брадиаритмия, прогрессирующая в течение 5–10 мин);
- отсутствии эффекта от восстановительных мероприятий (обычно в течение 15–20 мин).

Восстановительные мероприятия:

- прекратить действие утеротонических препаратов (остановить инфузию окситоцина или удалить систему вагинальную терапевтическую с динопростоном);
- нормализовать состояние пациентки (в зависимости от клинической ситуации: гипотензии, гипертермии и др.);
- использовать позиционную терапию для предупреждения сдавления пуповины или аорто-кавальной компрессии;
- с целью регидратации быстрое внутривенное введение раствора для инфузий в объеме 500–1000 мл;
- при наличии персистирующей тахисистолии – кратковременный токолиз;
- во 2-м периоде родов возможно временное прекращение потужной деятельности для восстановления кислородного питания плода.

При патологическом типе мероприятия по восстановлению сердечного ритма проводить одновременно с подготовкой к экстренному родоразрешению.

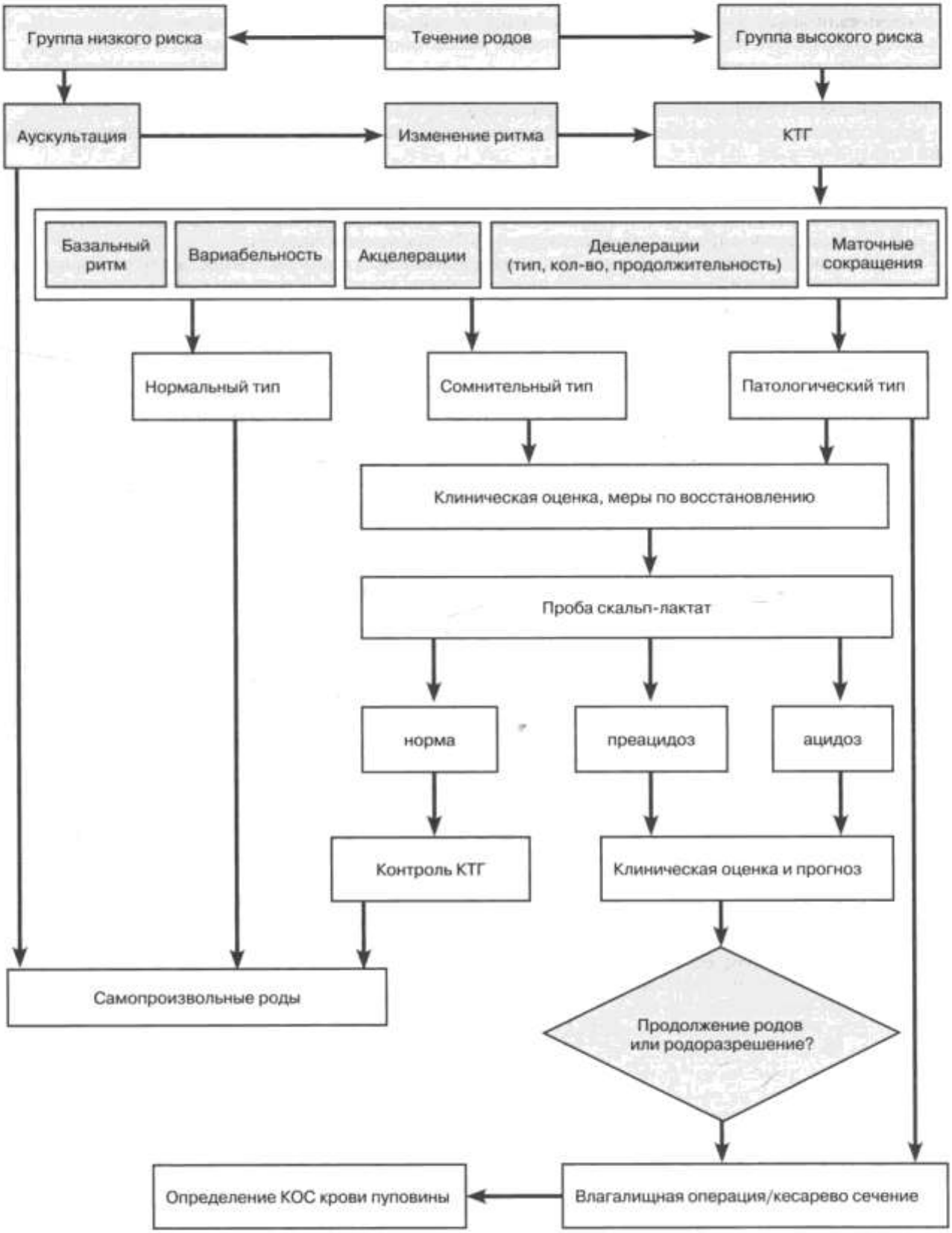
Показание к экстренному родоразрешению при сомнительном типе КТГ:
отсутствие эффекта от восстановительных мероприятий и очевидное прогрессирование к патологическому типу КТГ при отсутствии условий для быстрого самопроизвольного родоразрешения.

При необходимости объективизировать принятие решения о тактике ведения при сомнительном или патологическом типе КТГ следует использовать результаты пробы **скальп-лактат** (при возможности и запасе времени).

Следует учитывать, что при определении концентрации лактата различными портативными устройствами полученные результаты отличаются в абсолютных значениях.

При нормальных значениях следует продолжить ведение родов. При наличии преацидоза повторить исследование через 30 минут. При ацидозе рекомендовано экстренное родоразрешение.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДЕЙСТВИЙ ПРИ ДИСТРЕССЕ ПЛОДА В РОДАХ



Литература/References

Список литературы см. по ссылке *https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics*

Сведения об авторах:
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, 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 Минздрава России, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Приходько Андрей Михайлович, д.м.н., врач 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-88, a_prikhodko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-66-15-2360, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

Authors' information:
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Head Specialist in Obstetrics of Ministry of Healthcare of Russia, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Andrey M. Prikhodko, Dr. Med. Sci, doctor at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, a_prikhodko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-66-15-2360, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Working group on the development and revision of clinical recommendations https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

О.Р. БАЕВ[1], Р.Г. ШМАКОВ[1], А.И. МАЛЫШКИНА[2], И.А. ПАНОВА[2], О.В. ТЫСЯЧНЫЙ[1]

КРАТКИЙ АЛГОРИТМ «ОПЕРАТИВНЫЕ ВЛАГАЛИЩНЫЕ РОДЫ»*

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
[2]ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново

O.R. BAEV[1], R.G. SHMAKOV[1], A.I. MALYSHKINA[2], I.A. PANOVA[2], O.V. TYSYACHNYI[1]

CONCISE ALGORITHM «OPERATIVE VAGINAL DELIVERY»*

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow
[2]V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

Оперативные влагалищные роды – это влагалищные роды, осуществляемые с использованием вакуум-экстрактора или акушерских щипцов с помощью или без помощи роженицы.

Акушерские щипцы (наложение акушерских щипцов) – влагалищная родоразрешающая операция извлечения живого плода за головку с помощью акушерских щипцов в конце второго периода родов.

Вакуум-экстракция плода – влагалищная родоразрешающая операция извлечения живого плода за головку с помощью вакуум-экстрактора в конце второго период родов.

Классификация влагалищных оперативных родов

Классификация RCOG (2020)	Адаптированная классификация с учетом принятой в РФ терминологии и практики
Выходная операция	**Выходная операция**
Скальп плода виден без разведения половых губ. Череп плода достиг промежности. Ротация не превышает 45°	Скальп плода виден без разведения половых губ. Кости черепа плода достигли промежности. Сагиттальный шов в прямом размере таза или косом (угол не превышает 45°)

*Создан на основе клинических рекомендаций «Оперативные влагалищные роды (роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или с применением вакуум-экстрактора)»: 2023 [based on the Clinical Guidelines "Operative vaginal delivery (singleton birth, forceps delivery or vacuum extraction)": 2023].

Полостная низкая Череп плода на station +2 см, но не достигает промежности. Два варианта: неротационный ⩽45°; ротационный >45°	**Узкой части полости малого таза** Головка плода занимает опознавательные точки узкой части полости малого таза. Проводная точка головки плода на station +2 см, но не достигает промежности. Сагиттальный шов в косом размере таза (угол не превышает 45°)
Полостная средняя Пальпируется не более чем 1/5 головки через живот. Проводная точка черепа на уровне station 0 или +1 см. Два варианта: неротационный ⩽45°; ротационный > 45°	**Широкой части полости малого таза** Головка плода занимает опознавательные точки широкой части полости малого таза. Проводная точка головки плода на уровне station 0 или +1 см (но не выше седалищных остей). Сагиттальный шов в косом размере таза

Рекомендовано врачу перед оперативным влагалищным родоразрешением у всех рожениц оценить общее состояние, частоту сердцебиения и дыхания, уровень артериального давления на периферических сосудах для правильного выбора метода.

Перед оперативным влагалищным родоразрешением у всех рожениц произвести влагалищное исследование для уточнения анатомических ориентиров таза матери и положения головки плода и их взаимоотношения, характера вставления предлежащей части, исключения несоответствия и определения направления тракций. При затруднении в определении положения, вида и позиции головки плода провести уточнение с помощью ультразвукового исследования (при наличии времени, соответствующего оборудования и специалиста в родильном блоке).

Перед влагалищным оперативным родоразрешением следует рассмотреть возможность обезболивания роженицы.

Выбор метода оперативного родоразрешения в зависимости от клинической ситуации

Показание/расположение головки плода	Широкая часть полости таза	Узкая часть полости таза	Плоскость выхода
Быстро прогрессирующее нарушение состояние плода	Операция кесарева сечения	Акушерские щипцы	Акушерские щипцы или вакуум-экстракция плода
Вторичная слабость родовой деятельности	Операция кесарева сечения	Акушерские щипцы или вакуум-экстракция плода	Акушерские щипцы или вакуум-экстракция плода

Условия для влагалищного оперативного родоразрешения: отсутствие плодного пузыря, полное открытие маточного зева, живой плод, головное предлежание, соответствие размеров таза матери и головки плода, опорожненный мочевой пузырь, обезболивание (по показаниям), готовность выполнить кесарево сечение в течение 30 мин при неудаче влагалищной операции.

Показания к влагалищному оперативному родоразрешению

Акушерские щипцы	Вакуум-экстракция плода
Острая или прогрессирующая хроническая гипоксия плода при условии, что роды самопроизвольно в ближайшее время закончиться не могут	
Вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся консервативной терапии окситоцином	
При проведении кесарева сечения для извлечения головки плода при невыгодном ее расположении по отношению к разрезу на матке	
Экстрагенитальная патология, при которой необходимо выключить потуги (по рекомендациям смежных специалистов)	Запланированное укорочение 2-го периода родов при наличии экстрагенитальной патологии, когда длительные и сильные потуги противопоказаны
Эклампсия, если приступ произошел при головке плода, находящейся в плоскости узкой части полости малого таза и ниже	
Кровотечение во 2-м периоде родов при головке плода, находящейся в плоскости узкой части полости малого таза и ниже	
Высокая температура у матери (выше 38°С при хориоамнионите и при затяжных родах, если лечение гипертермии неэффективно)	
Изнеможение, отказ пациентки тужиться	

Противопоказания к влагалищному оперативному родоразрешению

Акушерские щипцы	Вакуум-экстракция плода
Высокая вероятность повреждения кожных покровов плода при наличии активной вирусной инфекции у матери	
Анатомически узкий таз 2–3-й степени сужения и клинически узкий таз	
Невозможность определить характер вставления головки	
Тазовое, лобное предлежание	Срок менее 34 недель беременности. (Допустимо в сроке 34–36)
Высокое стояние головки плода (выше, чем узкая часть)	Известный риск кровотечения у плода вследствие тромбоцитопении, гемофилии или нарушение остеогенеза у плода
	Тазовое, лицевое, лобное предлежание
	Высокое стояние головки плода (выше, чем в широкой части полости малого таза)
	Дистресс плода при стоянии головки выше плоскости выхода
	Необходимость исключить потуги по состоянию роженицы

Рекомендовано врачу перед родоразрешением путем влагалищной операции у всех рожениц получить добровольное информированное согласие.

При родоразрешении путем наложения акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода решение о эпизиотомии необходимо принимать с учетом клинических данных и согласия роженицы. При этом рекомендовано учитывать повышенный риск дистоции плечиков плода, при родоразрешении путем наложения акушерских щипцов дистоция плечиков встречается с частотой до 3,1%, при вакуум-экстракции плода – 2,7%.

Рекомендовано предусмотреть возможность перехода на абдоминальное родоразрешение при неудаче влагалищной родоразрешающей операции.

После влагалищного оперативного родоразрешения рекомендован забор крови из пуповины для определения кислотно-основного состояния (при наличии возможности).

При родоразрешении путем операции наложения акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода врачу рекомендовано назначить однократное проведение антибактериальной профилактики.

Препарат	Доза	Введение
Цефазолин	1 г	внутривенно медленно
Цефуроксим	1,5 г	внутривенно медленно
Амоксициллин+ клавулановая кислота	1,2 г	внутривенно медленно
Ампициллин+сульбактам	1,5 г	внутривенно медленно
При аллергических реакциях на пенициллины и/или цефалоспорины применим эритромицин		
Эритромицин	250 мг	перорально

После родоразрешения путем наложения акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода врачу рекомендовано оценить факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений согласно клиническим рекомендациям «Венозные осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. Акушерская эмболия».

Направления тракций при оперативных влагалищных родах

Все тракции осуществляют относительно стоящей женщины.

Вид	Расположение головки	Направление тракции
Передний	Широкая часть	Кзади, книзу, кпереди
	Узкая часть	Кзади, книзу, кпереди
	Полость выхода	Подзатылочная ямка головки плода находится на уровне нижнего края симфиза – кпереди. Подзатылочная ямка находится чуть выше нижнего края симфиза – книзу
Задний	Широкая часть	Кзади, резко кпереди, книзу и кзади
	Полость выхода	Книзу, кпереди, кзади

Критерии неуспеха операции

Акушерские щипцы	Вакуум-экстракция плода
Затруднение введения ложек акушерских щипцов или смыкания их ветвей в замок	Отсутствие продвижения головки плода при правильном расположении чашечки вакуум-экстрактора, умеренной силе тракции, направлении тракции по оси родового канала
Отсутствие продвижения головки плода при правильном расположении ложек щипцов, умеренной силе тракции, направлении тракции по оси родового канала	Опускания головки плода не удалось достичь в течение трех тракций. Общая продолжительность операции не должна превышать 20 минут
Опускания головки плода не удалось достичь в течение трех тракций	Соскальзывание чашечки произошло более двух раз при правильном направлении тракции и максимальном отрицательном давлении
Каждое наложение акушерских щипцов следует рассматривать как попытку. Не следует продолжать процедуру, если головка не опустилась после трех тракций. Если операция с использованием акушерских щипцов завершилась неудачей, произведите родоразрешение путем кесарева сечения	Каждое наложение вакуум-экстрактора следует рассматривать как попытку. Не следует продолжать процедуру, если головка не опустилась после трех тракций

Литература/References

Список литературы см. по ссылке https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

Сведения об авторах:
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, 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 Минздрава России, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, директор, Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики, Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Панова Ирина Александровна, д.м.н., доцент, заведующая отделом акушерства и гинекологии, Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова Минздрава России, +7(4932)35-18-62, ia_panova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0828-6547, 153045 Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20.
Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., н.с. 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

Authors' information:
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Head Specialist in Obstetrics of Ministry of Healthcare of Russia, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anna I. Malyshkina, Dr. Med. Sci., Professor, Director, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ministry of Health of Russia, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Irina A. Panova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ministry of Health of Russia, +7(4932)35-18-62, ia_panova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0828-6547, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str. 20.
Oleg V. Tysyachnyi, Ph.D., Researcher at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Working group on the development and revision of clinical recommendations https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, О.И. МИХАЙЛОВА, Д.Д. МИРЗАБЕКОВА

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

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

V.L. TYUTYUNNIK, N.E. KAN, O.I. MIKHAILOVA, D.D. MIRZABEKOVA

ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANCY

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

Дефиниция

Бактериальный вагиноз (БВ) – это невоспалительный синдром, характеризующийся дисбиозом вагинальной микробиоты, выраженный в снижении количества лактобактерий (вплоть до их полного исчезновения) и в увеличении количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [1].

Кодирование по МКБ-10

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) предусматривает следующий вариант кодирования.

N89 Другие невоспалительные болезни влагалища [1].

Эпидемиология

БВ занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Частота распространения колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследованных женщин. БВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста: у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями и 37–40% беременных [1, 2].

Факторы риска

Эндогенные: гормональные изменения (возрастные – в пубертатном периоде и менопаузе; при патологии беременности; в послеродовом и послеабортном периодах), гипотрофия и атрофия слизистой влагалища, нарушения рецепторной функции вагинального эпителия, антагонизм между вагинальными микроорганизмами, снижение концентрации перекиси водорода в вагинальной среде за счет уменьшения концентрации лактобацилл и др. [1–3].

Экзогенные: инфицирование возбудителями инфекций, передаваемых половым путем, и колонизация половых путей генитальными микоплазмами, лекарственная терапия и лучевая терапия, присутствие инородных тел во влагалище и матке, пороки развития половых органов или их деформации после родов и хирургических вмешательств, нарушение гигиены половых органов, использование интравагинальных контрацептивов [1–3].

Этиология и патогенез

При БВ происходит резкое уменьшение количества *Lactobacillus spp.* и увеличивается количество факультативных и облигатных анаэробов и микроаэрофилов *(Gardnerella vaginalis, Peptostreptococcus, Clostridiales spp., Prevotella spp., Bacteroides, Fusobacterium, Veillonella, Eubacterium, Atopobium vaginae, Mobiluncus spp., Megasphaera, Sneathia, Leptotrichia spp., Sneathia spp., Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Streptococcus viridans).* Ведущая роль в этиопатогенезе БВ отводится *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [1, 4].

Роль лактобактерий в защитном механизме от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов

1. Расщепляют гликоген с образованием молочной кислоты, обеспечивающей кислую среду во влагалище (pH 4,0–4,5), и перекиси водорода – естественного антисептика.
2. Конкурируют с другими микроорганизмами за возможность адгезии к клеткам влагалищного эпителия. Уровень иммунного ответа регулируется степенью интенсивности антигенного раздражения слизистых оболочек ацидофильной микробиотой.
3. Активируют TLR-рецепторы эпителиальных клеток, распознающие различные микроорганизмы, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов для контроля над размножением нежелательной микробиоты [1, 5, 6].

При недостатке лактобактерий:

1. снижается концентрация молочной кислоты, следовательно, pH влагалища сдвигается в щелочную сторону;
2. место лактобактерий занимает *G. vaginalis* в синергизме с анаэробами;
3. *G. vaginalis* вырабатывает ваголизин, оказывающий цитотоксическое действие на эпителий влагалища и усиливающий активность гарднерелл более чем в 250 раз;
4. *G. vaginalis* в ассоциации с *Lactobacterium iners* вырабатывают цитолизин, разрушающий клетки влагалищного эпителия, и проявляют агрессивные свойства, нетипичные для нормальной микробиоты;
5. вследствие разрушения клеток вагинального эпителия избыточные углеводы становятся субстратом для синтеза жирных кислот с короткой углеводной цепью (С3–С6) – маркерных метаболитов БВ;
6. формируется замкнутый круг: пул свободной глюкозы истощается, запасы гликогена не восполняются, деструкция эпителиальных клеток влагалища усиливается, pH смещается в щелочную сторону [1, 4, 5, 7].

БВ является фактором риска развития осложнений беременности: самопроизвольных абортов, внутриамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. Женщины с БВ угрожаемы по развитию гнойно-септических заболеваний пуэрперия [5, 6].

Клиническая картина

Субъективные симптомы:

- гомогенные беловато-серые выделения из половых путей, часто с неприятным «рыбным» запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта, проведения гигиенических процедур с использованием мыла, после менструации;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- редко – зуд и/или жжение в области половых органов;
- редко – зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия) [1, 3, 4].

Объективные симптомы:

- гомогенные беловато-серые вагинальные выделения густой консистенции, равномерно распределяющиеся по слизистой оболочке вульвы и влагалища.

Диагностика

Диагноз БВ устанавливается на основании совокупности данных клинических проявлений и данных лабораторного обследования.

Лабораторная диагностика:

1. микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов, окрашенного по Граму, – обнаружение «ключевых клеток»;
2. микробиологические исследования и/или определение ДНК *Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом методом ПЦР (количественное исследование), ассоциированных с БВ, в частности, трудно культивируемых, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации;
3. проведение pH-метрии отделяемого влагалища при помощи лакмусовой бумаг. При бактериальном вагинозе pH выше 4,5;
4. проведение аминотеста: появляется или усиливается неприятный «рыбный» запах [1, 2, 3, 7].

Диагноз БВ устанавливается на основании выявления трех из четырех критериев Amsel:

- гомогенные беловато-серые выделения из половых путей, с неприятным «рыбным» запахом;
- pH влагалищных выделений выше 4,5;
- положительный аминотест;
- выявление «ключевых» клеток при микроскопии влагалищных выделений [1, 2, 5, 8].

Рекомендации специалистов:

- наблюдение врача акушера-гинеколога при ведении беременных с БВ и при сопутствующем воспалительном процессе органов малого таза;
- консультация врача-эндокринолога в случае частого рецидивирования БВ с целью исключения сопутствующих заболеваний (состояний), которые могут способствовать нарушению нормальной вагинальной микробиоты [1].

Принципы терапии бактериального вагиноза при беременности и методы лечения

Цель лечения:

- снижение риска соматических и акушерских осложнений;
- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей.

Показания для госпитализации

Госпитализация не показана. Лечение БВ осуществляется в амбулаторных условиях.

Методы лечения

- Лечение БВ осуществляется препаратами группы производных нитроимидазола и клиндамицином либо антисептиками местного применения (в I триместре беременности) [1, 5].
- В целях профилактики рецидивов БВ, после проведения терапии рекомендовано применение вагинальных пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии, например, *Lactobacillus acidophilus* [1, 5, 6].
- Иммуномодулирующая терапия препаратом «Суперлимф» проводится в комплексном лечении в целях профилактики рецидивов [9].

Медикаментозная терапия		
	Терапия выбора	**Альтернативная терапия**
Антибактериальная и антисептическая терапия	• Хлоргексидина биглюконат 20% – 16 мг, 1 суппозиторий на ночь в течение 6 дней (I триместр). • Метронидазол гель 0,75%, 5 г однократно или в течение 5 дней вагинально (II–III триместр беременности)	• Клиндамицин, крем 2% по 5,0 г интравагинально на ночь, 6 дней (II–III триместр беременности)
Пробиотические препараты	Вагинальные пробиотики, содержащие лактобактерии, например, *Lactobacillus acidophilus*	
Иммуномодулирующая терапия	Суперлимф 10 ЕД по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней	

Оценка эффективности лечения

Контроль результата микроскопического метода проводится через 14 дней после окончания лечения, при отрицательных результатах обследования пациентки дальнейшему наблюдению не подлежат [1].

Рекомендовано в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции.

Профилактика:

- соблюдение правил личной и половой гигиены;
- исключение случайных половых контактов и частой смены половых партнеров;
- использование средств барьерной контрацепции;
- исключение бесконтрольного и частого употребления антибактериальных, противогрибковых препаратов системного действия и гормональных препаратов системного действия;
- исключение влагалищных душей, спринцеваний;
- исключение длительного использования внутриматочных средств и влагалищных диафрагм;
- отказ от тесного синтетического белья и регулярного использования гигиенических прокладок [1, 4].

Прогноз

Эффективность лечения БВ достигает 80–90%. Прогноз беременности и родов при своевременном выявлении и адекватной терапии благоприятный.

Алгоритм ведения беременных с бактериальным вагинозом



Антибактериальная и антисептическая терапия:

- Хлоргексидина биглюконат 20% – 16 мг, 1 суппозиторий на ночь в течение 6 дней (I триместр);
- Метронидазол 5 г однократно или в течение 5 дней вагинально (II–III триместр беременности);
- Клиндамицин, крем 2% по 5,0 г интравагинально на ночь, 6 дней (II–III триместр беременности.

Иммуномодулирующая терапия:

- Суперлимф 10 ЕД по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Терапия пробиотиками:

- Вагинальные пробиотики, содержащие лактобактерии, например, *Lactobacillus acidophilus*

Критерии выздоровления:

- отсутствие ключевых клеток при микроскопическом исследовании отделяемого из влагалища через 14 дней после окончания лечения;
- отсутствие клинических проявлений

Литература/References

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва; 2016: 645-54. [Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow; 2016: 645-54 (in Russian)].
2. *Vázquez F., Fernández-Blázquez A., García B.* Vaginosis. Vaginal microbiota. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019; 37(9): 592-601. English, Spanish. https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.11.009.
3. *Дикке Г.Б.* Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(4): 307-13. [Dicke G.B. Bacterial vaginosis: new aspects of etiopathogenesis and choice of therapeutic strategies. Russian Medical Journal. Mother and child. 2019; 2(4): 307-13 (in Russian)].
4. *Летяева О.И.* Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(2): 100-4. [Letyaeva O.I. Bacterial vaginosis: current possibilities and prospects for long-term control. Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2019; 19(2): 100-4 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2019190211 00.
5. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.*, ред. Гинекология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 1008. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., ed. Gynecology: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 1008. (in Russian)].
6. *Coudray M.S., Madhivanan P.* Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020; 245: 143-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
7. *Chen X., Lu Y., Chen T., Li R.* The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 631972. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972.
8. *Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д.* Комплексная терапия бактериального вагиноза при беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 7: 126-32. [Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Complex therapy of bacterial vaginosis during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 126-32 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.172.
9. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А.* Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 167-72. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Efficiency of local cytokine therapy used in the combination treatment of female patients with chronic cystitis. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 167-72 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-172.

Сведения об авторах:

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, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.

Кан Наталья Енкыновна, 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, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., н.с. 2-го акушерского физиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)564-68-13, omikhaylova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7569-8704, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.

Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(920)984-94-07, Jamilya1705@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2391-3334, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

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 Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

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 Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Olga I. Mikhailova, PhD, Researcher, 2 Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)564-68-13, omikhaylova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7569-8704, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Dzhamilia D. Mirzabekova, graduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)110-51-13, +7(920)984-94-07, Jamilya1705@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2391-3334, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

30 ЛЕТ
научных исследований

БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний [1]
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием [1,2]
- Ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы [3]
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli [4]



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ [1].

Больше информации на сайте:

www.superlimf.ru

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баржевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro".//Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу."//Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Авдеева Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты."//Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

реклама

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА, А.Н. МГЕРЯН,
Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, Н.М. НАЗАРОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

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

E.R. DOVLETKHANOVA, P.R. ABAKAROVA, A.N. MGERYAN,
E.A. MEZHEVITINOVA, N.M. NAZAROVA, V.N. PRILEPSKAYA

OPTIMIZATION OF THERAPY OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

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

Определение	Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – заболевания воспалительного характера органов верхнего отдела женского репродуктивного тракта. Включают эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетания [1–4]. *Сальпингит* – воспалительное заболевание маточных труб. *Оофорит* – воспалительное заболевание яичников. *Тубоовариальный абсцесс* – гнойно-воспалительное образование с вовлечением яичника и маточной трубы. *Эндометрит* – воспалительное заболевание слизистой оболочки матки. *Параметрит* – воспалительное заболевание параметрия (околоматочной соединительной ткани, клетчатки). *Пельвиоперитонит* – воспалительное заболевание висцеральной и париетальной брюшины малого таза
МКБ-10	***Шифры по Международной классификации болезней МКБ-10*** N70.0 Острый сальпингит и оофорит. N70.9 Сальпингит и оофорит неуточненные. N71.0 Острые воспалительные заболевания матки. N71.1 Хронические воспалительные заболевания матки. N71.9 Воспалительная болезнь матки неуточненная. N73.0 Острый параметрит и тазовый целлюлит. N73.1 Хронический параметрит и тазовый целлюлит. N73.2 Параметрит и тазовая флегмона неуточненные. N73.3 Острый тазовый перитонит у женщин. N73.3 Хронический тазовый перитонит у женщин. N73.5 Тазовый перитонит у женщин неуточненный. N73.8 Другие уточненные воспалительные болезни женских тазовых органов. N73.9 Воспалительные болезни женских тазовых органов неуточненные

Эпидемиология

ВЗОМТ представляют серьезную проблему, влияющую на здоровье женщин, и занимают лидирующую позицию в структуре общей гинекологической заболеваемости. На сегодняшний день именно ВЗОМТ являются частой причиной госпитализации женщин [4, 7].

Ежедневно во всем мире более 1 млн человек заражаются инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), которые в подавляющем большинстве случаев протекают бессимптомно [4, 9].

Ежегодно регистрируется около 374 млн новых случаев заражения одной из четырех излечимых ИППП: хламидиозом, гонореей, сифилисом и трихомониазом [4, 8, 9].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется 448 млн новых случаев ВЗОМТ (до 60% от общего числа гинекологических заболеваний) [4].

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), у более чем 1 млн женщин ежегодно диагностируется ВЗОМТ, из них примерно 2,5 млн – женщины репродуктивного возраста [5, 8, 9]. Пик заболеваемости приходится на возраст 17–28 лет и составляет 4–12%. Это связано с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции у молодых женщин [4–9].

ВЗОМТ является как клинической проблемой, так и проблемой общественного здравоохранения, поскольку может привести к бесплодию, а также явиться причиной потерь беременностей.

Кроме того, исходами ВЗОМТ могут явиться хроническая тазовая боль, внематочная беременность, спаечный процесс в малом тазу [5–7]. Вышеперечисленные осложнения затрагивают каждую восьмую женщину с ВЗОМТ в анамнезе [6, 7]

Этиология и патогенез

Причиной развития ВЗОМТ чаще всего являются полимикробные ассоциации: условно-патогенные микроорганизмы (оппортунистические – облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные) и их ассоциации, в низких титрах присутствующие в составе нормальной микрофлоры влагалища и перианальной области (*Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Streptococcus spp.* и т.д.) [1, 7].

Преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций при нарушении барьерных механизмов защиты и локального иммунитета может способствовать хроническому течению вышеуказанных заболеваний, активации аутоиммунных процессов, а также нетипичным клиническим проявлениям в зависимости от особенностей синергизма между различными видами возбудителей [7–9].

К абсолютным патогенам, участвующим в развитии ВЗОМТ, относят *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis.*

В настоящее время роль *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в этиологии ВЗОМТ остается спорной, в сочетании с другими микроорганизмами они рассматриваются как возможные возбудители ВЗОМТ [1, 8, 9].

Несколько исследований показали взаимосвязь между ВЗОМТ и анаэробными бактериями, ассоциированными с бактериальным вагинозом (БВ), но остается неясным, влияет ли лечение БВ на снижение заболеваемости ВЗОМТ [8–10].

Воспалительный процесс развивается за счет ретроградного перемещения микроорганизмов из нижних отделов половых путей (восходящая инфекция), поражая верхние отделы репродуктивных органов [4, 5]. Другие пути заражения, такие как гематогенный и лимфатический, описаны, хотя встречаются гораздо реже.

В остром периоде у пациенток могут развиваться эндометрит, сальпингит, тазовый перитонит или тубоовариальные абсцессы [4, 6].

Смешанный характер инфекции и высокая частота бесконтрольного многократного использования антибактериальных препаратов способствуют развитию антибиотикорезистентности, что усложняет лечение пациенток [4, 10].

В свою очередь отсутствие своевременного лечения ВЗОМТ может привести к таким осложнениям, как хроническая тазовая боль, бесплодие, внематочная беременность, тубоовариальный абсцесс

Факторы риска

Факторы риска развития ВЗОМТ [1, 2, 11, 12]:

- молодой возраст (до 25 лет) [2, 11];
- ранний возраст начала половой жизни (моложе 15 лет);
- промискуитет (хаотичные половые сношения с многочисленными партнерами) [2, 11];
- смена полового партнера (в пределах последних 3 месяцев) [11];
- незащищенный половой акт;
- ИППП у пациентки или ее партнера, в том числе в анамнезе [1, 2];
- ВЗОМТ в анамнезе;
- акушерские и гинекологические операции и внутриматочные диагностические манипуляции [1, 2];
- введение внутриматочной спирали в течение последних 3 недель до появления симптомов, подозрительных на ВЗОМТ [12]

Классификация заболевания	***Классификация, предложенная Краснопольским В.И. и соавт., которая позволяет выделить клинические формы ВЗОМТ [5]*** 1. Неосложненные: острый сальпингит, эндометрит, метроэндометрит. 2. Осложненные: пиосальпинкс, пиовар, параметрит, тубооваариальный абсцесс, абсцесс прямокишечно-маточного пространства, пельвиоперитонит, перитонит, сепсис. *По локализации [4]:* односторонний; двусторонний. *По клиническому течению [14]:* острый – с выраженной клинической симптоматикой (менее 30 дней); хронический – с неустановленной давностью заболевания или давностью более 30 дней. *По этиологическому фактору* ВЗОМТ разделяются на специфические и неспецифические [7]
Клиническая картина и жалобы	ВЗОМТ часто не диагностируется из-за большого разнообразия и тяжести симптомов [7, 13, 14]. Течение заболевания может быть бессимптомным. Многие женщины с трубным фактором бесплодия имеют гистологические признаки ВЗОМТ, несмотря на то, что у них в анамнезе нет указания на данный диагноз [14]. **Основным симптомом ВЗОМТ** является внезапное начало, появление жалоб на боли внизу живота или таза у сексуально активной женщины [14]. Иногда боль может быть двусторонней, усиливаться при половом акте, сопровождаться аномальным маточным кровотечением, учащенным мочеиспусканием, дизурией, избыточными выделениями из влагалища [2, 3, 16]. Симптомы могут быть слабовыраженными. Боль в правом подреберье, которая усиливается при движении и дыхании, может быть проявлением воспаления и спаек при перигепатите (синдроме Фитц–Хью–Кертиса), который часто является результатом хламидийной инфекции (возбудитель *Chlamydia trachomatis*) [2, 3]. В ряде случаев могут наблюдаться лихорадка или озноб, дизурия, рвота. Необходимо отметить, что данные симптомы не являются доминирующими и специфичными [15–17]. Большинство женщин с ВЗОМТ имеют признаки инфекции нижних отделов половых путей, такие как слизисто-гнойные выделения или увеличение количества лейкоцитов при микроскопии мазка влагалищного отделяемого [15–18]
Диагностика	Диагноз ВЗОМТ является клиническим, а визуализирующие и более инвазивные исследования предназначены для случаев диагностической неопределенности по поводу имеющихся осложнений (например, тубооваариальный абсцесс) [2, 11, 12, 14]. Диагноз ВЗОМТ может быть установлен в случае, если нет других причин вышеуказанных жалоб и проявлений. Группой риска по развитию ВЗОМТ являются сексуально активные женщины моложе 25 лет, а также более старшие женщины с ИППП в анамнезе, у которых присутствуют боли в нижней части живота и один или несколько клинических признаков вышеуказанных воспалительных заболеваний органов малого таза. Предположительного диагноза достаточно для начала эмпирической антибактериальной терапии даже у пациентов с легкой симптоматикой. ***Возможность развития ВЗОМТ нельзя исключить у любой сексуально активной женщины [8]!*** Для улучшения диагностики ВЗОМТ выделены следующие объективные и субъективные симптомы, объединенные в предположительные, дополнительные и специфические критерии [7]. • ***Предположительные критерии:*** - болезненность при пальпации нижних отделов живота; - болезненные тракции шейки матки при бимануальном влагалищном исследовании; - болезненность при пальпации области придатков при бимануальном влагалищном исследовании. • ***Дополнительные критерии:*** - подъем температуры более 38,0°С; - большое количество лейкоцитов в вагинальном секрете; - слизисто-гнойные выделения из шейки матки; - повышенная скорость оседания эритроцитов; - повышенный С-реактивный белок; - положительный тест на *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*.

Диагностика

- ***Специфические критерии:***

- биопсия эндометрия с патогистологическими признаками эндометрита;
- обнаружение с помощью УЗИ или МРТ органов малого таза утолщенных, заполненных жидкостью маточных труб;
- осумкованное образование в области яичников в сочетании со свободной жидкостью в малом тазу;
- обнаружение признаков воспаления органов малого таза по данным лапароскопии.

Всем пациенткам с подозрением на ВЗОМТ рекомендуется проводить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый,
у пациентки с ВЗОМТ может быть выявлен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (увеличение содержания палочкоядерных лейкоцитов), повышение скорости оседания эритроцитов [2, 4]. Однако отсутствие изменений в общем развернутом анализе крови не позволяет исключить инфекционный процесс и часто встречается при легкой и среднетяжелой формах ВЗОМТ [1–4, 7];

- исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [1–4, 7],
СРБ является информативным лабораторным маркером системного воспаления и отражает тяжесть воспалительного процесса, динамика его концентрации может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии [1–4, 7];

- в качестве маркера тубоовариального абсцесса может быть использовано повышение уровня прокальцитонина,
выше 0,33 нг/мл (чувствительность метода составляет 62%, специфичность 75%) [19];

- исследование крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С,
течение ВЗОМТ на фоне ВИЧ-инфекции может быть более тяжелым, возрастает риск образования тубоовариального абсцесса [1–3, 6];

- молекулярно-биологическое исследование отделяемого из половых путей на определение ДНК возбудителей ИППП (Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) [1–3, 6, 7],
отсутствие ИППП не исключает диагноз ВЗОМТ [1–3, 6, 7];

- микроскопическое исследование влагалищных мазков на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [1–3, 7],
биологический материал следует брать из цервикального канала или в процессе хирургического вмешательства (перитонеальная жидкость, содержимое абсцесса, фаллопиевых труб, эндометрия и др.) с помощью ватного тампона на предметное стекло;

- микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму *(может быть использована, если определение ДНК возбудителей ИППП на месте невозможно),*
повышение количества лейкоцитов в мазке может быть выявлено, однако неспецифично, так как нормальные значения уровня лейкоцитов могут определяться как при легком, так и хроническом течении инфекционного процесса [1–3, 7];

- микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [1, 2, 9, 15],
культуральное исследование позволяет выявить условно-патогенные микроорганизмы (Enterobacteriaceae, Streptococcus A и B групп, Enterococcus и др.) и более редкие возбудители ВЗОМТ (например, Actinomyces) [1, 9, 15];

- определение уровня хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ) в крови для исключения эктопической беременности при наличии нарушений менструального цикла у пациентки с подозрением на ВЗОМТ [2, 7],
при отсутствии возможности срочного определения уровня бета-ХГЧ в крови, может быть использован мочевой тест на беременность

Дополнительные диагностические исследования

Для дифференциальной диагностики:

- проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (по возможности трансвагинальным датчиком) [2, 4, 6, 7],

  - отсутствие изменений при УЗИ не позволяет исключить ВЗОМТ [2, 4];

- проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациенток с распространенными формами и тяжелым истечением ВЗОМТ, обширным спаечным процессом после ранее перенесенных операций с целью определения тактики ведения [2];

- проведение лапароскопии при неэффективности консервативного лечения и/или с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов малого таза [2, 3, 7],

  - с целью исключения таких заболеваний, как эктопическая беременность, острый аппендицит, дивертикулит, карцинома маточной трубы, рак яичника, инфильтративные формы эндометриоза и др. [3, 10];

- проведение гистероскопии и биопсии эндометрия с дальнейшим патологоанатомическим исследованием биопсийного материала пациенткам с подозрением на хронический эндометрит и внутриматочные синехии, при бесплодии, двух и более неудачных попытках переноса эмбрионов, невынашивании беременности, аномальных маточных кровотечениях и др. [2, 7]

Лечение ВЗОМТ

Для лечения ВЗОМТ используется антимикробная, противовоспалительная, инфузионно-трансфузионная, антикоагулянтная, десенсибилизирующая терапия и др.

Основным компонентом в лечении ВЗОМТ является назначение антибактериальных препаратов.

Целью лечения является обеспечение элиминации всего спектра возможных возбудителей (гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др.) [2–7].

В связи с тем, что лекарственная устойчивость представляет собой серьезную проблему, необходимы тщательный контроль эффективности применяемых антибиотиков и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата при отсутствии достаточного эффекта в течение 48–72 ч и/или развитии нежелательных побочных лекарственных реакций у пациентки [3, 9, 14, 16–18]

Амбулаторное лечение [2, 3, 9].

Рекомендуемые схемы	Цефтриаксон	250 мг в/м однократно
		+
	Доксициклин	100 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
		с или без
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
		или
	Цефтриаксон	500 мг в/м однократно
		+
	Доксициклин	100 мг перорально каждые 12 ч
	Метронидазол	500 мг перорально каждые 12 ч в течение 14 дней
	Офлоксацин	400 мг каждые 12 ч перорально
		+
	Метронидазол	500 мг каждые 12 ч перорально в течение 14 дней
	Левофлоксацин	500 мг каждые 24 ч перорально
		+
	Метронидазол	500 мг каждые 12 ч перорально в течение 14 дней
	Левофлоксацин	500 мг перорально 1 раз в день
		с или без
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней

Альтернативные схемы	Офлоксацин	200–400 мг 2 раза в день в течение 14 дней
		с или без
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
	Цефтриаксон	500 мг в/м разовая доза
		+
	Азитромицин	1 г перорально разовая доза с последующей второй дозой азитромицина 1 г через 1 неделю
	Цефтриаксон	250 мг в / м разовая доза
		+
	Азитромицин	перорально 1 г разовая доза с последующей второй дозой перорального азитромицина 1 г через 1 неделю
	Моксифлоксацин	перорально 400 мг каждые 24 ч в течение 14 дней
Стационарное лечение [2, 9]		
Госпитализация для парентерального введения антибиотиков рекомендуется беременным или тяжелобольным, у которых амбулаторное лечение оказалось неэффективным, при тубоовариальном абсцессе или если нельзя исключить необходимость неотложной хирургической помощи		
Рекомендуемые схемы	Клиндамицин	900 мг в/в каждые 8 ч
		+
	Гентамицин	2 мг/кг в сутки с последующей поддерживающей дозой 1,5 мг/кг каждые 8 ч (можно 3–5 мг/кг каждые 24 ч)
		с переходом на:
	Доксициклин	100 мг перорально каждые 12 ч
		или
	Клиндамицин	450 мг перорально каждые 6 ч
	Клиндамицин	900 мг в/в каждые 8 ч
		+
	Гентамицин	2 мг/кг в сутки с последующей поддерживающей дозой 1,5 мг/кг каждые 8 ч (можно 3–5 мг/кг каждые 24 ч)
		с переходом на:
	Клиндамицин	перорально 450 мг каждые 6 ч
		или
	Доксициклин	перорально 100 мг каждые 12 ч
		+
	Метронидазол	перорально 500 мг каждые 12 ч
Альтернативные схемы	Ампициллин+[Сульбактам]	3 г в/в каждые 6–8 ч
		+
	Доксициклин	100 мг перорально каждые 12 ч
Альтернативные схемы	Офлоксацин	400 мг в/в каждые 12 ч
		+
	Метронидазол	500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней
	Азитромицин	Азитромицин в виде монотерапии в течение 1 недели (500 мг в/в для одной или двух доз с последующим приемом 250 мг каждые 24 ч перорально в течение 5–6 дней)
		или
	Метронидазол	Азитромицин 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней в сочетании с 12-дневным курсом метронидазола
	Ципрофлоксацин	200 мг в/в каждые 12 ч
		+
	Доксициклин	100 мг в/в (или перорально) каждые 12 ч
		+
	Метронидазол	500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней

Комплексная терапия
Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и исход заболевания. При длительно текущих воспалительных процессах проводимое лечение может не оказывать ожидаемого эффекта, так как воспаление – это полисистемное заболевание, которое поддерживается образованием провоспалительных медиаторов [16]. Основными из них являются циклооксигеназы. Циклооксигеназа II (ЦОГ-2) образуется под действием цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию, участвуя в синтезе простагландинов при воспалении [16]. Сексуально активные женщины имеют сниженную местную иммунологическую защиту – эволюционно сложенный механизм, направленный на обеспечение имплантации, но создающий благоприятную почву для развития инфицирования. Воздействие неблагоприятных факторов в период «окна уязвимости» повышает риск инфицирования и снижает эффективность проводимой терапии [10, 22]. ***Общее снижение иммунологической резистентности организма к инфекциям и наличие хронической эндогенной интоксикации являются предрасполагающими факторами повышения риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин.*** Ведущая функция в формировании иммунитета принадлежит интерферонам, являющимся важнейшим компонентом врожденной неспецифической защиты организма от инфекций.
Это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказывающих эффективное терапевтическое воздействие и направленных на восстановление функции нарушенного иммунного статуса пациентки в целом или же на конкретное звено в иммунной системе, и является прямым посылом для использования иммуномодулирующих средств [21]. При частых рецидивах, тяжелом течении заболевания, выраженной иммуносупрессии, неэффективности антибактериального лечения с целью повышения эффективности терапии целесообразно включение в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов. Примером иммуномодулятора, сочетающего вышеперечисленные эффекты, являются вагинальные суппозитории **«Генферон»**, представляющие собой комбинированный препарат, действие которого обусловлено его компонентами. В состав препарата **«Генферон»** входит рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, оказывающий противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действия. Антибактериальный эффект опосредован реакциями иммунной системы, усиливаемыми под влиянием интерферона. Иммуномодулирующие механизмы проявляются в первую очередь усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов, бактерий, в том числе внутриклеточных паразитов. Это достигается за счет активации CD8+ Т-киллеров, NK-клеток (естественных киллеров), усилении дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител, активации моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также повышении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, что повышает вероятность распознавания инфицированных клеток клетками иммунной системы. Активизация под воздействием интерферона лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистых оболочек генитального тракта (слизистая влагалища, цервикальный эпителий, эндометрий, внутренняя выстилка фаллопиевых труб), обеспечивает их активное участие в ликвидации патологических очагов; кроме того, за счет влияния интерферона достигается восстановление продукции секреторного иммуноглобулина А. Таурин как компонент суппозиториев **«Генферон»** обладает мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действием, способствует нормализации метаболических процессов и регенерации тканей. Являясь сильным антиоксидантом, таурин непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует поддержанию воспалительных процессов. Таурин способствует сохранению биологической активности интерферона, усиливая терапевтический эффект применения препарата. Третий компонент суппозиториев **«Генферон»** – бензокаин – оказывает местноанестезирующее действие, что улучшает состояние пациенток, облегчая проявление болевого синдрома. **Генферон** оказывает местное и системное действие, выраженность которого зависит от пути введения: вагинальный или ректальный

Противовоспалительная, иммуномодулирующая терапия	Режим назначения препарата **«Генферон»** дополнительно к антибактериальной терапии: **1) при остром инфекционно-воспалительном процессе урогенитального тракта у женщин:** - по 1 суппозиторию (500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ в зависимости от тяжести заболевания) ректально 2 раза в сутки ежедневно в течение 10 дней. ***Возможно применение комбинированной схемы терапии*** (при сочетании с вульвовагинитом, цервицитом): - по 1 суппозиторию 500 000 МЕ интравагинально утром и по 1 суппозиторию 1 000 000 МЕ ректально на ночь с одновременным введением во влагалище суппозитория, содержащего антибактериальные/фунгицидные агенты, в течение 10 дней; **2) при затяжных формах инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта:** - 3 раза в неделю через день по 1 суппозиторию в течение 1–3 месяцев; **3) в составе комплексной терапии хронического эндометрита:** - по 1 суппозиторию 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 суппозиторию 500 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 суппозиторию 1 000 000 МЕ ректально через день в течение 10 дней

Комбинация антибактериальной терапии с иммуномодулирующими суппозиториями **«Генферон»** при лечении **острых осложненных ВЗОМТ** предотвращает развитие операционных осложнений, способствует более выраженному снижению бактериальной обсемененности слизистой оболочки влагалища и выраженности клинических симптомов. Лабораторные исследования уровней интерферона альфа и интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-10) также подтверждают нормализацию иммунитета у пациенток, получавших **Генферон** [25, 26].

Не менее актуальным является включение иммуномодулирующей терапии в состав комплексного лечения хронических форм ВЗОМТ. Известно, что пациентки с излеченным хроническим эндометритом демонстрируют более высокие показатели клинической беременности (OR 4,02), живорождения (OR 6,81) и частоты имплантации (OR 3,24), чем пациентки с персистирующей эндометриальной инфекцией [26].

Генферон в программе лечения хронического эндометрита способствует повышению эффективности антибактериальной терапии, сокращает частоту и длительность рецидивов, позволяет добиться стабильной ремиссии, увеличения длительности межрецидивного периода и снижает частоту развития осложнений [24, 25]

Литература/References

1. *Workowski K.A., Bolan G.A.*; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 54(RR-03): 1-37.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Inflammatory diseases of the female pelvic organs. 2021. (in Russian)].
3. *Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J.* 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int. J. STD AIDS. 2018; 29(2): 108-14. https://doi.org/10.1177/0956462417744099.
4. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). Available at http://www.who.int/ Accessed 22 August 2022.
5. *Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I.* et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm. Rep. 2021; 70(4): 1-187. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
6. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Pelvic inflammatory disease. Guideline. 2019.
7. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.; 2020. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B.*, ed. Gynecology. National Guide. Moscow; 2020. (in Russian)].
8. *Yusuf H., Trent M.* Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. Ther. Clin. Risk Manag. 2023; 19: 183-92. https://doi.org/10.2147/TCRM.S350750.
9. *Curry A., Williams T., Penny M.L.* Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. Am. Fam. Physician 2019;100(6):357-64.
10. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. 30.11.2022. [Federal State Statistics Service. Incidence of the population with socially significant diseases. 30.11.2022. (in Russian)]. https://rosstat.gov.ru/folder/13721
11. *Селихова М.С., Солтыс П.А., Смольянинов А.А.* Роль гормональной контрацепции в сохранении репродуктивного потенциала пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(2):102-6. [Selikhova M.S., Soltys P.A., Smol'yaninov A.A. Hormonal contraception and its role for the maintenance of reproductive potential in women with pelvic inflammatory disease. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(2):102-6. (in Russian)].
12. *Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V., Franik S., Ross J.D.C.* Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Sex Transm. Infect. 2019; 95(1): 21-7. https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053693.
13. *Das B.B., Ronda J., Trent M.* Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. Infect. Drug Resist. 2016; 9: 191-7. https://doi.org/10.2147/IDR.S91260.
14. *Wiesenfeld H.C., Sweet R.L., Ness R.B., Krohn M.A., Amortegui A.J., Hillier S.L.* Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. Sex Transm. Dis. 2005; 32(7): 400-5. https://doi.org/10.1097/01.olq.0000154508.26532.6a.
15. *Patton D.L., Wolner-Hanssen P., Zeng W., Lampe M., Wong K., Stamm W.E., Holmes K.K.* The role of spermatozoa in the pathogenesis of Chlamydia trachomatis salpingitis in a primate model. Sex Transm. Dis. 1993; 20(4): 214-9.
16. *Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н.* Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Медицинский Совет. 2018; (7):40-4. [Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Mgeryan A.N. Medical aspects of pelvic inflammatory diseases. Medical Council. 2018; (7):40-4. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-40-44.
17. *Mikamo H., Iwasaku K., Yamagishi Y., Matsumizu M., Nagashima M.* Efficacy and safety of intravenous azithromycin followed by oral azithromycin for the treatment of acute pelvic inflammatory disease and perihepatitis in Japanese women. J. Infect. Chemother. 2014; 20(7): 429-35. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.04.001.
18. *Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А.* Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(4): 23-8. [Pestrikova T.Iu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015;15(4):2328. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/rosakush201515423-28.
19. *Kintner J., Lajoie D., Hall J., Whittimore J., Schoborg R.* Commonly prescribed β-lactam antibiotics induce C. trachomatis persistence/stress in culture at physiologically relevant concentrations. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2014; 4: 44. https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00044.
20. *Летяева О.И., Гизингер О.А.* Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом. Гинекология. 2011; 13(1): 40-5. [Letyaeva O.I., Gizinger O.A. Immunomodulatory

therapy as a way to correct immunomicrobiological disorders of the urogenital tract in chlamydial infection complicated by bacterial vaginosis. Gynecology. 2011; 13(1): 40-5. (in Russian)].

21. *Медянникова И.В., Кравченко Е.Н.* Иммунокорригирующая терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела женской половой сферы. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 107-10. [Medyannikova I.V., Kravchenko Ye.N. Immunomodulatory therapy for inflammatory diseases of the lower female sphere. Obstetrics and Gynecology. 2010; (5): 107-10. (in Russian)].
22. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф.* Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. 2008: 32. [Krasnopolsky V.I., Logutova L.S. Serova O.F. Treatment of chronic endometritis in pragravidar training of women with miscarriage. Guide for physicians. 2008: 32. (in Russian)].
23. *Озолиня Л.А., Праведников Н.Н.* Выбор метода лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Лечение и профилактика. 2012; 1(2): 65-9. [Ozolinya L.A., Pravednikov N.N. Choice of a method of treating pelvic inflammatory diseases in women. Treatment and prevention. 2012; 1(2): 65-9. (in Russian)].
24. *Доброхотова Ю.Э., Ясин С.В., Кареева Н.В.* Применение суппозиториев Генферон у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. АГ-инфо. Информационный журнал по акушерству и гинекологии. 2006; 3. [Dobrokhotova Yu.E., Yasin S.V., Kareeva N.V. Use of suppositories Genferon in women with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs. AG-info. Information Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006; 3. (in Russian)].
25. *Репин И.В., Хлынова С.А., Чернуева Е.В.* Роль иммунотропной терапии в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин: опыт клинического применения препаратов интерферона. ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Акушерство и гинекология. 2010; 4. [Repin I.V., Khlynova S.A., Chernyaeva E.V. Role of immunotropic therapy in the treatment of chronic urogenital infections in women: experience of clinical use of drugs interferon. EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY. Obstetrics and Gynecology. 2010; 4. (in Russian)].
26. *Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E.* et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2018; 110(1):103-112.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.

Сведения об авторах:
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., с.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, p_abakarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, a_ mgeryan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., в.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_mejevitinova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назарова Ниса Мирзоевна, д.м.н., в.н.с., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya @oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elmira R. Dovletkhanova, PhD, Senior Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Patimat R. Abakarova, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, abakarova2002@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Anna N. Mgeryan, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, a_mgeryan@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elena A. Mezhevitinova, PhD, Leading Researcher, Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, mejevitinova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Niso M. Nazarova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Оригинальная* комбинация интерферона α-2b для комплексной терапии урогенитальных инфекций

Генферон®



Интерферон альфа-2b[1]

Оказывает
- противовирусное
- иммуномодулирующее
- антипролиферативное
- антибактериальное действие

Таурин[1]

Способствует
- сохранению биологической активности интерферона

Усиливает
- терапевтический эффект применения препарата

Бензокаин[1]

Препятствует
- возникновению болевых ощущений

Оказывает
- только местный эффект

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЗА СЧЁТ 3-Х КОМПОНЕНТОВ





* По данным сайта https://grls.rosminzdrav.ru/ от 14.07.23 г.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Генферон. https://grls.rosminzdrav.ru

РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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.

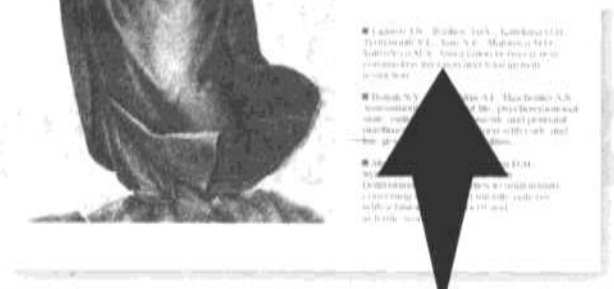




Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка
6 276 руб. 00 коп.

Второе полугодие
3 498 руб. 00 коп.



Ознакомиться с журналом и оформить подписку
Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

А.З. ХАШУКОЕВА[1], С.А. ХЛЫНОВА[1], С.Б. КЕРЧЕЛАЕВА[1],
Э.А. МАРКОВА[1], В.И. ДИМИТРОВА[2], М.В. БУРДЕНКО[1]

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ: АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

A.Z. KHASHUKOEVA[1], S.A. KHLYNOVA[1], S.B. KERCHELAEVA[1],
E.A. MARKOVA[1], V.I. DIMITROVA[2], M.V. BURDENKO[1]

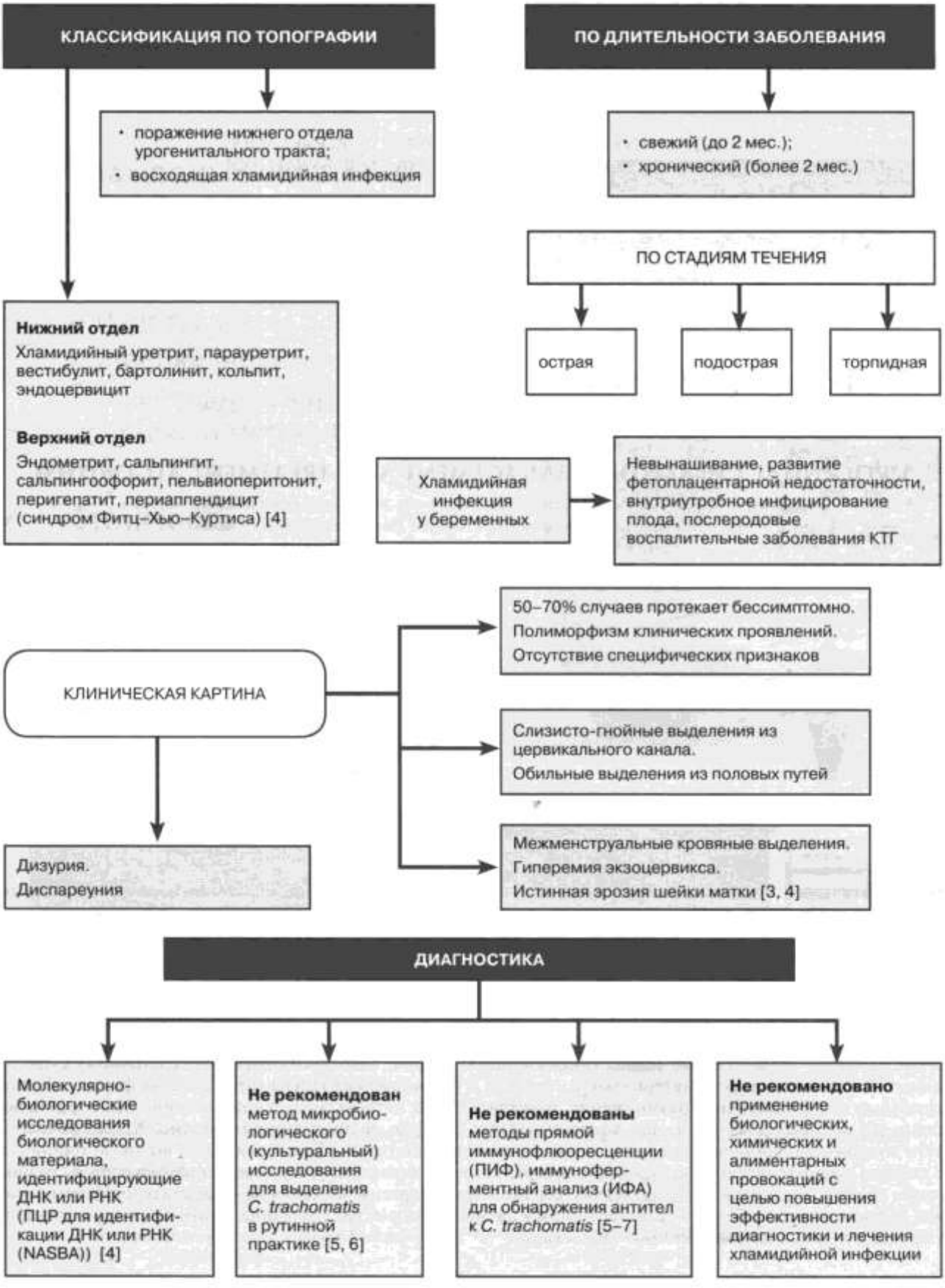
UROGENITAL CHLAMYDIA: MANAGEMENT AND TREATMENT ALGORITHM

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
[2]F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow

Урогенитальный хламидиоз включает группу заболеваний, вызванных облигатным внутриклеточным микроорганизмом *Chlamydia trachomatis* серотипов D, E, F, G, H, I, J, K. **Хламидийная инфекция** является одной из ведущих среди передаваемых половым путем [1]. По оценкам ВОЗ, хламидийной инфекцией инфицируется более 130 млн человек в год, наиболее высокая заболеваемость отмечается в возрасте младше 25 лет [2].

Возбудитель хламидийной инфекции – хламидия *(Chlamydia trachomatis)* является неподвижным внутриклеточным грамотрицательным микроорганизмом с микробиологическими признаками бактерий: клеточной стенкой, цитоплазмой, ДНК, РНК. Имеет своеобразный цикл развития, включающий 2 формы существования: элементарные тельца (инфекционная форма, адаптированная к внеклеточному существованию, устойчива к антибактериальной терапии) и ретикулярные тельца (вегетативная форма, обеспечивающая внутриклеточное размножение, чувствительна к антибактериальной терапии). Цикл развития хламидий составляет 48–72 ч, при воспроизводстве бинарно делится внутриклеточно. Кроме полового пути возможно инфицирование трансплацентарно и интранатально. Хламидия имеет высокую тропность к клеткам цилиндрического эпителия (эндоцервикс, эндосальпинкс, уретра), при этом характерны разнос током крови и оседание в суставах, легких, сердце и других органах и тканях [3, 4]. Характерно формирование L-форм, что способствует резистентности к антибиотикам и, как следствие, длительной персистенции инфекции и хроническому течению заболевания.

Хламидийные инфекции представлены в рубрикаторе МКБ-10 кодом А56.0.


КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТОПОГРАФИИ
• поражение нижнего отдела урогенитального тракта;
• восходящая хламидийная инфекция
ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
• свежий (до 2 мес.);
• хронический (более 2 мес.)
ПО СТАДИЯМ ТЕЧЕНИЯ
острая
подострая
торпидная
Нижний отдел
Хламидийный уретрит, парауретрит, вестибулит, бартолинит, кольпит, эндоцервицит
Верхний отдел
Эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, перигепатит, периаппендицит (синдром Фитц–Хью–Куртиса) [4]
Хламидийная инфекция у беременных
Невынашивание, развитие фетоплацентарной недостаточности, внутриутробное инфицирование плода, послеродовые воспалительные заболевания КТГ
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА
50–70% случаев протекает бессимптомно.
Полиморфизм клинических проявлений.
Отсутствие специфических признаков
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала.
Обильные выделения из половых путей
Межменструальные кровяные выделения.
Гиперемия экзоцервикса.
Истинная эрозия шейки матки [3, 4]
Дизурия.
Диспареуния
ДИАГНОСТИКА
Молекулярно-биологические исследования биологического материала, идентифицирующие ДНК или РНК (ПЦР для идентификации ДНК или РНК (NASBA)) [4]
Не рекомендован метод микробиологического (культуральный) исследования для выделения C. trachomatis в рутинной практике [5, 6]
Не рекомендованы методы прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к C. trachomatis [5–7]
Не рекомендовано применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики и лечения хламидийной инфекции

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Обследование и лечение полового партнера

Показания к терапии

Идентификация *C. trachomatis* (ДНК или РНК) в биологическом материале.

Цели лечения:

– эрадикация *C. trachomatis*;
– клиническое выздоровление;
– предотвращение развития осложнений;
– предупреждение инфицирования других лиц

Терапия первой линии

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1) [4, 8–10]

Доксициклин ЭКСПРЕСС:

Антибиотик с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток.

Действует бактериостатически, подавляя синтез белка в микробной клетке (путем взаимодействия с 30S субъединицей рибосом).

- Быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества.
- Более прогнозируемое терапевтическое действие за счет абсорбции оптимальной дозы препарата.
- Меньшая частота развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ – хорошая переносимость лечения [11]

Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;

Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней;

Джозамицин 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней

Лечение беременных женщин и в период лактации

Джозамицин 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней;

Азитромицин 1,0 г однократно;

Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней [4, 8–10]

Контроль лечения

- на основании методов амплификации РНК (NASBA) через 14 дней после окончания лечения;
- на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее чем через месяц после окончания лечения [12]

Критерии излеченности

- отрицательные результаты лабораторного исследования;
- отсутствие клинической симптоматики

Литература/References

1. *Молочков А.В., Муракое С.В.*, ред. Урогенитальный хламидиоз. Учебное пособие. Москва: МОНИКИ; 2014. [Molochkov A.V., Murakov S.V., ed. Urogenital chlamydia. Tutorial. Moscow; 2014. (in Russian)].
2. WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis. 2016. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379707/pdf/Bookshelf_NBK379707.pdf
3. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections 2015. URL http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2015/Chlamydia2015.pdf
4. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации; 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Chlamydia infection: clinical guidelines; 2021. Approved by the Scientific practical advice of the Ministry of Health of Russia. (in Russian)]. URL: https://www.cr/minzdrav.gov.ru
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. MMWR Recomm Rep. 2014; 63(RR-02): 1-19.
6. Association of Public Health Laboratories (APHL). Laboratory diagnostic testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Expert consultation meeting summary report. January 13–15, 2009. Atlanta, GA. URL http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/std/Documents/ID_2009Jan_CTGCLab-Guidelines-Meeting-Report.pdf
7. *Horner P., Skidmore S., Herring A., Sell J., Paul I., Caul O.* et al; Chlamydia Screening Studies (ClaSS) Group. Enhanced enzyme immunoassay with negative-gray-zone testing compared to a single nucleic acid amplification technique for community based chlamydial screening of men. J Clin Microbiol. 2005; 43(5): 2065-9. https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2065-2069.2005.
8. *Боровкова Е.И.* Современные стандарты терапии инфекций, передаваемых половым путем. Медицинский совет. 2014; (11): 84-9. [Borovkova E.I. Current standards of treatment of sexually transmitted infections. Medical Council. 2014; (11): 84-9. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-11-84-89.
9. *Буданов П.В.* Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией. Лечащий врач. #10/07. [Budanov P.V. Actual problems of treatment of pregnant women with recurrent chlamydia infection. Lvrach. #10/07. (in Russian)].
10. *Lau C.-Y., Qureshi A.K.* Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis. 2002; 29(9): 497-502. https://doi.org/10.1097/00007435-200209000-00001.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Доксициклин ЭКСПРЕСС. Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия. [Instruction for the medical use of the drug Doxycycline EXPRESS. Pharmstandard-Leksredstva OJSC, Russia. (in Russian)].
12. *Kohlhoff C.A., Hammerschlag M.R.* Treatment of chlamydial infections: 2014 update. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(2): 205-12. https://doi.org/10.1517/14656566.2015.999041.

Сведения об авторах:
Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916)340-38-13, azk05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7591-6281, 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.
Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(926)280-63-67, doc-khlinova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Керчелоева Светлана Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916)846-47-18, ksb65@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(915)275-25-60, markova.eleonora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9491-9303, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ, +7(916)200-51-91, 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1.
Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(925)248-16-16, bmv-0306@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Authors' information:
Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(916)340-38-13, azk05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7591-6281, 129226, Russia, Moscow, 1st Leonova str., 16.
Svetlana A. Khlynova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7 (926) 280-63-67, doc-khlinova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Svetlana B. Kerchelaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(916)846-47-18, ksb65@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Eleanora A. Markova, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7 (915) 275-25-60, markova.eleonora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9491-9303, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Valentina I. Dimitrova, PhD, Head of the Department of Gynecology, obstetrician-gynecologist of the highest category, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, +7(916)200-51-91, 105187, Russia, Moscow, Fortunatovskaya str., 1.
Marina V. Burdenko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(925)248-16-16, bmv-0306@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0304-4901, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

Экспресс-маршрут

к выздоровлению



Доксициклина моногидрат

АНТИБИОТИК С УЛУЧШЕННЫМИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

в форме диспергируемых таблеток*[1]

Снижен риск побочных реакций со стороны ЖКТ*[1, 2] (эзофагит, язва пищевода, диарея, диспепсические расстройства)



Предпочтительно принимать во время еды[3]



Эффективность АБ в форме диспергируемых таблеток сопоставима с эффективностью **внутримышечных инъекций****[1]

ДРУГИЕ АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ «ЭКСПРЕСС»:

Реклама.
АО «Фармстандарт»



АБ – антибиотики. *по сравнению с другими пероральными формами; **при нетяжелых формах заболевания.

1. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии». 2. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К., Рачина С.А. «Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы.» 3. Инструкция по медицинскому применению Доксициклин Экспресс. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

РЕКЛАМА

ПОДПИСКА

МАТЬ и ДИТЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам оформить подписку на газету «Мать и дитя» непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка (4 выпуска)
1 320 руб. 00 коп.

Оформить подписку вы можете на портале **www.bionika-media.ru** 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 и подготовят необходимые документы.

Т.А. ТЕТЕРИНА[1], И.А. АПОЛИХИНА[1,2]

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН

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

T.A. TETERINA[1], I.A. APOLIKHINA[1,2]

DIFFERENTIATED APPROACH TO ANTIBACTERIAL THERAPY OF CYSTITIS IN WOMEN

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

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (НИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекций, с которыми сталкиваются женщины.

Неосложненный цистит – острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин при отсутствии анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевыводящих путях или сопутствующих заболеваний.

Циститом болеют преимущественно женщины, что связано с анатомо-физиологическими и гормональными особенностями их организма (короткая и широкая уретра, близкое расположение ануса, зависимость состояния слизистой от уровня эстрогенов и прогестерона и др.).

В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита. В течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, у каждой третьей из них в течение года возникает рецидив заболевания, а у 10% оно переходит в хроническую рецидивирующую форму.

Цистит чаще всего развивается в возрасте 25–30 лет, а также у женщин старше 55 лет, т.е. после менопаузы. До 60% обращений к урологу связано с острым или рецидивирующим циститом

Факторы риска включают половой акт, использование спермицидов, смену полового партнера, семейный анамнез ИМП и ИМП в детском возрасте в анамнезе. Большинство случаев неосложненного цистита вызывается кишечной палочкой.

Коды диагноза по МКБ-10

- N30.0 Острый цистит.
- N30.1 Интерстициальный цистит (хронический).
- N30.2 Другой хронический цистит.
- N30.3 Тригонит.
- N30.4 Лучевой цистит.
- N30.8 Другие циститы.
- N30.9 Цистит неуточненный.

Острый неосложненный цистит

Диагноз острого неосложненного цистита может быть с высокой вероятностью поставлен на основании подробного анализа симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (дизурия, частота мочеиспусканий и ургентность) и отсутствия патологических выделений из влагалища.

У женщин старшего возраста симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) не всегда связаны с циститом.

Диагностика острого неосложненного цистита

Сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование	• Частое мочеиспускание малыми порциями мочи; • рези, боли при мочеиспускании; • боль над лоном; • императивные позывы к мочеиспусканию; • отсутствие гипертермии (свыше 38°С), болей в поясничной области; • возможна примесь крови в моче (особенно в последней порции); • отсутствие зуда и обильных выделений из влагалища
Анкетирование	Для объективной оценки симптомов заболевания предложена количественная оценка по шкале симптомов острого цистита (ACSS). Пороговое значение 6 баллов при оценке характерных симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита
Дневник мочеиспусканий	Всем пациентам с циститом рекомендуется заполнить дневник мочеиспускания в течение 2 суток для объективной оценки частоты и объема мочеиспускания
Общеклинический анализ мочи	Проточная цитофлюориметрия. Анализ мочи с помощью тест-полосок (экспресс-тест)
Бактериологическое исследование мочи	При остром неосложненном цистите не используется рутинно для назначения эмпирической терапии, только при наличии показаний: • высокий риск острого пиелонефрита; • при отсутствии эффекта от терапии или рецидиве через 4 недели после завершения терапии; • при нетипичном течении цистита; • у беременных

Антибактериальная терапия острого неосложненного цистита

Продолжительность терапии острого неосложненного цистита – 1–3–5–7 суток – зависит от выбранного препарата и отсутствия или наличия факторов риска.

Антибактериальный препарат	Режим дозирования и кратность приема	Комментарии
Фосфомицин	3 г однократно	Препарат первой линии терапии
Фуразидина калиевая соль или нитрофурантоин	Дозировка подбирается согласно инструкции к препарату, в течение 5 дней	Препараты первой линии терапии
Цефиксим (Цефиксим ЭКСПРЕСС)	400 мг в сутки в течение 5 дней	Препарат выбора при непереносимости/ неэффективности препаратов первой линии
Аминопенициллины и фторхинолоны	Не рекомендованы при неосложненном цистите!	Пациентам с неосложненным циститом не рекомендуется назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола из-за высокого уровня резистентных к ним уропатогенов, в частности кишечной палочки. Не рекомендуется назначение антибиотиков группы хинолонов (фторхинолонов) не только из-за высокого уровня резистентных штаммов микроорганизмов, селекции мультирезистентных патогенов или повышенного риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, но и из-за большого числа серьезных нежелательных побочных действий препаратов этой группы

Рецидивирующий цистит

Лечение рецидивирующего цистита крайне затруднено, т.к. обусловлено персистенцией возбудителя инфекции либо в кишечнике, либо во влагалище, либо в слизистой оболочке мочевыводящих путей – в виде покоящихся внутриклеточных резервуаров», куда затруднено проникновение антимикробных препаратов. Терапия требует исключения многих факторов, поддерживающих заболевание, как урологических, так и сопутствующих.

Рецидивирующие ИМП негативно влияют на качество жизни пациентов, приводят к снижению качества социальных и сексуальных отношений, самооценки и трудоспособности.

Профилактика рецидивирующих ИМП включает консультирование по предотвращению факторов риска, неантибактериальные и антибактериальные методы. Факторы риска должен быть выявлены и пролечены.

Факторы риска рецидивирующих ИМП у женщин	
Молодой возраст и пременопаузальный период	**Постменопаузальный период и пожилой возраст**
• Наличие половой жизни. • Смена полового партнера за прошедший год. • Использование диафрагмы/спермицидных средств. • Применение антибиотиков. • Беременность. • Наличие в личном/семейном анамнезе ИМП. • Секреторный статус антигена группы крови	• ИМП в анамнезе до менопаузы. • Недержание мочи. • Недостаток эстрогенов. • Генитоуринарный менопаузальный синдром. • Цистоцеле; • Неполное опорожнение мочевого пузыря (увеличение объема остаточной мочи более 50 мл). • Катетеризация и нарушение мочевыделения у пожилых женщин, находящихся в стационаре. • Секреторный статус антигена группы крови

Диагностика рецидивирующего цистита

Сбор жалоб, анамнеза и физикальное обследование	Основные клинические симптомы те же, что и при остром цистите, но выражены слабее. Хронический цистит протекает либо в виде непрерывного процесса с постоянными, более или менее выраженными жалобами и изменениями в моче (лейкоцитурия, бактериурия), либо имеется рецидивирующее течение с обострениями, протекающими аналогично острому циститу, и ремиссиями, во время которых все признаки цистита отсутствуют
Лабораторная диагностика	• Общий анализ мочи. • Бактериологический посев мочи. Диагностический титр бактериурии $\geqslant 10^3$ КОЕ/мл в средней порции утренней мочи при самостоятельном мочеиспускании. • Мазок на флору из уретры, влагалища и цервикального канала. • Обследование на ИППП методом ПЦР
Инструментальная диагностика	• УЗИ мочевого пузыря (исключить опухоли, камни). • Цистоскопия в рутинной практике не рекомендуется (низкая диагностическая ценность)

Антибактериальный препарат	Режим дозирования и кратность приема	Комментарии
Фосфомицин	3 г каждые 10 дней в течение 3 месяцев	Препарат первой линии терапии
Фуразидин	100 мг 3 раза в день в течение 7 дней	Препарат первой линии терапии
Нитрофурантоин	50–100 мг 3–4 раза в сутки 7 дней ***или*** 50 мг однократно после полового акта	Препарат первой линии терапии
Цефиксим (Цефиксим ЭКСПРЕСС)	400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней	

Несмотря на довольно высокую эффективность применения фосфомицина для терапии острого цистита и рецидива хронического цистита, по данным анкетирования врачей-урологов первичного звена, частота рецидивирования при лечении фосфомицином достигает 41%. Это связано с неправильным режимом его применения, поздним приемом или же необоснованным его применением при рецидивирующем цистите (без учета микробной чувствительности).

Альтернативным препаратом для терапии как острого неосложненного, так и рецидивирующего цистита является цефиксим.

Цефиксим – полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения, биодоступность составляет 40–50%, может приниматься независимо от приема пищи.

В настоящее время есть выбор применения таблетированных или диспергируемых форм, в частности в форме диспергируемых таблеток выпускается препарат **«Цефиксим ЭКСПРЕСС»**.

Преимущества диспергируемых форм таблеток:

- Быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества, что повышает клиническую эффективность препарата.
- Большая площадь контактной поверхности в кишечнике при всасывании.
- Уменьшение времени нахождения препарата в ЖКТ, меньшая остаточная концентрация препарата в ЖКТ и минимальное воздействие на слизистую оболочку кишечника.
- Снижение частоты развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и хорошая переносимость лечения.
- Удобство в связи с возможностью применения двумя способами – таблетку проглотить и запить водой или растворить в воде и выпить полученную смесь.
- Отсутствие необходимости в проглатывании крупных таблеток целиком, что особенно важно у пациенток с затрудненным проглатыванием (дисфагия).

Часто с проблемой цистита женщины обращаются именно к гинекологу. Важно учитывать, что фторхинолоны и пенициллины исключены из рекомендаций по лечению цистита в связи с высоким уровнем резистентности к ним уропатогенов, повышенного риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита и из-за большого числа серьезных нежелательных побочных действий препаратов этой группы. Цефиксим рассматривается как препарат выбора в лечении как острых неосложненных, так и рецидивирующих циститов.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Цистит у женщин». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines "Cystitis in Women". 2021. (in Russian)].
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy, 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
3. *Haddad J.M., Ubertazzi E., Cabrera O.S., Medina M., Garsia J., Rodriguez-Colorado S.* et al. Latin American consensus on uncomplicated recurrent urinary tract infection--2018. Int Urogynecol J. 2020;31(1):35-44. https://doi.org/10.1007/s00192-019-04079-5.
4. *De Cueto M., Aliaga L., Alós J.I., Canut A., Los-Arcos I., Martínez J.A.* et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infections: guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(5):314-20. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005.
5. *Choe H.-S., Lee S.-J., Yang S.S., Hamasuna R., Yamamoto S., Cho Y.-H.* et al. Summary of the UAA-AAUS guidelines for urinary tract infections. Int J Urol. 2018;25(3):175-85. https://doi.org/10.1111/iju.13493.
6. *Foster R.T.* Uncomplicated urinary tract infections in women. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008;35(2):235-48, viii. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2008.03.003.
7. *Sivick K.E., Mobley H.L.T.* Waging war against uropathogenic Escherichia coli: Winning back the urinary tract. Infect Immun. 2010;78(2):568-85. https://doi.org/10.1128/IAI.01000-09.
8. *Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B.* et al. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urological Infections; 2020. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf
9. *Kranz J., Schmidt S., Lebert C., Schneidevind L., Mandraka F., Kunze M.* et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. Urol Int. 2018;100(3):271-8. https://doi.org/10.1159/000487645.
10. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. www.uroweb.org
11. *Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T.* Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol. 2008;54(5):1164-75. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010.
12. *Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Togias A.G., Karadima M., Kapaskelis A.M., Rafailidis P.I., Athanasiou S.* Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2010;65(9):1862-77. https://doi.org/10.1093/jac/dkq237.
13. *Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R., Lam T.B., Yuan C.Y.* et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. Eur Urol. 2017; 72(6): 865-8. https://doi.org/10.1016/j.eururo. 2017.07.014.
14. *Neho K.A.T, Castilho L.N., Reis L.O.* Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: A realistic systematic review with meta-analayis. Actas Urol Esp. 2016;40(4):203-8. https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.04.008.
15. *Aziminia N., Hadjipavlou M., Philippou Y., Pandian S.S., Malde S., Hammadeh M.Y.* Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. BJU Int. 2019;123(5):753-68. https://doi.org/10.1111/bju.14606.
16. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А.* Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. Акушерство и гинекология. 2019;12:167-72. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Efficiency of local cytokine therapy used in the combination treatment of female patients with chronic cystitis. Obstetrics and Gynecology. 2019;(12):167-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-172.
17. *Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С., Камалов А.А., Аляев Ю.Г., Аполихин О.И., Пушкарь Д.Ю.* Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2020. 110 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S., Kamalov A.A., Alyaev J.G., Apolikhin O.I., Pushkar D.Yu. Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male genital infections. Federal clinical guidelines. Moscow; 2020. 110 p. (in Russia)].
18. *Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю.*, ред. Урология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 480 с. [Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu., ed. Urology. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 480 p. (in Russian)].
19. *Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю.* Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. Урология. 2013; 3:112-22. [Kolontarev K.B., Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu. Comparative analysis of antibacterial therapy for acute cystitis. Urologiia. 2013; 3:112-22. (in Russian)].
20. *Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А.* Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин. Медицинский совет. 2010;7-8:60-6. [Pushkar D.Y., Zaytsev A.V., Kasyan G.R., Tsibulya O.A. Review of drugs for treatment of noncomplicated cystitis in women. Medical Council. 2010;7-8:60-6. (in Russian)].
21. *Зайцев А.В., Тупикина Н.В.* Рецидивирующая инфекция мочевых путей — междисциплинарная проблема. Медицинский совет. 2014;(19):36-45. [Zaitsev A.V., Tupikina N.V. Recurrent urinary tract infection is a cross-disciplinary problem. Medical Council. 2014;(19):36-45. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-19-36-45.
22. *Naber K.G., Алиджанов Ж.Ф.* Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? Урология. 2014;6:5-13. [Naber K.G., Alidjanov J.F. Are there alternatives to antimicrobial therapy and prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections? Urologiia. 2014;6:5-13. (in Russian)].
23. *Aghamali M., Sedighi M., Zahedi Bialvaei A., Mohammadzadeh N., Abbasian S., Ghafouri Z., Kouhsari E.* Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. J Med Microbiol. 2019; 68(1):11-25. https://doi.org/10.1099/jmm.0.000874.
24. *Candel F.J., Matesanz David M., Barberán J.* New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. Rev Esp Quimioter. 2019; 32 Suppl 1(Suppl 1):1-7.

Сведения об авторах:
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), i_apolikhina@oparina4.ru, https://dx.doi.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, t_teterina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Inna A. Apolikhina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Tatyana A. Teterina, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, t_teterina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Экспресс-маршрут

к выздоровлению



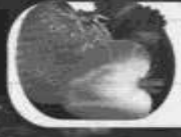
Антибиотик-
цефалоспорин III поколения

АНТИБИОТИК С УЛУЧШЕННЫМИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

в форме диспергируемых таблеток*[1]



Снижен риск **побочных реакций** со стороны ЖКТ*[1]



Приятный фруктовый вкус[2]



Два варианта приема – таблетку проглотить или растворить в воде и выпить[2]

Реклама.
АО «Фармстандарт»

*По сравнению с другими пероральными формами. 1. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии». 2. Инструкция по медицинскому применению Цефиксим Экспресс. Информация предназначена для специалистов здравоохранения