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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

ADTİ
...YB. RESURS MƏRKƏZİ
INV. № 1453



8 /2023

■ Кан Н.Е., Солдатова Е.Е., Тютюнник В.Л., Волочаева М.В., Садекова А.А., Красный А.М. Диагностическая значимость определения экспрессии генов энергетического метаболизма при задержке роста плода

■ Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В., Чупрынин В.Д., Кречетова Л.В. Сравнение профиля сывороточных аутоантител у женщин при разных формах эндометриоза

■ Башмакова Н.В., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Обоскалова Т.А. Распространенность доброкачественной дисплазии молочной железы в Уральском федеральном округе

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Kan N.E., Soldatova E.E., Tyutyunnik V.L., Volochaeva M.V., Sadekova, A.A., Krasnyi A.M. Diagnostic significance of determining the expression of energy metabolism genes in fetal growth retardation

■ Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Pavlovich S.V., Chuprynin V.D., Krechetova L.V. Comparison of the profile of serum autoantibodies in women with different forms of endometriosis

■ Bashmakova N.V., Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Oboskalova T.A. The prevalence of benign breast disease in the Ural Federal District

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

8 /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)

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

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

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,868, 2-летний – 1,183.

Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 31.08.2023

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. Горкинова

Размещение рекламы:
ООО "Бионика Медиа Инновации"

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

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

8 /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. VYSOKIKH, 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 31.08.2023

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

Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. Роль пролиферативных, про- и противовоспалительных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов 5

Черёмин М.М., Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д., Чурсин В.В., Мельников М.В. Место влагалищной сакроспинальной фиксации в хирургическом лечении пролапса гениталий 14

Пшениснова И.В., Яковлев П.П. Андрогеновый прайминг при бедном ответе на овариальную стимуляцию 22

Паневин Т.С., Сметник А.А. Менопауза в ревматологии: что важно знать гинекологу? 30

Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Роль плаценты в развитии поражений головного мозга новорожденного 38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кан Н.Е., Солдатова Е.Е., Тютюнник В.Л., Волочаева М.В., Садекова А.А., Красный А.М. Диагностическая значимость определения экспрессии генов энергетического метаболизма при задержке роста плода 48

Ошхунова М.С., Чаговец В.В., Новоселова А.В., Муминова К.Т., Горина К.А., Ходжаева З.С., Франкевич В.Е. Клиническая характеристика и анализ изменения профиля аминокислот и органических кислот в динамике в моче пациентов с риском развития преэклампсии 56

Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Фадеева Т.А., Дресвянская Т.В. Клинико-диагностические особенности субинволюции матки и послеродового эндометрита 67

Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В., Чупрынин В.Д., Кречетова Л.В. Сравнение профиля сывороточных аутоантител у женщин при разных формах эндометриоза 78

Соцкий П.О., Соцкая О.Л., Сафарян М.Д., Мхитарян А.Г., Айрапетян А.С. Роль лапароскопии в диагностике бесплодия у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой 86

Лапина В.С., Мартазанова Б.А., Дуринян Э.Р., Амян Т.С., Королькова А.И., Гависова А.А. Гормональный профиль доноров ооцитов при стимуляции яичников в разные фазы менструального цикла 96

Башмакова Н.В., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Обоскалова Т.А. Распространенность доброкачественной дисплазии молочной железы в Уральском федеральном округе 103

МЕДИЦИНА И ПРАВО

Матейкович Е.А., Матейкович М.С., Шоломов И.Ф., Шевлюкова Т.П., Абрамова А.В. Репродуктивные потери: «врачебные» дела, экспертная оценка неблагоприятных акушерских исходов, ответственность, перспективы развития судебной практики 112

ОБМЕН ОПЫТОМ

Суханов А.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В., Кукарская И.И., Шилова Н.В. Течение и исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» на прегравидарном этапе (рандомизированное контролируемое испытание «ТЮЛЬПАН 2») 123

CONTENTS

REVIEWS

Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhaeva K.Yu. The role of proliferative, pro-, and anti-inflammatory endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility 5

Cheremin M.M., Smolnova T.Yu., Chuprynin V.D., Chursin V.V., Melnikov M.V. The place of vaginal sacrospinal fixation in the surgical treatment of genital prolapse 14

Pshenisnova I.V., Yakovlev P.P. Androgen priming in a poor ovarian stimulation response 22

Panevin T.S., Smetnik A.A. Menopause in rheumatology: what is important for gynecologist to know? 30

Shchegolev A.I., Tumanova U.N. Serov V.N. The role of the placenta in the development of neonatal brain lesions 38

ORIGINAL ARTICLES

Kan N.E., Soldatova E.E., Tyutyunnik V.L., Volochaeva M.V., Sadekova A.A., Krasnyi A.M. Diagnostic significance of determining the expression of energy metabolism genes in fetal growth retardation 48

Oshkhunova M.S., Chagovets V.V., Novoselova A.V., Muminova K.T., Gorina K.A., Khodzhaeva Z.S., Frankevich V.E. Clinical characteristics and analysis of changes in amino acid and organic acid profiles in the urine of patients at risk of preeclampsia 56

Galkina D.E., Makarenko T.A., Fadeeva T.A., Dresvyanskaya T.V. Clinical and diagnostic features of uterine subinvolution and postpartum endometritis 67

Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Pavlovich S.V., Chuprynin V.D., Krechetova L.V. Comparison of the profile of serum autoantibodies in women with different forms of endometriosis 78

Sotskiy P.O., Sotskaya O.L., Safaryan M.D., Mkhitaryan A.G., Hayrapetyan H.S. The role of laparoscopy in the diagnosis of infertility in patients with familial Mediterranean fever 86

Lapina V.S., Martazanova B.A., Durinyan E.R., Amyan T.S., Korolkova A.I., Gavisova A.A. Hormonal profile of oocyte donors during ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle 96

Bashmakova N.V., Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Oboskalova T.A. The prevalence of benign breast disease in the Ural Federal District 103

MEDICINE AND LAW

Mateykovich E.A., Mateykovich M.S., Sholomov I.F., Shevlyukova T.P., Abramova A.V. Reproductive losses: "the doctors'" cases, expert assessment of unfavorable obstetric outcomes, responsibility, prospects for the development of juridical practice 112

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Sukhanov A.A., Dikke G.B., Ostromensky V.V., Kukarskaya I.I., Shilova N.V. Course and outcomes of pregnancy following IVF in patients with chronic endometritis receiving complex treatment with the Superlymph medication at the preconception stage (TULIP 2 randomized controlled trial) 123

Омарова Х.М., Омарова Р.Г., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х. Оценка состояния плода методом допплерометрии у беременных с врастанием плаценты 136

Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Зубова С.Ю., Леанович В.Е. Роль фитоэстрогенов в комплексной терапии и профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у пациенток в климактерии 141

Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Хемомикробиомный анализ миоинозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и пироглутамат-аниона марганца в контексте поддержки женской репродуктивной сферы 154

Ермакова Е.И., Сметник А.А. Опыт клинического применения негормонального вагинального крема для лечения генитоуринарного менопаузального синдрома/вульвовагинальной атрофии у пациенток с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе 167

Дмитриева Е.В., Байбарина Е.Н., Посисеева Л.В., Рюмина И.И. Коммуникационные технологии в укреплении здоровья беременных женщин и детей 178

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Артымук Н.В., Марочко К.В., Парфенова Я.А. Влияние вагинального прогестерона на биоценоз влагалища у беременных с высоким риском преждевременных родов 186

Думановская М.Р. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол у здоровых добровольцев 192

Стеняева Н.Н., Саттарова В.В., Пашкевич К.И., Хритинин Д.Ф., Осипова О.А., Стеняев Е.Ю. Вагинальные любриканты: эффективность, переносимость, безопасность и функциональность 203

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Елизарова Е.С., Парфёнова О.А., Филиппович Г.В., Пырегов А.В. Особенности ведения родов и послеродового периода у пациентки с острой перемежающейся порфирией, тактика врача анестезиолога-реаниматолога 212

Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В., Зайратьянц Г.О., Салахутдинова А.Н. Эхинококкоз легких и беременность 216

Миннуллина Ф.Ф., Мухаметзянова Л.М., Ахметшина Л.Р. Аневризма яичниковой артерии 224

Резолюция Совета экспертов в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы» 229

Безопасность гестагенов при лечении бесплодия и во время беременности: новые данные в 2023 г. Заключение экспертов Российского общества акушеров-гинекологов 236

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Omarova Kh.M., Omarova R.G., Khashaeva T.Kh.-M., Magomedova I.Kh. Assessment of the state of the fetus by dopplerometry in pregnant women with placenta increta 136

Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Zubova S.Yu., Leanovich V.E. The role of phytoestrogens in the complex therapy and prevention of the recurrent lower urinary tract infection in climacteric patients 141

Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. Chemomicrobiomic analysis of myoinositol, D-chiroinositol, folic acid and pyroglutamate anion in the nutritional support of female reproductive system 154

Ermakova E.I., Smetnik A.A. Experience in the clinical use of a non-hormonal vaginal cream for the treatment of genitourinary syndrome of menopause/vulvovaginal atrophy in patients with a history of estrogen-dependent oncological diseases 167

Dmitrieva E.V., Baibarina E.N., Posiseeva L.V., Ryumina I.I. Communication technologies in promoting the health of pregnant women and children 178

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Artymuk N.V., Marochko K.V., Parfenova Ya.A. The effect of vaginal progesterone on the vaginal biocenosis in pregnant women with a high risk of preterm birth 186

Dumanovskaya M.R. Results of bioequivalence studies on the drugs gestodene+ethinylestradiol and drospirenone+ethinylestradiol in healthy volunteers 192

Stenyaeva N.N., Sattarova V.V., Pashkevich K.I., Khritinin D.F., Osipova O.A., Stenyaev E.Yu. Vaginal lubricants: efficacy, tolerability, safety and functionality 203

CLINICAL NOTES

Elizarova E.S., Parfenova O.A., Filippovich G.V., Pyregov A.V. The management of childbirth and the postpartum period in a patient with acute intermittent porphyria, an anesthesiologist/resuscitator's tactics 212

Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V., Zayratyants G.O., Salakhutdinova A.N. Echinococcosis of the lung and pregnancy 216

Minnullina F.F., Mukhametzyanova L.M., Akhmetshina L.R. Ovarian arterial aneurysm 224

Resolution of the Council of Experts in obstetrics-gynecology, dermatovenerology, gastroenterology and microbiology "Principles of intimate hygiene in healthy women and in vulvar diseases" 229

Progestogens safety in the treatment of infertility and during pregnancy: new data in 2023. Position of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists 236

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2023

В.Н. ПЕРФИЛОВА[1,2], Е.А. МУЗЫКО[1], М.В. КУСТОВА[1], К.Ю. ТИХАЕВА[3]

РОЛЬ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия
[2]ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград, Россия
[3]ООО «Геном-Волга», Волгоград, Россия

Проблема бесплодия затрагивает миллионы людей репродуктивного возраста во всем мире, и ситуация только усугубляется. Современные способы лечения предполагают использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), однако частота наступления беременности из расчета на перенос двух эмбрионов составляет примерно 40%.

Это может быть связано с неудовлетворительным качеством и количеством получаемых ооцитов. Поскольку эндотелиальные факторы участвуют в поддержании гомеостаза женской репродуктивной системы, то их избыточное или недостаточное количество приводит к срыву адаптационных механизмов при синдромах поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперстимуляции яичников (СГЯ), эндометриозе и др.

В обзоре показана роль пролиферативных, про- и противовоспалительных факторов эндотелия в созревании ооцитов при лечении бесплодия, вызванного различными патологиями репродуктивной системы.

***Заключение:** Нарушение гомеостаза вследствие эндотелиальной дисфункции и изменения количества и/или активности пролиферативных, про- и противовоспалительных факторов эндотелия ассоциировано с патологиями репродуктивной системы: СПКЯ, СГЯ, эндометриозом, рецидивирующими неудачами имплантации. Индуцированная стимуляция овуляции при лечении бесплодия методами ВРТ также может способствовать нарушению функционирования эндотелия из-за высокой гормональной нагрузки. Это может быть сопряжено с низкой эффективностью терапии. Поэтому определение роли пролиферативных, про- и противовоспалительных эндотелиальных факторов актуально для практикующих врачей с целью повышения успешности и персонификации лечения женского бесплодия методами ВРТ.*

***Ключевые слова:** эндотелий, созревание ооцитов, лечение бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии.*

Вклад авторов: Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. – анализ литературы и написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 23-25-00067 «Роль эндотелия в регуляции созревания ооцита при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий».

Для цитирования: Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. Роль пролиферативных, про- и противовоспалительных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов при лечении бесплодия. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 5-12
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.154

©A group of authors, 2023

V.N. PERFILOVA[1,2], E.A. MUZYKO[1], M.V. KUSTOVA[1], K.YU. TIKHAEVA[3]

THE ROLE OF PROLIFERATIVE, PRO-, AND ANTI-INFLAMMATORY ENDOTHELIAL FACTORS IN THE REGULATION OF OOCYTE MATURATION IN THE TREATMENT OF INFERTILITY

[1]Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia
[2]Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia
[3]Genome-Volga, Volgograd, Russia

The problem of infertility affects millions of reproductive-aged people worldwide, and the situation is only getting worse. Modern treatment methods involve the use of assisted reproductive technologies (ART); however, the frequency of pregnancy based on the transfer of two embryos is approximately 40%.
This may be due to the unsatisfactory quality and quantity of the oocytes obtained. Since endothelial factors are involved in maintaining the homeostasis of the female reproductive system, their excessive or insufficient number leads to the disruption of adaptation mechanisms in polycystic ovary syndrome (PCOS), ovarian hyperstimulation (OHSS), endometriosis, etc.
The review shows the role of proliferative, pro-, and anti-inflammatory endothelial factors in the maturation of oocytes in the treatment of infertility caused by different reproductive system diseases: PCOS, OHSS, endometriosis, etc.
***Conclusion:** Impaired homeostasis due to endothelial dysfunction and to changes in the number and/or activity of proliferative, pro-, and anti-inflammatory endothelial factors is associated with reproductive system diseases: PCOS, OHSS, endometriosis, recurrent implantation failures. Induced ovulation stimulation in the treatment of infertility by ART methods can also promote endothelial dysfunction due to a high hormonal load. This may be associated with the low efficiency of therapy.*
Therefore, determining the role of proliferative, pro-, and anti-inflammatory endothelial factors is relevant for practitioners in order to increase the success and personification of the treatment of female infertility by ART methods.

***Keywords:** endothelium, oocyte maturation, infertility treatment, assisted reproductive technologies.*

Authors' contributions: Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhaeva K.Yu. – analysis of the literature and writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been supported by the Russian Science Foundation within the framework of Project No. 23-25-00067 "The role of the endothelium in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility with assisted reproductive technology methods".

For citation: Perfilova V.N., Muzyko E.A., Kustova M.V., Tikhaeva K.Yu. The role of proliferative, pro-, and anti-inflammatory endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 5-12 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.154

На сегодняшний день вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения женского бесплодия составляют одну из актуальных проблем гинекологии. Распространенность этого заболевания в Российской Федерации за период с 2011 по 2021 гг. выросла на треть и составила 735,9 человек на 100 тыс. женщин [1].

Современным методом лечения бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), развитие которых способствовало значительному прогрессу в репродуктологии. Однако, несмотря на это, эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается в пределах 22–35%, что может быть связано с неудовлетворительным качеством и количеством получаемых ооцитов [2] и определяется многими факторами – возрастом женщины, показателями овариального резерва, а также причинами бесплодия, экстрагенитальным анамнезом и морбидностью.

Известно, что в развитии ооцитов важную роль играет микроокружение, которое создается, в том числе, при участии эндотелиальных клеток, продуцирующих множество биологически активных веществ. Среди них можно выделить молекулы, участвующие в реализации воспалительной реакции и различные факторы роста (таблица).

Было показано повышение уровня провоспалительных цитокинов и изменение активности факторов роста в сыворотке крови пациенток, проходящих ЭКО, что может являться основным предрасполагающим фактором неудачных попыток процедуры [3]. Поэтому изучение роли эндотелия и выделяемых им факторов в созревании ооцитов у женщин, участвующих в программах ВРТ, позволит выработать новые схемы терапии и будет способствовать персонификации лечения бесплодия.

Целью настоящего обзора является оценка роли пролиферативных, про- и противовоспалительных

Таблица. Пролиферативные, про- и противовоспалительные факторы эндотелия

Провоспалительные факторы	Противовоспалительные факторы
Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) Интерлейкин-1β (IL-1β)	Оксид азота (NO)
Пролиферативные факторы эндотелия	
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) Фактор роста фибробластов (FGF) Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β)	

факторов эндотелия в созревании ооцитов при лечении бесплодия методами ВРТ.

Роль про- и противовоспалительных факторов эндотелия в формировании ооцитов

Известно, что умеренный воспалительный процесс необходим для успешного фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции. Однако чрезмерное нефизиологичное воздействие провоспалительных факторов способно привести к бесплодию, что наблюдается при разных патологиях женской репродуктивной системы. Эндотелий сосудов вырабатывает биологически активные вещества, которые влияют на формирование и течение воспалительной реакции.

Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) и интерлейкин-1β (IL-1β) могут локально синтезироваться в яичнике и участвовать в паракринной/аутокринной регуляции созревания, пролиферации и апоптозе фолликулярных клеток у млекопитающих.

В *in vitro* исследовании Paulino L.R.F.M. et al. (2018) показано, что TNF-α, добавленный в среду с вторичными фолликулами крупного рогатого скота, способствует увеличению их диаметра и скорости образования антрального отдела [4]. Данные ультраструктурного анализа свидетельствуют о том, что фолликулы, культивируемые совместно с TNF-α, имеют наилучшую сохранность гранулезных клеток относительно показателей фолликулов, к которым добавляли TNF-α и IL-1β или только IL-1β. В то же время культивирование преантральных фолликулов совместно с TNF-α (10 нг/мл) приводит к снижению их выживаемости и увеличивает количество апоптотических клеток в ткани яичника [5].

Обнаружено, что IL-1β способствует улучшению качества ооцитов у крупного рогатого скота вследствие повышенной экспрессии генов, отвечающих за рост кумулюсных клеток [6]. Однако IL-1β ингибирует индуцированное гонадотропинами созревание ядер ооцитов [7]. Расхождение в данных, вероятно, связано с тем, что в зависимости от стадии развития фолликула TNF-α и IL-1β влияют на клетки яичника по-разному с учетом уровня экспрессии соответствующих рецепторов.

Интенсивный синтез цитокинов в различных компартментах яичника может быть результатом воспалительного процесса, характерного для эндометриоза, и влиять на фертильность. Обнаружено, что при перитонеальном эндометриозе у крыс было повышено содержание TNF-α в перитонеальной жидкости, которое сопровождалось сверхэкспрессией мРНК и непосредственно самого фактора транскрипции Egr1 в фолликулярной жидкости [8]. Последний способен препятствовать наступлению овуляции, очевидно, за счет ингибирования пролиферации и активации апоптоза в гранулезных клетках через сигнальный путь NF-κB, приводя к атрезии фолликулов [9].

Было показано, что у пациенток с эндометриозом, проходящих процедуру ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), уровни провоспалительных IL-1β и IL-18 были значительно выше, чем в группе с бесплодием, связанным с трубным или мужским фактором (5010 пг/мл против 2738 пг/мл соответственно, $p<0,05$). Кроме того, у женщин с названной патологией в гранулезных клетках была обнаружена высокая экспрессия инфламмасомы NLRP3 как на уровне белка, так и на уровне мРНК [10]. Следует отметить, что повышенная концентрация IL-1β в фолликулярной жидкости способна стимулировать овуляцию путем активации киназ, регулируемых внеклеточными сигналами, ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) и CCAAT-энхансер-связывающего белка β (C/EBPβ), чего, однако, не происходит у женщин с эндометриозом. В исследовании Lin X. et al. (2022) выявлено, что у пациенток с данным заболеванием в гранулезных клетках уменьшается активность гистон-метилтрансферазы EZH2, что ингибирует каскад событий, ведущих к овуляции, путем повышения экспрессии рецепторов IL-1R2, которые служат «ловушкой» для IL-1β [11].

Вялотекущее хроническое воспаление характерно для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ); системный воспалительный ответ возникает на высвобождение лейкоцитов и цитокинов из яичников в кровоток. Было показано, что у пациентов с данным синдромом наблюдаются более высокие, по сравнению со здоровыми женщинами, уровни циркулирующих лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и Т-хелперов, которые задействованы в аутоиммунных процессах; в то время как число регуляторных Т-клеток снижается. В периферической крови женщин с СПКЯ отмечают увеличение следующих маркеров воспаления: С-реактивного белка, интерлейкинов (IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-23), TNF-α, α-1 кислого гликопротеина, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. Количество противовоспалительных факторов – IL-10, IL-17E, IL-27, IL-35 и IL-37, трансформирующего фактора роста-β, оментина-1, секретируемого frizzled-родственного белка 5 (SFRP5) – снижается [12].

У пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ), проходящих лечение бесплодия с использованием методов ВРТ, в фолликулярной жидкости статистически значимо повышен уровень провоспалительных цитокинов IL-17, IL-12, IL-18 и IL-23 относительно контрольной группы [13, 14]. Синдром сопровождается лейкоцитозом и высокими концентрациями IL-6, TNF-α, фибриногена, D-димеров [15]. Однако в исследовании Alhilali M.J. et al. (2020) отмечено, что при СГЯ внутрифолли-

кулярная концентрация TNF-α в день забора ооцитов отрицательно коррелирует с риском формирования заболевания среднего и тяжелого течения [16]. Очевидно, что различные уровни TNF-α наблюдаются в зависимости от стадии развития фолликула и способны инициировать либо апоптотические процессы, либо развитие ооцита.

В исследовании Lamaita R.M. et al. (2012) показано, что у пациенток с хронической ановуляцией, подвергшихся процедуре ИКСИ, наблюдается значительно более высокая активация фолликулярных макрофагов/нейтрофилов, сопровождающаяся повышенной концентрацией С-реактивного белка в крови и фолликулярной жидкости, по сравнению с женщинами с нормальной овуляцией [17]. Высокий уровень С-реактивного белка в крови ассоциирован со временем развития СГЯ. Выявлено, что данный параметр был значительно выше при раннем (медиана 21; межквартильный размах 8–33 мг/л), чем при позднем (медиана 6; межквартильный размах 3–9 мг/л, p=0,001) СГЯ [18].

Следует отметить, что уровень С-реактивного белка также может рассматриваться в качестве прогностического маркера исхода ЭКО. В клиническом исследовании Herzberger E.H. et al. (2016) отмечено, что у пациентов с количеством С-реактивного белка ⩾0,5 мг/дл в день забора яйцеклетки были эмбрионы низкого качества [19].

NO также относится к синтезируемым эндотелием противовоспалительным факторам и, продуцируемый eNOS в небольших концентрациях, ингибирует экспрессию молекул адгезии, синтез цитокинов и хемокинов, а также адгезию и миграцию лейкоцитов. При этом активация iNOS и избыточное образование NO, наоборот, оказывают провоспалительный эффект.

Воспалительный процесс, характерный для СПКЯ, сопровождается уменьшением количества NO. В клиническом исследовании с участием 62 женщин с ожирением и бесплодием, вызванным СПКЯ, выявлено повышение уровня матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в венозной крови. При этом количество ММП-9 положительно коррелировало с продолжительностью бесплодия (r=0,253; p=0,047) и отрицательно – с уровнями NO (r=-0,259; p=0,042) [20].

Пролиферативные факторы эндотелия и созревание ооцитов

Известно, что способность к формированию и количество новых сосудов в фолликулах напрямую влияют на созревание ооцитов и последующую успешность имплантации эмбриона. Во время фолликулогенеза расширение сосудистой системы яичников обусловлено повышенной потребностью в питательных веществах и кислороде. У женщин, вовлеченных в процедуру ЭКО и имеющих низкую степень перифолликулярной васкуляризации, частота наступления беременности заметно снижается по сравнению с пациентками с адекватной васкуляризацией, проходящими лечение бесплодия методами ВРТ (13,7% против 34%) [21].

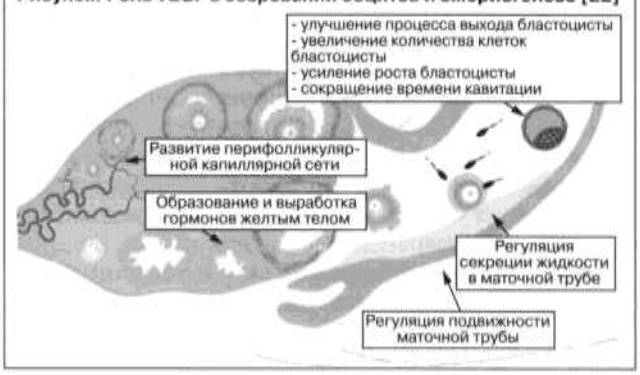
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) секретируется в эндотелиоцитах гранулезными, тека-клетками и играет значительную роль в созревании ооцитов и эмбриогенезе (рисунок) [22].

Высокий уровень VEGF в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с большой частотой наступления оплодотворения и качеством эмбрионов [22]. В *in vitro* исследовании Trau H.A. et al. (2016) показано, что после введения хорионического гонадотропина в рамках лечения бесплодия методами ВРТ в гранулезных клетках овуляторных фолликулов через 18–34 ч наблюдается появление эндотелиоцитов. VEGF-A усиливал пролиферацию эндотелиальных клеток микрососудов яичников, миграцию и образование структур, напоминающих капиллярные отростки. При этом передача сигнала через рецепторы VEGFR1 способствует перемещению эндотелиоцитов, пролиферации и образованию нескольких длинных отростков, в то время как стимуляция VEGFR2 ассоциирована с миграцией эндотелиальных клеток и образованием множества коротких отростков [23].

Несмотря на то что высокий уровень VEGF указывает на улучшение васкуляризации и положительно влияет на развитие фолликулов, в случае аномального ангиогенеза он отрицательно коррелирует с исходами беременности при проведении ЭКО. Например, в исследовании случай-контроль с участием 134 женщин было показано, что у пациенток с рецидивирующей неудачей имплантации уровень VEGF-A в крови был значительно выше по сравнению со здоровой контрольной группой (362,9 против 171,6 пг/мл, p<0,0001) [24]. Хотя у пациенток с данной патологией экспрессия VEGF-A, VEGF-C и плацентарного фактора роста (placental growth factor, PLGF) в эндометрии (железистый эпителий, люминальный эпителий и строма) была снижена относительно показателей фертильных женщин [25].

Довольно частой причиной бесплодия является эндометриоз. В исследовании Zhang L. et al. (2016) было показано, что у женщин с этим заболеванием отмечается повышенная экспрессия VEGF, рецептора эстрогена α и β-катенина в очагах эндометриоза по сравнению с нормальным эндометрием. Авторы полагают, что 17β-эстрадиол способствует увеличению образования β-катенина и активации сигнального пути Wnt/β-катенин, что усиливает

Рисунок. Роль VEGF в созревании ооцитов и эмбриогенезе [22]



транскрипцию гена *VEGF*. Все это приводит к стимуляции ангиогенеза и патологическим изменениям эндометрия [26]. Обнаружено, что нарушение регуляции экспрессии рецепторов VEGF (снижение уровня VEGFR-1 и повышение VEGFR-2) ассоциировано с развитием заболевания [27].

Для женщин с СПКЯ характерны повышенная васкуляризация яичников и чрезмерно активный ангиогенез как следствие увеличения уровня VEGF. Кроме того, четко показана взаимосвязь между различными вариантами VEGF и возможностью развития синдрома [28]. В метаанализе Huang L., Wang L. (2020), включающем результаты 29 исследований случай-контроль по 11 различным полиморфизмам, было выявлено, что наличие пяти вариантов VEGF в крови – rs699947, rs833061, rs1570360, rs3025020, rs3025039 – ассоциировано с высоким риском формирования СПКЯ [29].

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой группу полипептидов от 17 до 34 кДа, которые синтезируются в фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных, гладкомышечных, тучных клетках и активно участвуют в процессах ангиогенеза и эмбриональном развитии, контролируя клеточную пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз. Было показано, что в репродуктивной системе млекопитающих FGF-10 экспрессируется в преантральных фолликулах. В тканях плода белок был обнаружен в 50% образцов ооцитов и в 30% образцов гранулезных клеток. В ткани яичников девочек и женщин FGF-10 (мРНК и белковый продукт) присутствовал в ооцитах и гранулезных клетках всех проб [30]. В недавнем *in vitro* исследовании Kanke T. et al. (2022) было показано, что белки семейства FGF, которые продуцируются в фолликулах, участвуют в регуляции развития и функционирования кумулюсных клеток. После обработки кумулюс-ооцитарных комплексов соединением NVP-BGJ398 (ингибитор FGF) значительно повышалась экспрессия генов *Ptgs2* и *Ptx3*, которые отвечают за экспансию кумулюсных клеток [31].

Выявлено, что одной из причин повторной неудачи имплантации при проведении ЭКО является недостаточная, по сравнению с фертильными женщинами, экспрессия FGF-1 в эндометриальных железистых эпителиальных и стромальных клетках, а также эндотелиоцитах, полученных в лютеиновую фазу [32]. Гетерозиготная нонсенс-мутация Arg622X в гене рецептора FGFR1 вызывает гипогонадотропный гипогонадизм [33]. Уровень основного фактора роста фибробластов bFGF в сыворотке крови у пациенток, перенесших контролируемую гиперстимуляцию яичников, разнится в зависимости от причин бесплодия: у женщин с СПКЯ исследуемый показатель составил 4,8±2,3 пг/мл, у пациенток с эндометриозом – 5,9±3,0 пг/мл, у женщин с мужским фактором бесплодия – 7,4±4,5 пг/мл [34].

Избыток FGF приводит к увеличению массы яичников вследствие образования новых кровеносных сосудов в строме и теке, что является ключевым признаком СПКЯ. Выявлено, что в сыворотке крови у женщин с СПКЯ количество FGF значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе как в день введения хорионического гонадотропина, так и в день забора ооцитов. Уровень FGF прямо коррелировал с количеством ранее введенного фолликулостимулирующего гормона, а концентрация этого фактора в фолликулярной жидкости имела обратную зависимость с процентом собранных зрелых ооцитов [35].

Обнаружено, что количество мРНК и белка FGF-2 повышено в эктопическом эндометрии. Активация FGF-2 нарушает сигнальный путь SPRYs/DUSP6/ERK в железистых эпителиальных клетках эндометрия, что способствует развитию эндометриоза [36]. На мышиной модели эндометриоза *in vivo* было показано, что ингибитор FGFR1 – соединение AZD4547 (25 мг/кг), которое вводили, начиная со дня индукции эндометриоза или через 2 недели (когда поражения уже были установлены) в течение 20 дней, уменьшало размер эндометриоидного поражения, не нарушая эстральный цикл [37].

В исследовании Filant J. et al. (2014) показано, что у самок мышей с делецией FGFR2 ухудшается фертильность – количество пометов и детенышей у животных этой группы было статистически значимо меньше по сравнению с контрольными самками. Авторы считают, что причиной наблюдаемой аномалии является ухудшение проницаемости сосудов и ангиогенеза, которые имеют решающее значение для успешной имплантации, децидуализации и плацентации: на 5,5 гестационный день у мышей с генотипом Fgfr2d/d места имплантации аккумулировали заметно меньше красителя по сравнению с животными без делеции [38].

Трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor-β, TGF-β) играет важную роль в передаче сигналов от клетки к клетке и контролирует индукцию пролиферации, апоптоз, миграцию, адгезию, продукцию белков внеклеточного матрикса, организацию цитоскелета. Млекопитающие экспрессируют три из пяти изоформ TGF-β: TGF-β1, TGF-β2 и TGF-β3. Изменение регуляции передачи сигналов TGF-β вызывает нарушения процессов васкулогенеза, ангиогенеза, лимфангиогенеза. В репродуктивной системе человека передача сигналов посредством TGF-β ассоциирована с фолликулогенезом, овуляцией, формированием ооцитов и децидуализацией, имплантацией, беременностью и развитием матки [39].

Была оценена взаимосвязь между TGF-β1 и его рецептором, растворимым эндоглином (sENG), в сыворотке женщин с СПКЯ во время контролируемой стимуляции яичников. Обнаружено, что исходный уровень, а также концентрация TGF-β1 в дни введения хорионического гонадотропина и забора ооцитов были больше по сравнению с контрольной группой женщин без патологии. Следует отметить, что одновременно в сыворотке было понижено количество sENG [40]. В недавнем исследовании Alvandian F. et al. (2022) выявлено, что при СПКЯ изменяется синтез членов суперсемейства TGF-β, которое включает в себя костный морфогенетический белок 15 (bone morphogenetic protein 15, BMP15), антимюллеров гормон, фактор дифференцировки роста 9 (growth differentiation factor-9, GDF9) и соответству-

ющие им рецепторы BMPR1A (bone morphogenetic protein receptor type 1A), BMPR1B и BMPR2. Профиль экспрессии мРНК этих факторов в гранулезных и кумулюсных клетках у пациенток после стимуляции яичников при проведении ЭКО/ИКСИ показал, что количество антимюллерова гормона и BMPR1A было значительно повышено относительно контрольной группы. Напротив, экспрессия GDF9, BMP15, BMPR1B и BMPR2 была снижена [41].

В исследовании Fang L. et al. (2020) была продемонстрирована взаимосвязь между экспрессией TGF-β1 и VEGF. В фолликулярной жидкости женщин с СГЯ уровни этих белков положительно коррелировали и были повышены относительно контрольной группы. Кроме того, TGF-β1 стимулирует экспрессию и секрецию VEGF в иммортализованных и первичных лютеинизированных клетках гранулезы фолликулов человека. Авторами было показано, что TGF-β1-индуцированная экспрессия и секреция VEGF обусловлены активацией транскрипционных факторов SMAD2/3, ERK1/2, а также сигнального пути p38 митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [42].

Увеличение активности TGF-β1 ассоциировано со снижением функционирования иммунных клеток в брюшине, с увеличением выживаемости, прикрепления, инвазии и пролиферации эктопических клеток эндометрия. Уровень этого белка существенно повышен в перитонеальной жидкости, сыворотке, эктопированном эндометрии и брюшине у пациентов с эндометриозом по сравнению с женщинами без патологии, а у мышей с отсутствием TGF-β1 наблюдается снижение роста очагов эндометриоза по сравнению с животными дикого типа [43].

Заключение

Таким образом, процессы фолликулогенеза, созревания ооцитов и овуляции контролируются рядом про- и противовоспалительных цитокинов, а также пролиферативными факторами, синтезируемыми эндотелиальными клетками. Нарушение гомеостаза вследствие эндотелиальной дисфункции и изменения количества и/или активности этих биологически активных веществ ассоциировано с патологиями репродуктивной системы: СПКЯ, СГЯ, эндометриозом, рецидивирующими неудачами имплантации. Следует отметить, что индуцированная стимуляция овуляции при лечении бесплодия методами ВРТ также может способствовать нарушению функционирования эндотелия из-за высокой гормональной нагрузки. Это может быть сопряжено с низкой эффективностью терапии.

Поэтому определение роли пролиферативных, про- и противовоспалительных эндотелиальных факторов актуально для практикующих врачей с целью повышения успешности и персонификации лечения женского бесплодия методами ВРТ.

Литература/References

1. *Савина А.А., Землянова Е.В., Фейгинова С.И.* Потери потенциальных рождений в г. Москве за счет женского и мужского бесплодия. Здоровье мегаполиса. 2022; 3(3): 39-45. [Savina A.A., Zemlyanova E.V., Feiginova S.I. Potential births loss due to ity male and female infertility in Moscow. City Healthcare. 2022; 3(3): 39-45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i3;39-45.
2. *Коваленко Я.А., Чуприненко Л.М.* Структурно-функциональная характеристика эндометрия у пациенток при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Сеченовский вестник. 2019; 10(1): 29-34. [Kovalenko Ya.A., Chuprinenko L.M. Structural and tructural and functional features of endometrium in patients undergoing in – vitro fertilization. Sechenov Medical Journal. 2019; 10(1): 29-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/fea10.26442/22187332.2019.1.29-34.
3. *Волкова Л.В., Алиутдина О.С.* Клинико-диагностическое значение сосудистоэндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 126-9. [Volkova L.V., Alyautdina O.S. The clinical and diagnostic value of vascular endo-thelial growth factor on IVF attemps. Obstetrics and Gynecology. 2011; (4): 126-9. (in Russian)].
4. *Paulino L.R.F.M., Cunha E.V., Silva A.W.B., Souza G.B., Lopes E.P.F., Donato M.A.M.* et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 on in vitro development of bovine secondary follicles. Reprod. Domest. Anim. 2018; 53(4): 997-1005. https://dx.doi.org/10.1111/rda.13199.
5. *Silva A.W.B., Ribeiro R.P., Menezes V.G., Barberino R.S., Passos J.R.S., Dau A.M.P.* et al. Expression of TNF-α system members in bovine ovarian follicles and the effects of TNF-α or dexamethasone on preantral follicle survival, development and ultrastructure in vitro. Anim. Reprod. Sci. 2017; 182: 56-68. https://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.04.010.
6. *Chaubey G.K., Kumar S., Kumar M., Sarwalia P., Kumaresan A., De S.* et al. Induced cumulus expansion of poor quality buffalo cumulus oocyte complexes by Interleukin-1beta improves their developmental ability. J. Cell. Biochem. 2018; 119(7): 5750-60. https://dx.doi.org/10.1002/jcb.26688.
7. *Martoriati A., Lalmanach A.-C., Goudet G., Gérard N.* Expression of interleukin-1 (IL-1) system genes in equine cumulus-oocyte complexes and influence of IL-1β during in vitro maturation. Biol. Reprod. 2002; 67(2): 630-6. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod67.2.630.
8. *Birt J.A., Nahli H., Stilley J.A., Windham E.A., Frazier S.R., Sharpe-Timms K.L.* Elevated peritoneal fluid TNF-α incites ovarian early growth response factor 1 expression and downstream protease mediators: a correlation with ovulatory dysfunction in endometriosis. Reprod. Sci. 2013; 20(5): 514-23. https://dx.doi.org/10.1177/1933719113477479.
9. *Yuan S., Wen J., Cheng J., Shen W., Zhou S., Yan W.* et al. Age-associated up-regulation of EGR1 promotes granulosa cell apoptosis during follicle atresia in mice through the NF-κB pathway. Cell Cycle. 2016; 15(21): 2895-905. https://dx.doi.org/10.1080/15384101.2016.1208873.
10. *Fonseca B.M., Pinto B., Costa L., Felgueira E., Rebelo I.* Increased expression of NLRP3 inflammasome components in granulosa cells and follicular fluid interleukin(IL)-1beta and IL-18 levels in fresh IVF/ICSI cycles in women with endometriosis. J. Assist. Reprod. Genet. 2023; 40(1): 191-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-022-02662-2.
11. *Lin X., Tong X., Zhang Y., Gu W., Huang Q., Zhang Y.* et al. Decreased expression of EZH2 in granulosa cells contributes to endometriosis-associated infertility by targeting IL-1R2. Endocrinology. 2022; 164(2): bqac210. https://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqac210.
12. *Zhai Y., Pang Y.* Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. J. Reprod. Immunol. 2022; 151: 103628. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2022.103628.
13. *Motamedzadeh L., Mohammadi M.M., Hadinedoushan H., Farashahi Yazd E., Fesahat F.* Association of IL-17 and IL-23 follicular fluid concentrations and gene expression profile in cumulus cells from infertile women at risk for ovarian hyperstimulation syndrome. Hum. Fertil. (Camb). 2020; 23(4): 289-95. https://dx.doi.org/10.1080/14647273.2019.1566648.
14. *Shi S.L., Peng Z.F., Yao G.D., Jin H.X., Song W.Y., Yang H.Y.* et al. Expression of CD11c+ HLA-DR+ dendritic cells and related cytokines in the follicular fluid might be related to pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8(11): 15133-7.

15. *Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Qhermyaninova O.V.* Immunological and hemostasiological disorders in women with ovarian hyperstimulation syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(Suppl. 1): 39-42. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2014.945787.
16. *Alhilali M.J., Parham A., Attaranzadeh A., Amirian M., Azizzadeh M.* Prognostic role of follicular fluid tumor necrosis factor alpha in the risk of early ovarian hyperstimulation syndrome. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20(1): 691. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03379-9.
17. *Lamaita R.M., Pontes A., Belo A.V., Caetano J.P.J., Andrade S.P., Cândido E.B.* et al. Inflammatory response patterns in ICSI patients. Reprod. Sci. 2012; 19(7): 704-11. https://dx.doi.org/10.1177/1933719111428518.
18. *Korhonen K.V., Savolainen-Peltonen H.M., Mikkola T.S., Tiitinen A.E., Unkila-Kallio L.S.* C-reactive protein response is higher in early than in late ovarian hyperstimulation syndrome. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 207: 162-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.051.
19. *Herzberger E.H., Miller N., Ghetler Y., Yaniv R.T., Keren K.A., Shulman A.* et al. High C-reactive protein levels in women undergoing IVF are associated with low quality embryos. Fertil. Steril. 2016; 106: e262. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.756.
20. *Sylus A.M., Nandeesha H., Chitra T.* Matrix metalloproteinase-9 increases and Interleukin-10 reduces with increase in body mass index in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. Int. J. Reprod. Biomed. 2020; 18(8): 605-10. https://dx.doi.org/10.18502/ijrm.v13i8.7502.
21. *Borini A., Maccolini A., Tallarini A., Bonu M.A., Sciajno R., Flamigni C.* Perifollicular vascularity and its relationship with oocyte maturity and IVF outcome. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001; 943: 64-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03791.x.
22. *Guo X., Yi H., Li T.C., Wang Y., Wang H., Chen X.* Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications. Biomolecules. 2021; 11(2): 253. https://dx.doi.org/10.3390/biom11020253.
23. *Trau H.A., Brännström M., Curry T.E. Jr, Duffy D.M.* Prostaglandin E2 and vascular endothelial growth factor A mediate angiogenesis of human ovarian follicular endothelial cells. Hum. Reprod. 2016; 31(2): 436-44. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev320.
24. *Bansal R., Ford B., Bhaskaran S., Thum M., Bansal A.* Elevated levels of serum vascular endothelial growth factor-A are not related to NK cell parameters in recurrent IVF failure. J. Reprod. Infertil. 2017; 18: 280-7.
25. *Chen X., Man G.C.W., Liu Y., Wu F., Huang J., Li T. C.* et al. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78(2). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12693.
26. *Zhang L., Xiong W., Xiong Y., Liu H., Liu Y.* 17 β-Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/β-catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis. Mol. Hum. Reprod. 2016; 22: 526-35. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaw025.
27. *Lupicka M., Zadroga A., Szczepańska A., Korzekwa A.J.* Effect of ovarian steroids on vascular endothelial growth factor a expression in bovine uterine endothelial cells during adenomyosis. BMC Vet. Res. 2019; 15: 473. https://dx.doi.org/10.1186/s12917-019-2222-0.
28. *Almawi W.Y., Gammoh E., Malalla Z.H., Al-Madhi S.A.* Analysis of VEGFA variants and changes in VEGF levels underscores the contribution of VEGF to polycystic ovary syndrome. PLoS One. 2016; 11(11): e0165636. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165636.
29. *Huang L., Wang L.* Association between VEGF gene polymorphisms (11 sites) and polycystic ovary syndrome risk. Biosci. Rep. 2020; 40(3): BSR20191691. https://dx.doi.org/10.1042/BSR20191691.
30. *Oron G., Fisch B., Zhang X.Y., Gabbay-Benziv R., Kessler-Icekson G., Krissi H.* et al. Fibroblast growth factor 10 in human ovaries. Reprod. Biomed. Online. 2012; 25(4): 396-401. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.07.002.
31. *Kanke T., Fujii W., Naito K., Sugiura K.* Effect of fibroblast growth factor signaling on cumulus expansion in mice in vitro. Mol. Reprod. Dev. 2022; 89(7): 281-9. https://dx.doi.org/10.1002/mrd.23616.
32. *Sak M.E., Gul T., Evsen M.S., Soydinc H.E., Sak S., Ozler A.* et al. Fibroblast growth factor-1 expression in the endometrium of patients with repeated implantation failure after in vitro fertilization. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17(3): 398-402.
33. *Xu N., Qin Y., Reindollar R.H., Tho S.P., McDonough P.G., Layman L.C.* A mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene causes fully penetrant normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92(3): 1155-8. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1183.
34. *Hammadeh M.E., Fischer-Hammadeh C., Hoffmeister H., Huebner U., Georg T., Rosenbaum P.* et al. Fibroblast growth factor (FGF), intracellular adhesion molecule (sICAM-1) level in serum and follicular fluid of infertile women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis and tubal damage, and their effect on ICSI outcome. Am. J. Reprod. Immunol. 2003; 50(2): 124-30. https://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0897.2003.00056.x.
35. *Artini P.G., Monti M., Matteucci C., Valentino V., Cristello F., Genazzani A.R.* Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. Gynecol. Endocrinol. 2006; 22(8): 465-70. https://dx.doi.org/10.1080/09513590600906607.
36. *Yu X., Wang Y., Tan X., Li M.* Upregulation of fibroblast growth factor 2 contributes to endometriosis through SPRYs/DUSP6/ERK signaling pathway. Acta Histochem. 2021; 123(5): 151749. https://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151749.
37. *Santorelli S., Fischer D.P., Harte M.K., Laru J., Marshall K.M.* In vivo effects of AZD4547, a novel fibroblast growth factor receptor inhibitor, in a mouse model of endometriosis. Pharmacol. Res. Perspect. 2021; 9(2): e00759. https://dx.doi.org/10.1002/prp2.759.
38. *Filant J., DeMayo F.J., Pru J.K., Lydon J.P., Spencer T.E.* Fibroblast growth factor receptor two (FGFR2) regulates uterine epithelial integrity and fertility in mice. Biol. Reprod. 2014; 90(1): 7. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.113.114496.
39. *Li Q.* Transforming growth factor β signaling in uterine development and function. J. Anim. Sci. Biotechnol. 2014; 5(1): 52. https://dx.doi.org/10.1186/2049-1891-5-52.
40. *Tal R., Seifer D.B., Shohat-Tal A., Grazi R.V., Malter H.E.* Transforming growth factor-β1 and its receptor soluble endoglin are altered in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian stimulation. Fertil. Steril. 2013; 100(2): 538-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.022.
41. *Alvandian F., Hosseini E., Hashemian Z., Khosravifar M., Movaghar B., Shahhosein M.* et al. TGFB gene members and their regulatory factors in granulosa compared to cumulus cells in PCOS: a case-control study. Cell J. 2022; 24(7): 410-6. https://dx.doi.org/10.22074/cellj.2022.8051.
42. *Fang L., Li Y., Wang S., Li Y., Chang H.M., Yi Y.* et al. TGF-β1 induces VEGF expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Exp. Mol. Med. 2020; 52(3): 450-60. https://dx.doi.org/10.1038/s12276-020-0396-y.
43. *Young V.J., Ahmad S.F., Duncan W.C., Horne A.W.* The role of TGF-β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. Hum. Reprod. Update. 2017; 23(5): 548-59. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx016.

Поступила 24.05.2023
Принята в печать 15.06.2023
Received 24.05.2023
Accepted 15.06.2023

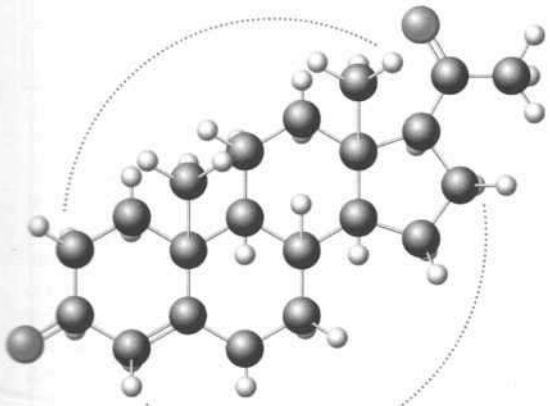
Сведения об авторах:
Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации ИНМФО, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(905)3945451, vnperfilova@mail.ru, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-2457-8486

Музыко Елена Андреевна, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(927)5302241, muzyko.elena@mail.ru, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, https://orcid.org/0000-0003-0535-9787
Кустова Маргарита Валерьевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(904)4007615, kustova13@mail.com, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-6287-4120
Тихаева Ксения Юрьевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, специалист по репродукции человека ООО «Геном-Волга», +7(905)3328466, tikhaeva34@gmail.com, 400078, Россия, Волгоград, проспект Ленина, д. 102А, https://orcid.org/0000-0002-1956-6448
Автор, ответственный за переписку: Елена Андреевна Музыко, muzyko.elena@mail.ru

Authors' information:
Valentina N. Perfilova, Dr. Sci. (Bio), Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacy of ICMPE, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(905)3945451, vnperfilova@mail.ru, 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Borcov sqr., 1, https://orcid.org/0000-0002-2457-8486
Elena A. Muzyko, PhD, Assistant Professor at the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(927)5302241, muzyko.elena@mail.ru, 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Borcov sqr., 1, https://orcid.org/0000-0003-0535-9787
Margarita V. Kustova, Assistant at the Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(904)4007615, kustova13@mail.com, 400131, Russia, Volgograd, Pavshih Borcov sq., 1, https://orcid.org/0000-0002-6287-4120
Ksenia Yu. Tikhaeva, PhD, obstetrician-gynecologist, specialist in human reproduction of "Genom-Volga", +7(905)3328466, tikhaeva34@gmail.com, 400078, Russia, Volgograd, Lenina Ave., 102A, https://orcid.org/0000-0002-1956-6448
Corresponding author: Elena A. Muzyko, muzyko.elena@mail.ru

УТРОЖЕСТАН®

микронизированный
прогестерон





- **Прогестерон,** идентичный естественному гормону желтого тела[1]
- Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков беременности[2]

2 пути введения:[1]
- перорально
- вагинально



реклама

1. *Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан*
2. *До 34-х недель беременности, в соответствии с показаниями в Инструкции по медицинскому применению препарата Утрожестан*

ООО **«Безен Хелскеа РУС»**.
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

BESINS HEALTHCARE
Innovating for Well-being

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

©Коллектив авторов, 2023

М.М. ЧЕРЁМИН, Т.Ю. СМОЛЬНОВА, В.Д. ЧУПРЫНИН, В.В. ЧУРСИН, М.В. МЕЛЬНИКОВ

МЕСТО ВЛАГАЛИЩНОЙ САКРОСПИНАЛЬНОЙ ФИКСАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

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

Влагалищная сакроспинальная фиксация (VSSLF) занимает определенное место среди хирургических методов коррекции пролапса гениталий (ПГ). Частота ее использования в ряде стран может достигать 64%. Такую распространенность операция получила вследствие более короткого времени ее выполнения, сокращения времени госпитализации (2,2±1,6 дня), быстрого восстановления в послеоперационном периоде, а также из-за своей экономичности. Операция является методом выбора у пациенток старшей возрастной группы (55–70 лет), имеющих высокий индекс коморбидности, рецидивный пролапс, а также в случаях противопоказаний к абдоминальным методам. Из осложнений наиболее часто встречаются кровотечения (0,5–2,5%), ранения смежных органов (5–6,1%), раневая инфекция, а также экструзия сетчатого импланта и диспареуния. Частота указанных осложнений существенно ниже, чем при других операциях коррекции ПГ, или не отличается. Стрессовое недержание мочи de novo встречалось в 22% случаев. Частота рецидивов колеблется от 1,6 до 7,9% и зависит от формы ПГ и т.д.

***Заключение:** Применение VSSLF так же эффективно, как и абдоминальной сакрокольпопексии при коррекции апикального пролапса в долгосрочной перспективе, а поэтому имеет свое место в хирургии ПГ.*

***Ключевые слова:** пролапс гениталий, лапароскопическая сакрокольпопексия, влагалищная сакроспинальная фиксация, сетчатый имплант, рецидив пролапса гениталий, осложнения.*

Вклад авторов: Черёмин М.М. – сбор литературных источников, анализ литературных данных, написание статьи; Смольнова Т.Ю. – формирование обзора, анализ иностранной литературы, редактирование; Чупрынин В.Д. – анализ иностранной литературы; редактирование; Чурсин В.В. – анализ отечественной литературы, редактирование; Мельников М.В. – редактирование обзорной статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Черёмин М.М., Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д., Чурсин В.В., Мельников М.В. Место влагалищной сакроспинальной фиксации в хирургическом лечении пролапса гениталий. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 14-21
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.148

©A group of authors, 2023

M.M. CHEREMIN, T.YU. SMOLNOVA, V.D. CHUPRYNIN, V.V. CHURSIN, M.V. MELNIKOV

THE PLACE OF VAGINAL SACROSPINAL FIXATION IN THE SURGICAL TREATMENT OF GENITAL PROLAPSE

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

Vaginal sacrospinal fixation (VSSF) occupies a certain place among the surgical methods to correct genital prolapse (PG). The frequency of this operation in a number of countries may run to 64%. This frequency of surgery was due to a shorter time of its performance, a reduction in hospitalization length (2.2±1.6 days), to a rapid postoperative recovery, as well as to its economic feasibility. The surgery is the method of choice in patients of an older age (55–70 years) group with a high comorbidity index, recurrent prolapse, as well as in cases of contraindications to abdominal methods. The most complications of the surgery are bleedings (0.5–2.5%), wounds of the adjacent organs (5–6.1%), wound infection, as well as mesh implant extrusion and dyspareunia. The frequency of the above complications is substantially lower than during other GP correction operations or does not differ. De novo stress urinary incontinence was found in 22% of cases. The frequency of recurrences ranges from 1.6 to 7.9% and depends on the form of GP, etc.

***Conclusion:** VSSF is as effective as abdominal sacrocolpopexy in correcting apical prolapse in the long term, and therefore it has its place in PG surgery.*

Keywords: *genital prolapse, laparoscopic sacrocolpopexy, vaginal sacrospinal fixation, mesh implant, recurrent genital prolapse, complications.*

Authors' contributions: Cheremin M.M. – collection of literature sources, analysis of literature data, writing the article; Smolnova T.Yu. – formation of the review, analysis of foreign literature, editing; Chuprynin V.D. – analysis of foreign literature, editing; Chursin V.V. – analysis of Russian literature, editing; Melnikov M.V. – editing of the review article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Cheremin M.M., Smolnova T.Yu., Chuprynin V.D., Chursin V.V., Melnikov M.V. The place of vaginal sacrospinal fixation in the surgical treatment of genital prolapse. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 14-21 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.148

Распространенность пролапса гениталий (ПГ) в женской популяции достигает 41–50%; причем только 10% пациенток самостоятельно обращаются за медицинской помощью [1]. Это свидетельствует о бессимптомности течения заболевания на ранних стадиях. Поводом для обращения к врачу является выпадение гениталий в сочетании с нарушением функции тазовых органов на поздних стадиях.

Чаще всего ПГ встречается у женщин в возрасте 50–79 лет: в 34% ПГ проявляется формированием цистоцеле, в 19% – ректоцеле, а в 14% – маточного пролапса [2]. В последнее время отмечено увеличение доли ПГ в молодой группе пациенток [3].

Данные по этническим предпосылкам различны. Ряд авторов сообщают о преобладании более чем в 2–3 раза частоты ПГ у белых женщин по сравнению с латиноамериканками, негроидной расой, а также американками азиатского происхождения [4]. Другие авторы считают, что высокая частота ПГ в странах Африки, достигающая 46–54%, обусловлена не столько расовыми аспектами, сколько низким уровнем дохода [5–7].

Так, по данным Islam R.M. et al. (2019), в странах с низким и ниже среднего уровнем доходов частота дисфункций тазового дна достигает 25% [8].

Немаловажным аспектом в генезе ПГ, помимо этнического, является количество родов и способы родоразрешения в анамнезе, а также особенности конституции (индекс массы тела, соединительнотканные нарушения и т.д.).

Особую группу составляют пациентки с ПГ после удаления матки, частота которого достигает 7,9–15% [4, 9–11]. В основе постгистерэктомического пролапса лежит нарушение парацервикального фиброзного кольца вследствие отсечения крестцово-маточных и кардинальных связок [4, 9–11]. Все перечисленное приводит к увеличению количества операций, что сочетается с высоким процентом рецидивов – побуждает к поиску новых и надежных способов хирургического лечения.

В настоящий момент сакроспинальная кольпопексия является одним из популярных и изученных методов коррекции ПГ. Концепция этого метода укладывается в тенденцию к увеличению органосохраняющих операций. Однако данный метод, как, впрочем, и любой другой метод хирургического лечения ПГ, имеет ограничения, противопоказания и специфические отрицательные стороны: укорочение длины влагалища, диспареуния, высокий риск развития цистоцеле и т.д.

История и эволюция метода

Долгое время влагалищная гистерэктомия являлась одним из основных методов лечения ПГ. Из альтернативных методов хирургического лечения апикальных форм ПГ в разные годы предлагались: манчестерская операция, вентрофиксация матки, операция Лейфор–Нейгебауэра и многие другие. Операции с использованием сетчатого импланта появились в 50–60 гг. XX в.

Влагалищная сакроспинальная фиксация (Vaginal Sacrospinal Ligament Fixation, VSSLF) была предложена Richter K. в 1968 г. [12]. В 1971 г. Randall C. и Nichols D. начали применять ее в сочетании с вагинальной гистерэктомией; а позже данная операция стала использоваться как самостоятельный метод лечения ПГ [13–15]. В дальнейшем развитие метода шло в разных направлениях.

В 1997 г. Petros P. предложил задний интравагинальный слинг PIVS (Posterior Intra-Vaginal Sling), фиксирующий купол влагалища (шейки матки) к сакроспинальным связкам [16].

В 2000 г. SSLF была проведена лапароскопическим доступом путем выделения Ретциева и параректального пространства, сакроспинальной связки и подшивания к ней купола влагалища с последующей перитонизацией [17].

В 2001 г. Giberti C. предложил использовать анкерную систему фиксации для трансвагинальной сакроспинальной кольпопексии при мануальном контроле [18]. Следом, в 2002 г., Hefni M. et al. предложили сакроспинальную цервикокольпопексию с сохранением матки для коррекции апикального пролапса у пожилых пациенток, позволяющую избежать постгистерэктомических осложнений [19, 20].

Современный этап развития хирургии тазового дна начался в 2005 г.: на конгрессе Международного общества по удержанию мочи ICS (International Continence Society) в Монреале французская группа TVM представила эндопротез Prolift в трех вариантах: anterior, posterior, total [21].

Позже, в 2006 г. было внедрено применение зажима для лигатуры Veronikis с целью фиксации связки нитью под визуальным контролем [22]. Помимо Veronikis, появились иные устройства для проведения лигатуры через связку, такие как игла Дешана (Deschamps' ligature needle) и крючок Мия (Miya hook ligature carrier) и т.д., которые при исследовании были также эффективны [23]. В настоящий момент также

известны аналогичные приспособления под названиями: i-Stitch, Capio SLIM, Digitex и FiXT [24–26].

В настоящее время получили широкое применение современные системы для коррекции ПГ: OPUR, Pinnacle, Splentis, Uphold, Elevate, Пелвикс и его модификации и т.д. Выбор метода лечения определяется формой и степенью ПГ, политикой клиники, предпочтениями хирурга.

В последнее 10-летие отмечено применение сакроспинальной фиксации купола влагалища с помощью лапароскопических инструментов и трансвагинального однопортового доступа [27].

Эпидемиология метода VSSLF

В 2011 г. в связи с выходом предупреждения FDA (Food and Drug Administration – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) во Франции, Англии, США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Нидерландах, Швеции использование синтетических материалов при влагалищной коррекции ПГ было приостановлено. Если в одних странах позднее FDA ввело запрет на использование синтетических материалов для трансвагинальной хирургии, то в других – лишь ограничения. Например, в ряде стран Европы SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks – Научный Комитет по возникающим и вновь выявленным рискам для здоровья) допустил использование аллопластических материалов при коррекции ПГ в случае рецидивов или при POP-Q III–IV стадии у возрастных пациенток [28].

В результате в Англии отмечено значительное снижение до 1–3% использования сетчатых имплантов при коррекции пролапса передней и задней стенок в пользу пластики собственными тканями [29]. При этом частота VSSLF увеличилась в 2016 г. более чем в 3 раза по сравнению с абдоминальной сакрокольпопексией (Abdominal Sacrocolpopexy, ASCP) [29]. При центральном маточно-влагалищном пролапсе, а также пролапсе сводов влагалища после гистерэктомии операциями выбора в 54% случаев стали SCP и в 41% случаев – VSSLF. Лапароскопический доступ при SCP (LS-SCP – laparoscopic sacrocolpopexy) был предпочтителен более чем в 62% случаев. Тем не менее лидирующей трансвагинальной методикой в Англии остается вагинальная гистерэктомия с кольпорафией (75%) [30].

Аналогичный подход при опущении матки и стенок влагалища используется в Австралии и Новой Зеландии, где методом выбора остается вагинальная гистерэктомия с кольпорафией в 79% случаев, а также крестцово-маточная кольпопексия – 54% случаев [31].

В этих же странах при ПГ после удаления матки методом выбора в 37–65% стала VSSLF в сочетании с передней и задней кольпоррафией [32] с установкой влагалищного импланта – в 33%; абдоминальная сакрокольпопексия используется всего лишь в 11% случаев [31, 32].

В отличие от Англии, где в период с 2007 по 2015 гг. отмечено снижение использования трансвагинального синтетического импланта с 5,6 до 1,5%, в Австралии и Новой Зеландии трансвагинальный имплант использовался в 13% случаев при первичных операциях и в 61% случаев – при рецидиве заболевания [29, 31]. VSSLF гистеропексия использовалась в 41% случаев [32].

В Латинской Америке 75,2% врачей сообщили, что запрет FDA привел к снижению частоты использования сетчатых имплантов, в результате чего лишь 57,1% врачей используют импланты при коррекции ПГ, а 41,9% считают, что запрет оказал негативное влияние на трансвагинальную хирургию ПГ [33].

Другая половина хирургического сообщества Латинской Америки отдают предпочтение влагалищным операциям: сакроспинальной фиксации – в 30%, кольпорафии – в 25%, операциям с пликацией крестцово-маточных связок – в 12% случаев [33].

В Нидерландах при пролапсе свода влагалища в 64% случаев предпочтение отдается VSSLF, за которой следуют лапароскопическая сакрокольпопексия и роботизированная сакрокольпопексия – 13 и 10% соответственно [31, 34].

Таким образом, частота использования влагалищной сакроспинальной фиксации колеблется в достаточно широких границах – от 30 до 67%. Такой подход обусловлен не только контролирующими медицинскими государственными и общественными организациями, но нередко и предпочтением самих хирургов.

Экономический аспект

По прогнозам, к 2050 г. число пациенток, страдающих ПГ в США, возрастет более чем в 2 раза и превысит 37 млн человек на фоне увеличения количества пожилых людей [35]. Подсчитано, что в связи с увеличением продолжительности жизни экономический аспект будет возрастать и затраты на хирургическое лечение ПГ увеличатся на 40% [36].

В исследовании, проведенном Lua L. et al. (2017), показано, что VSSLF была значительно дешевле по сравнению с сакропексиями, выполняемыми лапароскопическим и лапаротомным доступами (LS-SCP – laparoscopic sacrocolpopexy; LT-SCP – laparotomic sacrocolpopexy) [37]. Средняя разница в стоимости составила около 2000–3000 долларов. Время работы, плата за оборудование и персонал – все это влияет на стоимость лечения. Анализ Кокрейна показал, что VSSLF на 20,1 минуты короче, чем абдоминальная сакрокольпопексия, так же, как и средний койко-день – 2,2±1,6 при VSSLF по сравнению с 3,4±2,1 койко-днями при LT-SCP [38, 39]. Кроме того, при VSSLF отмечается более короткое время восстановления, что не только уменьшает расходы, но и быстрее возвращает пациентку к работе [38].

Стоит учитывать и отдаленные траты из-за возможности появления рецидива ПГ, протрузии сетчатого импланта и прочих осложнений, требующих повторного хирургического лечения.

Стоит отдельно упомянуть, что VSSLF даже в сочетании с гистерэктомией (12 346$) экономичнее, чем LT-SCP (12 401$) и LS-SCP (13 420$) без гистерэктомии [37].

Показания/противопоказания

Общепринято, что VSSLF является операцией выбора у пациенток старшей возрастной группы (55–70 лет), имеющих первичный или рецидивный пролапс 2 и более степеней, а также противопоказания к абдоминальным методам лечения (спаечный процесс, ожирение III–IV степени, ограничение к применению общего наркоза, положению Тренделенбурга и т.д.).

В США пациенткам с повышенной коморбидностью также рекомендуют VSSLF для хирургического лечения ПГ [40]. Был разработан индекс коморбидности Charlson, который позволяет оценить отдаленные прогнозы полиморбидных больных, спрогнозировать риск осложнений в послеоперационном периоде, а также длительность пребывания в стационаре и смертность при наличии сопутствующих заболеваний сердца, легких и т.д. [41, 42]. Аналогичные попытки создания индекса коморбидности были сделаны и в России [42].

Несмотря на видимые преимущества, в ряде случаев VSSLF имеет ряд ограничений. Например, молодой возраст пациентки. По данным ряда исследователей, влагалищные суспензии, в том числе VSSLF, могут повлечь за собой укорочение влагалища, его сужение и рубцевание в отдаленном периоде, смещение оси и т.д., что может негативно сказаться на половой жизни у молодых больных [43, 44].

В исследовании Chen Y. и Hua K. (2017) показано, что пациентки, перенесшие абдоминальную сакропексию, имеют преимущества по сравнению с VSSLF по длине влагалища, а также лучшие отдаленные результаты по системе POP-Q [45].

У молодых больных, перенесших VSSLF с использованием сетчатого импланта, также отмечено увеличение риска формирования эрозий стенки влагалища и протрузии сетчатого импланта [40].

Несмотря на минимальную инвазивность, VSSLF имеет ограничения у пациенток, имеющих рубцовые изменения на задней стенке влагалища после предыдущих операций [46].

Также VSSLF противопоказана пациенткам, у которых в силу разных причин не удается достичь седалищной ости (патология опорно-двигательного аппарата, искривление оси таза и т.д.), а также не желающим применения сетчатых имплантов трансвагинальным доступом [47].

Осложнения

VSSLF относится к мини-инвазивным операциям. Однако, как и любой хирургический метод, имеет свои осложнения и рецидивы.

При проведении VSSLF хирург может столкнуться с кровотечением, которое напрямую коррелирует с опытом специалиста [48]. Источником кровотечения, как правило, могут являться нижняя ягодичная артерия, проходящая в подгрушевидном отверстии, а также ее копчиковые ветви и крестцовые вены. Также могут повреждаться половые артерии. Ранение перечисленных сосудов приводит к кровотечению, требующему переливания крови, и может достигать 0,5–2,5% [48].

В ряде проведенных исследований сравнивали частоту периоперационного кровотечения, кровопотерю в группах LT-SCP, LS-SCP и VSSLF. Предсказуемо, наибольшая частота кровотечений и кровопотеря были при LT-SCP, как у наиболее инвазивного метода, однако разницы между VSSLF и LS-SCP не было [41–43, 48, 49].

В исследовании Wang K. et al. группы разделили на VSSLF и VSSLF с сопутствующей влагалищной гистерэктомией (Vaginal Hysterectomy, VH). В случаях VSSLF+VH кровопотеря была значительно выше и достигала 138,77±50,26 мл по сравнению с 73,61±35,05 мл при VSSLF без VH [50, 51].

Помимо кровотечений, встречаются осложнения, связанные с нарушением пассажа кишечного содержимого. Если после абдоминальной сакропексии частота кишечной непроходимости, по данным ряда исследователей, достигала 2,7–6,2%, то в группе после VSSLF – не превышала 0,2–1,3% [43, 52].

Частота ранения смежных органов при LT-SCP колеблется от 5,3 до 6,1%, при мини-инвазивных операциях (LS-SCP) – от 1,1 до 3%, а при VSSLF – от 0,6 до 5% [39, 43, 44, 46, 47].

Частота ранений мочевого пузыря и мочеточников при абдоминальных доступах, по данным различных источников, достигает 10,9%, что не отличается от частоты ранений мочевыводящей системы при VSSLF (13,6%) и при влагалищной пликации крестцово-маточных связок (12,4%) [39, 53, 54].

По данным метаанализа Maher K. (2016), стрессовое недержание мочи после VSSLF встречалось *de novo* в 22% случаев. Но при дополнительном использовании переднего сетчатого импланта увеличение частоты данного осложнения достигает 21–44%. При ASCP стрессовое недержание мочи встречается в 14% случаев [53].

Гиперактивный мочевой пузырь чаще встречался после лапароскопической сакропексии (2,5–11,3%) по сравнению с VSSLF-гистеропексией (4,2%) [45, 55].

Симптомы ГАМП, по данным отечественных авторов, при выполнении VSSLF с использованием импланта проходили или снижались в 65,7% случаев у пациенток, имеющих гиперактивный мочевой пузырь до операции [56].

Также при LS-SCP описаны такие осложнения, как каловая инконтиненция у 10,2% женщин (при VSSLF – 3,4%), что обусловлено более обширной диссекцией ректовагинального пространства при LS-SCP и повреждении ветвей нижнего гипогастрального нервного сплетения [40].

Среди ближайших послеоперационных осложнений необходимо выделить раневую инфекцию. Если при лапаротомных доступах частота раневой инфекции достигает 5,9–6,03%, то при LS-SCP и VSSLF – меньше в 2 раза – 3,17 и 3,3–3,7% соответственно [1, 43].

По данным исследований, в группе LT-SCP осложнения, связанные с использованием сетки, встречались в среднем в 3,3–10,5% случаев, а при LS-SCP – в 2,6–5% [39, 47, 57, 58].

Если при VSSLF-гистеропексии с использованием сетчатого импланта данный показатель составлял 1–10%, то при VSSLF-кольпопексии существенно выше – 4–17,9% [53, 54, 59].

Рост частоты осложнений при VSSLF-кольпопексии объясняется многими факторами: степенью натяжения импланта, возможностью контаминации при прошивании стенки кишки, инвазивностью фиксации сетки и т.д. [60].

Также следует отметить, что, помимо гнойно-воспалительных осложнений, после LT-SCP и LS-SCP могут развиться такие серьезные осложнения, как спондилит и крестцовый остеомиелит. Stabile G. et al. (2021) в своем систематическом обзоре обобщили описанные случаи этого осложнения после LS-SCP. Было отмечено, что риск этих осложнений был выше при фиксации купола влагалища, нежели при гистеропексии [61]. По мнению авторов, именно разрушение сетки при сакропексии может предрасполагать к инфицированию протеза и места его фиксации флорой влагалища [61]. Поэтому протрузия импланта может быть достаточно серьезным предвестником возможных осложнений при LT-SCP и LS-SCP, в отличие от VSSLF, поскольку точкой фиксации является связка, расположенная между двумя костными структурами, в отличие от передней продольной связки, которая лоцируется непосредственно на передней поверхности позвоночника.

В настоящий момент в ряде стран ведущими являются крупнопористые монофиламентные импланты, которые пришли на смену мелкопористым мультифиламентным, что также способствует лучшей адаптации организма к протезу, снижает риск гнойно-септических осложнений [1].

Среди отдаленных последствий использования сетчатых протезов необходимо упомянуть диспареунию.

VSSLF имеет худшие результаты по частоте развития диспареунии, что и ограничивает ее применение у молодых больных. Если при абдоминальных методиках частота диспареунии не превышает 4,7%, то при VSSLF этот показатель в 3 раза выше – 14,36% [43]. Тем более что, по мнению авторов, после VSSLF отмечается укорочение влагалища [43, 44].

Диспареуния *de novo* развивалась чаще после VSSLF, по сравнению с VSSLF+VH, – 10,4 и 2,9%, а также после LS-SCP – 8,1% [40, 50].

Частота послеоперационных болей в ягодичной области и гипогастрии не отличалась между группами VSSLF – 15,6% (с VH в анамнезе), 18,8% (с сопутствующей VH) и группой гистеропексии – 13,3–16,7% [50, 62].

По мнению авторов исследований, болевые ощущения при гистеропексии могут возникать в результате сшивания стромы шейки матки, поскольку механические раздражители в области шейки могут вызывать иррадиирующую боль в подчревной и крестцовой локализациях, а также из-за повреждения нервов, иннервирующих копчик и мышцу, поднимающую задний проход, четвертого крестцового нерва и полового нерва. Другой возможной причиной называют различия в ноцицептивных путях у пациенток, у которых сохранена матка, по сравнению с теми, кто уже перенес гистерэктомию [63].

Причиной диспареунии может быть обширная диссекция паравагинальных тканей в сочетании с чрезмерной пластикой цистоцеле и ректоцеле или перинеолеваторопластикой при VSSLF, приводящих к невропатии и рубцовой деформации влагалища [43, 64].

Говоря о рецидивах ПГ после хирургической коррекции, следует отметить, что большое количество технологий свидетельствует о неудовлетворенности отдаленными результатами лечения, а отсутствие единых подходов к выбору метода операции еще больше усугубляет ситуацию. До 2016 г. врачи сталкивались с отсутствием унификации в критериях оценки рецидивов. Данная проблема в 2016 г. была рассмотрена комитетом по исследованиям и разработкам IUGA (The International Urogynecological Association – Международная урогинекологическая ассоциация), где было принято решение о том, что отправной точкой рецидива будет служить ПГ, достигающий или опускающийся ниже уровня девственной плевы (POP-Q ⩾ стадии 2b) [65].

При выполнении LT-SCP в переднем отделе (цистоцеле) частота рецидива достигает 22,86%, в заднем (ректоцеле) и апикальном – лишь 14,3 и 2,86% [66].

При LS-SCP авторы сообщают о преобладании частоты рецидива в апикальном отделе до 19%, в то время как в переднем и заднем – не выше 14 и 9% соответственно [44, 47, 52]. Такая закономерность может объясняться трудностью при интерпретации результатов лечения вследствие использования сочетанных технологий (сакрокольпопексия с сопутствующей надвлагалищной или тотальной гистерэктомией) [40].

Рецидив при VSSLF в апикальном отделе отмечен у 1,6–7,9%, в переднем отделе – у 6,3–12,6%, в заднем отделе – у 0–14% [40, 50, 52, 67].

В исследовании Zhang W. et al. сообщается о частоте общего рецидива в 5,8% при LS-SCP, в то время как при VSSLF эта частота не превышает 9,5% [43].

О затруднительной интерпретации результатов можно судить и при VSSLF, поскольку данные о гистерэктомиях в анамнезе и сопутствующих гистерэктомиях объединяются в большинстве исследований.

В группе применения VSSLF с сетчатым имплантом рецидив в апикальном отделе встречается в 0–15% случаев, в переднем отделе – в 2,7–26,47% случаев, а в заднем – в 0–6% случаев [44, 47, 66].

После коррекции апикального пролапса наиболее частым местом рецидива при VSSLF является передний отдел [68]. Возможный механизм образования послеоперационного цистоцеле может крыться в смещении оси влагалища кзади при билатеральной VSSLF, за счет чего повышается давле-

ние на переднюю стенку влагалища; но еще больше усугубляется данное состояние при унилатеральной VSSLF, образовывая латеральные дефекты передней фасции с течением времени [64].

Также, по мнению Richter H.E. et al., у пациенток с избыточной массой тела в 1,8 раза и у пациенток с ожирением в 2,9 раза чаще возникал рецидив ПГ, чем у женщин с нормальной массой тела или у женщин с недостаточной массой тела [69]. Шанс увеличивался в 3 раза у женщин с симптомами пролапса больше 5 лет, чем у женщин с симптомами пролапса менее 5 лет. Также автор отмечает, что пациенткам с симптомами пролапса меньше 5 лет в большей степени показана гистеропексия, после которой рецидив менее вероятен, нежели у пациенток с симптомами больше 5 лет.

Отдельно стоит отметить, что к рискам рецидива относится и нарушение режима пациенткой в послеоперационном периоде. Правильный послеоперационный уход необходим всем пациентам, перенесшим VSSLF, который исключает подъем тяжестей. Поскольку успех VSSLF зависит от пары швов, неправильное поднятие чрезмерного веса приводит к тому, что линия шва врезается в место фиксации и, в конечном итоге, приводит к рецидиву. Пациентки должны быть информированы о необходимости избегать чрезмерного поднятия тяжестей до тех пор, пока соединительная ткань не сформируется в области шва [67].

Заключение

Данный обзор литературы представляет доказательства того, что применение VSSLF столь же эффективно, как LS-SCP и LT-SCP при коррекции ПГ в долгосрочной перспективе, а поэтому имеет свое место в хирургии тазового дня. При VSSLF отмечаются более низкая кровопотеря, более низкий риск желудочно-кишечных и мочеполовых осложнений. Однако, как и любой метод хирургического лечения, операция имеет как преимущества, так и нежелательные стороны. Учитывая, что сегодня отсутствует единый подход к выбору метода хирургической коррекции ПГ, тактика лечения у каждой пациентки должна быть индивидуальной и определяться индексом коморбидности, возрастом, формой ПГ, первичным или рецидивным пролапсом и т.д., а также учитывать пожелания больной.

Литература/References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society INTERIM UPDATE: This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse. Pelvic organ prolapse. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2019; 25(6): 397-408. https://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000794.
2. *Gutman R., Maher C.* Uterine-preserving POP surgery. Int. Urogynecol. J. 2013; 24(11): 1803-13. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-013-2171-2.
3. *Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д.* Пролапс гениталий: взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 33-40. [Smolnova T.Yu., Chuprynin V.D. Genital prolapse: a look at the problem. Obstetrics and Gynecology. 2018; (10): 33-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.33-40.
4. *Carlin G.L., Bodner-Adler B., Husslein H., Ritter M., Umek W.* The effectiveness of surgical procedures to prevent post-hysterectomy pelvic organ prolapse: a systematic review of the literature. Int. Urogynecol. J. 2021; 32(4): 775-83. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-020-04572-2.
5. *Mawajdeh S.M., Al-Qutob R., Schmidt A.* Measuring reproductive morbidity: a community-based approach, Jordan. Health Care Women Int. 2003; 24(7): 635-49. https://dx.doi.org/10.1080/07399330390217734.
6. *Talaat M., Watts S., Mekheimar S., Ali F.H., Hamed H.* The social context of reproductive health in an Egyptian hamlet: a pilot study to identify female genital schistosomiasis. Soc. Sri. Med. 2004; 58(3): 515-24. https://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2003.09.018.
7. *Scherf C., Morison L., Fiander A., Ekpo G., Walraven G.* Epidemiology of pelvic organ prolapse in rural Gambia, West Africa. BJ0G. 2002; 109(4): 431-6.
8. *Islam R.M., Oldroyd J., Rana J., Romero L., Karim M.N.* Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in community-dwelling women in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Int. Urogynecol. J. 2019; 30(12): 2001-11. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-019-03992-z.
9. *Краснопольская И.В.* Дисфункция тазового дна у женщин: клиника, диагностика, принципы лечения. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 82-6. [Krasnopolskaya I.V. Pelvic floor dysfunction in women: clinical presentation, diagnosis, and principles of treatment. Obstetrics and Gynecology. 2018; (2): 82-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.82-86.
10. *Шкарупа Д.Д., Безменко А.А., Кубин Н.Д., Шаповалова Е.А., Писарев А.В.* Реконструкция купола влагалища и апикальный слинг в хирургическом лечении посттистерэктомического пролапса тазовых органов. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(1): 46-55. [Shkarupa D.D., Bezmenko A.A., Kubin N.D., Shapovalova E.A., Pisarev A.V. Vaginal vault reconstruction and apical sling in the treatment of post-hysterectomy prolapse. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(1): 46-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD66146-55.
11. *Vergeldt T.F., Weemhoff M., IntHout J., Kluivers K.B.* Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. Int. Urogynecol. J. 2015; 26(11): 1559-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-015-2695-8.
12. *Richter K.* The surgical treatment of the prolapsed vaginal fundus after uterine extirpation. A contribution on Amreich's the sacrotuberal vaginal fixation. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1967; 27: 941-54.
13. *Randall C.L., Nichols D.H.* Surgical treatment of vaginal eversion. Obstet. Gynecol. 1971; 38(3): 327-32.
14. *Nichols D.H.* Sacrospinous fixation for massive eversión of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 142(7): 901-4. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32539-x.
15. *Doğanay M., Aksakal O.* Minimally invasive sacrospinous ligament suspension: perioperative morbidity and review of the literature. Arch. Gynecol. Obstet. 2013; 287(6): 1167-72. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2687-6.
16. *Petros P.E.* New ambulatory surgical methods using an anatomical classification of urinary dysfunction improve stress, urge and abnormal emptying. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 1997; 8(5): 270-7. https://dx.doi.org/10.1007/BF02765483.
17. *Lee C.L., Wang C.J., Yen C.F., Soong Y.K.* Laparoscopic extraperitoneal sacrospinous suspension for vaginal vault prolapse. Chang Gung Med. J. 2000; 23(2): 87-91.
18. *Giberti C.* Transvaginal sacrospinous colpopexy by palpation – a new minimally invasive procedure using an anchoring system. Urology. 2001; 57(4): 666-8; discussion 668-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(00)01088-8.
19. *Hefni M., El-Toukhy T.* Sacrospinous cervico-colpopexy with follow-up 2 years after successful pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. 2002; 103(2): 188-90. https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00034-9.
20. *Hefni M., El-Toukhy T., Bhaumik J., Kastimanis E.* Sacrospimous cervicocolpopexy with uterine conservation for uterovaginal prolapsed in elderly

women: an evolving concept. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188(3): 645-50. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.75.

21. *Cosson M., Caquant F., Collinet P., Rosenthal C., Clave H., Debodinance P.* et al. Prolift mesh (Gynecare) for pelvic organ prolapse surgical treatment using the TVM group: a retrospective study of 687 patients. Communication in the ICS meeting Montreal 31 August 2005: 590-1.
22. *Chang W.C., Huang S.C., Sheu B.C., Hsu W.C., Torng P.L., Chow S.N., Chang D.Y.* Using Veronikis ligature carrier to simplify transvaginal sacrospinous colpopexy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006; 85(6): 721-5. https://dx.doi.org/10.1080/00016340600672l4.
23. *Pollak J., Takacs P., Medina C.* Complications of three sacrospinous ligament fixation techniques. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2007; 99(1): 18-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.04.028.
24. *Manning J.A., Arnold P.* A review of six sacrospinous suture devices. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2014; 54(6): 558-63. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.12272.
25. *Mowat A., Wong V., Goh J., Krause H., Pelecanos A., Higgs P.* A descriptive study on the efficacy and complications of the Capio (Boston Scientific) suturing device for sacrospinous ligament fixation. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2018; 58(1): 119-24. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.12720.
26. *Padoa A., Ziv Y., Tsviban A., Tomashev R., Smorgick N., Fligelman T.* Permanent or absorbable suture material for sacrospinous ligament fixation: Does it matter? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2023; 283: 112-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.02.014.
27. *Lyu Y., Ding H., Ding J., Luo Y., Guan X., Ni G.* Single-port laparoscopic sacrospinous ligament suspension via the natural vaginal cavity (SvNOTES) for pelvic prolapse: the first feasibility study. Front. Surg. 2022; 9: 911553. https://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2022.911553.
28. *Schütze S., Lindner A., Deniz M., Tunn R.* [Innovative prolapse surgery without mesh implants. Urologie. 2023; 62(2): 125-31. (in German)]. https://dx.doi.org/10.1007/s00120-022-02021-0.
29. *Zacche M.M., Mukhopadhyay S., Giarenis I.* Trends in prolapse surgery in England. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(11): 1689-95. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-018-3731-2.
30. *Jha S., Cutner A., Moran P.* The UK National Prolapse Survey: 10 years on. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(6): 795-801. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3476-3.
31. *Vansprauwen R., Seman E., Dwyer P.* Survey of current management of prolapse in Australia and New Zealand. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2010; 50(3): 262-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01145.x.
32. *Miller B.J., Seman E.I., O'Shea R.T., Hakendorf P.H., Nguyen T.T.T.* Recent trends in the management of pelvic organ prolapse in Australia and New Z.ealand. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2019; 59(1): 117-22. https://dx.doi.org/10.1111/ajo.12835.
33. *Plata M., Bravo-Balado A., Robledo D., Castaño J.C., Averbeck M.A., Plata M.A.* et al. Trends in pelvic organ prolapse management in Latin America. Neurourol. Urodyn. 2018; 37(3): 1039-45. https://dx.doi.org/10.1002/nau.23392.
34. *Vermeulen C.K.M., Coolen A.L.W.M., Spaans W.A., Roovers J.P.W.R., Bongers M.Y.* Treatment of vaginal vault prolapse in The Netherlands: a clinical practice survey. Int. Urogynecol. J. 2019; 30(4): 581-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-018-3832-y.
35. *Vincent G.K., Velkoff V.A.* The next four decades, the older population in the United States: 2010 to 2050. Washington (DC): U.S. Census Bureau; 2010.
36. *Maher C.F., Baessler K.K., Barber M.D., Cheon C., Consten E.C.J., Cooper K.G.* et al. Summary: 2017 International consultation on incontinence evidence-based surgical pathway for pelvic organ prolapse. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2020; 26(1): 30-6. https://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000591.
37. *Lua L.L., Vicente E.D., Pathak P., Lybbert D., Dandolu V.* Comparative analysis of overall cost and rate of healthcare utilization among apical prolapse procedures. Int. Urogynecol. J. 2017; 28(10): 1481-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3324-5.
38. *Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C.* Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 30(4): CD004014. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004014.pub5.
39. *Sanses T.V., Hanley J.M., Zhang P., Richter H.E., Gambert S.R., Saigal C.S.* Readmission and prolapse recurrence after abdominal and vaginal apical suspensions in older women. Obstet. Gynecol. 2016; 128(6): 1369-77. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001717.
40. *van IJsselmuiden M.N., van Oudheusden A.M.J., Veen J., van de Pol G., Vollebregt A., Radder C.M.* et al. Hysteropexy in the treatment of uterine prolapse stage 2 or higher: laparoscopic sacrohysteropexy versus sacrospinous hysteropexya multicentre randomised controlled trial (LAVA trial). BJOG. 2020; 127(10): 1284-93. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16242.
41. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J. Chronic Dis. 1987; 40(5): 373-83. https://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8.
42. *Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А.* Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(6): 5-56. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
43. *Zhang W., Cheon W.C., Zhang L., Wang X., Wei Y.* Comparison of the effectiveness of sacrospinous ligament fixation and sacrocolpopexy: a meta-analysis. Int. Urogynecol. J. 2022; 33(1): 3-13. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-021-04823-w.
44. *Gutman R.E., Rardin C.R., Sokol E.R., Matthews C., Park A.J., Iglesia C.B.* et al. Vaginal and laparoscopic mesh hysteropexy for uterovaginal prolapse: a parallel cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 216(1): 38.e1-38.e11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.035.
45. *Chen Y., Hua K.* Medium-term outcomes of laparoscopic sacrocolpopexy or sacrohysteropexy versus vaginal sacrospinous ligament fixation for middle compartment prolapse. Int. J. Gynecol. Obstet. 2017; 137(2): 164-9. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12097.
46. *Попов А.А., Краснопольская И.В., Тюрина С.С., Федоров А.А., Слободянюк Б.А.* Сакроспинальная фиксация в лечении женщин с пролапсом гениталий в эру mesh-технологий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13(2): 36 41. [Popov A.A., Krasnopol'skaia I.V., Tiurina S.S., Fedorov A.A., Slobodianiuk B.A. Sacrospinous fixation in the treatment of women with genital prolapse in the era of mesh technologies. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013; 13(2): 36 41. (in Russian)].
47. *To V., Hengrasmee P., Lam A., Luscombe G., Lawless A., Lam J.* Evidence to justify retention of transvaginal mesh: comparison between laparoscopic sacral colpopexy and transvaginal Elevate™ mesh. Int. Urogynecol. J. 2017; 28(12): 1825-32. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3379-3.
48. *Petri E., Ashok K.* Sacrospinous vaginal fixation – current status. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011; 90(5): 429-36. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01084.x.
49. *Chang O.H., Shepherd J.P., Ridgeway B.M., Cadish L.A.* Hysterectomy versus hysteropexy at the time of native tissue pelvic organ prolapse repair: a cost-effectiveness analysis. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2021; 27(2): e277-81. https://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000902.
50. *Wang K., Shi L., Huang Z., Xu Y.* Bilateral sacrospinous hysteropexy versus bilateral sacrospinous ligament fixation with vaginal hysterectomy for apical uterovaginal prolapse. Int. Neurourol. J. 2022; 26(3): 239-47. https://dx.doi.org/10.5213/inj.2244076.038.
51. *Meriwether K.V., Antosh D.D., Olivera C.K., Kim-Fine S., Balk E.M., Murphy M.* et al. Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(2): 129-146.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.018.

52. *Bataller E., Ros C., Anglès S., Gallego M., Espuña-Pons M., Carmona F.* Anatomical outcomes 1 year after pelvic organ prolapse surgery in patients with and without a uterus at a high risk of recurrence: a randomised controlled trial comparing laparoscopic sacrocolpopexy/cervicopexy and anterior vaginal mesh. Int. Urogynecol. J. 2019; 30(4): 545-55. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-018-3702-7.

53. *Maher C., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Brown J.* Surgery for women with apical vaginal prolapse. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 10(10): CD012376. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012376.

54. *Chen Y., Peng L. Zhang J., Shen H., Luo D.* Sacrospinous ligament fixation vs uterosacral ligaments suspension for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. Urology. 2022; 166: 133-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2022.04.012.

55. *Ren C., Song X.C., Zhu L., Ai F.F., Shi H.H., Sun Z.J.* et al. [Prospective cohort study on the outcomes of sacrospinous ligament fixation using conventional instruments in treating stage III–IV pelvic organ prolapse]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017; 52(6): 369-73. (in Chinese). https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.06.003.

56. *Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Попов Э.Н., Шаповалова Е.А., Зайцева А.О.* Унилатеральный апикальный слинг – новый взгляд на сакроспинальную фиксацию. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(1): 37-46. [Shkarupa D.D., Kubin N.D., Popov E.N., Shapovalova E.A., Zaytseva A.O. Unilateral apical sling: a new look at the sacrospinous fixation. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68(1): 37-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD68137-46.

57. *Haya N., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C, Maher C.* Perioperative interventions in pelvic organ prolapse surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 8(8): CD013105. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013105.

58. *Nygaard I., Brubaker L., Zyczynski H.M., Cundiff G., Richter H., Gantz M.* et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. JAMA. 2013; 309(19): 2016-24. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.4919.

59. *Nager C.W., Visco A.G., Richter H.E., Rardin C.R., Rogers R.G., Harvie H.S.* et al. Effect of vaginal mesh hysteropexy vs vaginal hysterectomy with uterosacral ligament suspension on treatment failure in women with uterovaginal prolapse: a randomized clinical trial. JAMA. 2019; 322(11): 1054-65. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.12812.

60. *Lua-Mailland L.L., Wallace S.L., Khan F.A., Kannikal J.J., Israeli J.M., Syan R.* Review of vaginal approaches to apical prolapse repair. Curr. Urol. Rep. 2022; 23(12): 335-44. https://dx.doi.org/10.1007/s11934-022-01124-7.

61. *Stabile G., Romano F., Topouzova G.A., Mangino F.P., Di Lorenzo G., Laganà A.S.* et al. Spondylodiscitis after surgery for pelvic organ prolapse: description of a rare complication and systematic review of the literature. Front. Surg. 2021; 8: 741311. https://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2021.741311.

62. *Yuan A.S., Propst K.A., Ferrando C.A.* Postoperative pain and the need for intervention after sacrospinous ligament hysteropexy compared to colpopexy: a retrospective cohort study. Int. Urogynecol. J. 2022; 33(9): 2525-31. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-022-05301-7.

63. *Wallner C.* Buttock pain after sacrospinous hysteropexy. Int. Urogynecol. J. 2008; 19(12): 1729-30, author reply 1731. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-008-0646-3.

64. *Detollenaere R.J., Kreuwel I.A.M., Dijkstra J.R., Kluivers K.B., van Eijndhoven H.W.F.* The impact of sacrospinous hysteropexy and vaginal hysterectomy with suspension of the uterosacral ligaments on sexual function in women with uterine prolapse: a secondary analysis of a randomized comparative study. J. Sex. Med. 2016; 13(2): 213-9. Dx.https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.006.

65. *Ismail S., Duckett J., Rizk D., Sorinola O., Kammerer-Doak D., Contreras-Ortiz O.* et al. Recurrent pelvic organ prolapse: International Urogynecological Association Research and Development Committee opinion. Int. Urogynecol. J. 2016; 27(11): 1619-32. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-016-3076-7.

66. *de Castro E.B., Brito L.G.O., Juliato C.R.T.* Vaginal hysterectomy with bilateral sacrospinous fixation plus an anterior mesh versus abdominal sacrocervicopexy for the treatment of primary apical prolapse in postmenopausal women: a randomized controlled study. Int. Urogynecol. J. 2020; 31(2): 365-72. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-019-03948-3.

67. *Wu C.J., Chang W.C., Huang K.J., Hsieh Y.C., Wei L.H., Sheu B.C.* Long-term follow-up of 453 patients with pelvic organ prolapse who underwent transvaginal sacrospinous colpopexy with Veronikis ligature carrier. Sci. Rep. 2020; 10(1): 4997. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61995-z.

68. *Nager C.W., Grimes C.L., Nolen T.L., Wai C.Y., Brubaker L., Jeppson P.C.* et al. Concomitant anterior repair, preoperative prolapse severity, and anatomic prolapse outcomes after vaginal apical procedures. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2019; 25(1): 22-8. https://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000526.

69. *Richter H.E., Sridhar A., Nager C.W., Komesu Y.M., Harvie H.S., Zyczynski H.M.* et al. Characteristics associated with composite surgical failure over 5 years of women in a randomized trial of sacrospinous hysteropexy with graft vs vaginal hysterectomy with uterosacral ligament suspension. Am. J. Obstet. Gynecol. 2023; 228(1): 63.e1-63.e16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.048.

Поступила 13.06.2023
Принята в печать 11.07.2023
Received 13.06.2023
Accepted 11.07.2023

Сведения об авторах:

Черёмин Михаил Михайлович, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, mkhrznt@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8600-068X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Смольнова Татьяна Юрьевна, д.м.н., с.н.с. отделения общей хирургии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, smoltat@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-3543-651X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., руководитель хирургического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, v_chuprynin@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0003-7856-2863, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Чурсин Вячеслав Владимирович, врач хирургического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, v_chursin@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0003-7856-2863, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Мельников Михаил Викторович, к.м.н., заведующий отделением общей хирургии, m_melnikov@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0007-2792-7200, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Mikhail M. Cheremin, post-graduate student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, mkhrznt@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8600-068X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Tatyana Yu. Smolnova, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Department of General Surgery, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, smoltat@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-3543-651X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Department of Surgery, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, v_chuprynin@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0003-7856-2863, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Vyacheslav V. Chursin, Physician at the Department of Surgery, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, v_chursin@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0003-7856-2863, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Mikhail V. Melnikov, PhD, Head of the Department of General Surgery, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, m_melnikov@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0007-2792-7200, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

И.В. ПШЕНИСНОВА[1], П.П. ЯКОВЛЕВ[2]

АНДРОГЕНОВЫЙ ПРАЙМИНГ ПРИ БЕДНОМ ОТВЕТЕ НА ОВАРИАЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ

[1]ООО «Мать и дитя Ярославль», Ярославль, Россия
[2]ООО «Некст Дженерэйшн Клиник», Москва, Россия

Несмотря на большой прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), бедный ответ на стимуляцию яичников остается одной из самых сложных задач в репродуктивной медицине. Применение дегидроэпиандростерона и тестостерона в качестве предварительной терапии у пациенток с бедным ответом, предположительно, может улучшить исходы программ ВРТ за счет улучшения ответа яичников на овариальную стимуляцию (ОС). При этом имеются противоречивые данные относительно положительного воздействия андрогенового прайминга на показатели ОС и клинические исходы ЭКО. В данном обзоре рассмотрены основные вопросы относительно эффективности и безопасности применения предварительной адъювантной терапии андрогенами (схем, дозировок и длительности приема препаратов) на результативность циклов ВРТ у пациенток с бедным ответом на ОС.

Заключение: *Требуется проведение дальнейших релевантных рандомизированных клинических исследований для подтверждения пользы и безопасности терапии андрогенами до ОС у женщин с бедным ответом в программах ЭКО.*

Ключевые слова: *андрогеновый прайминг, дегидроэпиандростерон, тестостерон, овариальная стимуляция, бедный ответ на овариальную стимуляцию, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), бесплодие.*

Вклад авторов: Пшениснова И.В., Яковлев П.П. – концепция и дизайн исследования; Пшениснова И.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Яковлев П.П. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пшениснова И.В., Яковлев П.П. Андрогеновый прайминг при бедном ответе на овариальную стимуляцию. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 22-29
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.109

©A group of authors, 2023

I.V. PSHENISNOVA[1], P.P. YAKOVLEV[2]

ANDROGEN PRIMING IN A POOR OVARIAN STIMULATION RESPONSE

[1]"MD Medical Yaroslavl", Yaroslavl, Russia
[2]Centre for Reproductive Medicine, Co. Ltd. "Next Generation Clinic", Moscow, Russia

Despite the great progress in assisted reproductive technologies (ART), the poor ovarian stimulation (OS) response remains a major concern in reproductive medicine. It is supposed that the use of dehydroepiandrosterone and testosterone before therapy in poor female responders can improve the outcomes of ART programs due to a better OS response. At the same time, there are conflicting data on the positive effect of androgen priming on OS indicators and the clinical outcomes of in vitro fertilization (IVF). This review considers the main issues regarding the efficiency and safety of adjuvant pretreatment androgen therapy (regimens, dosages, and duration) on the effectiveness of ART cycles in poor female OS responders.

Conclusion: *There is a need for further relevant randomized clinical trials to confirm the benefits and safety of androgen therapy before OS in poor female OS responders in the IVF programs.*

Keywords: *androgen priming, dehydroepiandrosterone, testosterone, ovarian stimulation, poor ovarian stimulation response, IVF, infertility.*

Authors' contributions: Pshenisnova I.V., Yakovlev P.P. – concept and design of the investigation; Pshenisnova I.V. – material collection and processing, writing the text; Yakovlev P.P. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Pshenisnova I.V., Yakovlev P.P. Androgen priming in a poor ovarian stimulation response.. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 22-29 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.109

Бедный ответ на овариальную стимуляцию (ОС) – состояние, при котором развивается/получено менее четырех фолликулов и/или ооцитов после стимуляции яичников при условии, что предполагалось получение большего количества фолликулов и ооцитов [1]. Среди женщин, проходящих протоколы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), бедный ответ на ОС встречается в 9–24% случаев [2]. Данное состояние часто обусловлено возрастным снижением репродуктивной функции, однако может встречаться и у молодых женщин [3]. Пациентки с бедным ответом на ОС обычно имеют более высокие базальные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4], более низкие уровни антимюллерова гормона (АМГ) и меньшее количество ооцитов, полученных с использованием стандартных протоколов стимуляции яичников, по сравнению с женщинами с нормальным ответом на ОС [5]. В результате меньшего числа полученных ооцитов, у данных пациенток наблюдаются более высокая частота отмены циклов [6] и более низкие показатели частоты наступления беременности, по сравнению с пациентами с нормальным ответом на ОС [7]. Для повышения результативности лечения бесплодия у пациенток с данным диагнозом были предложены различные варианты протоколов стимуляции яичников, в том числе использование адъювантной терапии [8]. Андрогеновый прайминг был представлен в качестве одного из вариантов предварительной терапии, которая может повысить эффективность проведения ЭКО у пациенток с бедным ответом на ОС за счет увеличения внутриячниковой концентрации андрогенов [9, 10]. В данной статье рассмотрены основные вопросы относительно эффективности и безопасности применения андрогенового прайминга у пациенток с бедным ответом на ОС в протоколах ЭКО.

Бедный ответ на овариальную стимуляцию

Гетерогенность определения бедного ответа на ОС, используемого в исследованиях, привела к необходимости принятия критериев постановки данного диагноза. Согласно Болонским критериям, группу риска бедного овариального ответа на стимуляцию в программах ВРТ составляют женщины, у которых имеются как минимум 2 из следующих 3 критериев [5]:

1) возраст 40 лет и старше или наличие факторов риска (генетические нарушения, например, синдром Тернера, операции на яичниках, эндометриоидные кисты и химиотерапия);

2) бедный ответ на стимуляцию яичников в анамнезе (<4 фолликулов при стандартном протоколе стимуляции яичников);

3) сниженный овариальный резерв (5–7 антральных фолликулов, АМГ 0,5–1,1 нг/мл).

Для улучшения результатов лечения в 2016 г. группа POSEIDON (Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) предложила уйти от термина «бедный ответ на ОС» к концепции низкого прогноза. Кроме того, группа POSEIDON ввела две новые категории нарушений ответа при ОС [11]:

1) «субоптимальный ответ», определяемый как получение от 4 до 9 ооцитов, связанный в любом возрасте со значительно более низкой частотой родов живым плодом, по сравнению с нормальными ответчиками, т. е. с получением 10–15 ооцитов;

2) «сниженный ответ», при котором требуются более высокая доза гонадотропинов и более длительная стимуляция для получения адекватного количества ооцитов (более трех).

Кумулятивная частота родов живым плодом прямо пропорционально зависит от числа полученных ооцитов и возраста женщины [12]. Исходя из этого, количество ооцитов, необходимое для достижения максимальной эффективности ЭКО, может быть индивидуализировано с учетом возраста пациентки [13]. Эти принципы были учтены при создании критериев POSEIDON, которые включают: возраст женщины, маркеры овариального резерва (уровень АМГ), количество антральных фолликулов (КАФ) и количество полученных ооцитов в предыдущих программах ВРТ. Согласно этим критериям, пациентки с плохим прогнозом делятся на 4 группы (табл. 1) [11].

Женский возраст является критически важным критерием в классификации POSEIDON, так как возраст в наибольшей степени связан с хромосомным набором эмбрионов и, как следствие, частотой родов живым плодом. Применение критериев POSEIDON позволяет определить пациенток с низким прогнозом и стратифицировать таких пациенток в одну из четырех групп женщин с «субоптимальным или сниженным ответом яичников» на экзогенную стимуляцию гонадотропинами (табл. 1). Кроме того, группа POSEIDON представила новую меру клинического успеха ВРТ, а именно получение определенного числа ооци-

Таблица 1. Группы POSEIDON

POSEIDON Группа 1 Возраст <35 лет, КАФ⩾5, АМГ⩾1,2 нг/мл, в предыдущую стандартную стимуляцию яичников получено менее 10 ооцитов. Эта группа разделяется на 2 подгруппы. ***Подгруппа 1а*** – включает пациенток, у которых в рамках стимуляции яичников получено менее чем 4 ооцита. ***Подгруппа 1б*** – включает пациенток, у которых в рамках стимуляции яичников получено 4–9 ооцитов. Низкий риск получения анеуплоидного эмбриона	**POSEIDON Группа 2** Возраст ⩾35 лет, КАФ⩾5, АМГ⩾1,2 нг/мл, в предыдущую стандартную стимуляцию яичников получено менее 10 ооцитов. Эта группа разделена на 2 подгруппы. ***Подгруппа 2а*** – включает пациенток, у которых в рамках стимуляции яичников получено менее чем 4 ооцита. ***Подгруппа 2б*** – включает пациенток, у которых в рамках стимуляции яичников получено 4–9 ооцитов. Высокий риск получения анеуплоидного эмбриона
POSEIDON Группа 3 Возраст <35 лет, КАФ <5, АМГ <1,2 нг/мл. Низкий риск получения анеуплоидного эмбриона	**POSEIDON Группа 4** Возраст ⩾35 лет, КАФ<5, АМГ<1,2 нг/мл. Высокий риск получения анеуплоидного эмбриона

тов, необходимого для получения по крайней мере одной эуплоидной бластоцисты для переноса у каждого пациента. Используя критерии POSEIDON, врач может не только выявить и классифицировать пациентов с низким прогнозом в ВРТ, но и разработать индивидуальный план лечения для повышения результативности проведения ЭКО в каждой из четырех групп [13].

Андрогеновый прайминг

Андрогеновый прайминг включает в себя применение стероидных гормонов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и тестостерон, перед протоколом ЭКО с целью повышения внутрияичниковой концентрации андрогенов [14, 15]. Предполагается, что снижение уровня эндогенных андрогенов может быть связано со снижением чувствительности яичников к ФСГ [16]; соответственно, прием экзогенных андрогенов перед ОС теоретически может приводить к повышению количества и качества получаемых ооцитов при ОС и улучшению клинических исходов ЭКО [17–20].

Для повышения концентрации андрогенов в «микросреде» яичников применяют стероидные гормоны, а именно:

1) тестостерон [16] – основной половой гормон, андроген, вводится трансдермально (кожный пластырь или гель), перорально или в виде подкожного имплантата. Оптимальная доза или продолжительность введения тестостерона не установлены [17];

2) ДГЭА – стероидный гормон, вырабатываемый в ретикулярной зоне надпочечников и тека-клетках яичников. Он является предшественником половых гормонов тестостерона и эстрадиола. Как правило, вводится перорально в дозе 75 мг/день [15].

Механизм действия. Согласно теории двух клеток – двух гонадотропинов (рисунок), в клетках теки андрогены (андростендион, ДГЭА и тестостерон) вырабатываются в ответ на стимуляцию лютеинизирующим гормоном (ЛГ). После диффузии в гранулезные клетки андрогены превращаются в дигидротестостерон или эстрогены (эстрадиол и эстрон) ферментом ароматаза Р450 под действием ФСГ [21, 22]. Предполагается, что введение экзогенных андрогенов до ОС может повышать экспрессию рецепторов ФСГ в клетках гранулезы, создавая больший пул фолликулов, реагирующих на экзогенную стимуляцию ФСГ [23].

Андрогены могут влиять на фолликулогенез непосредственно через собственные рецепторы (ARs) [24] или косвенно, благодаря участию в синтезе эстрогенов. В яичниках ARs представлены в клетках гранулезы и тека-клетках, а также в строме яичников, и присутствуют на большинстве стадий развития фолликула. ARs не обнаружены в примордиальных фолликулах, но линейно коррелируют с ростом фолликула от стадии первичного к преовуляторному фолликулу [25, 26]. Обнаружено, что в первичных фолликулах ARs начинают синтезироваться раньше, чем рецепторы ФСГ, и в преантральных фолликулах концентрация ARs выше, чем концентрация рецепторов ФСГ, что указывает на роль андрогенов в развитии фолликулов на начальных стадиях [25, 27]. Так, кратковременное воздействие андрогенов в исследованиях *in vivo* на животных увеличивает синтез мРНК рецепторов ФСГ в гранулезных клетках малых антральных фолликулов [28] и усиливает ФСГ-индуцированное образование цАМФ, необходимое для транскрипции генов, участвующих в контроле пролиферации и дифференцировке гранулезных клеток [29]. В исследованиях *in vitro* на яичниках человека наблюдается значимая положительная связь между экспрессией мРНК ARs гранулезных клеток, содержанием андрогенов в фолликулярной жидкости и экспрессией мРНК рецепторов ФСГ в клетках гранулезы [24].

Активация ARs также увеличивает экспрессию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и его рецепторного гена в гранулезных клетках, клетках теки растущих фолликулов и в ооцитах первичных фолликулов, тем самым облегчая влияние ИФР-1 как при рекрутировании фолликулов, так и при последующем фолликулярном развитии [30, 31]. Андрогены, вырабатываемые растущими фолликулами, могут способствовать переходу от примордиальных к первичным фолликулам и от первичных к вторичным фолликулам посредством усиления действия ИФР-1, а также могут усиливать действие ФСГ на стимулирование последующего роста из преантральных в антральные фолликулы [24, 31, 32].

Таким образом, применение андрогенового прайминга может приводить к увеличению количества растущих преантральных и антральных фолликулов и увеличивать пролиферацию гранулезных клеток [33]. В совокупности со «спасением» рекрутированных фолликулов от атрезии при экзогенном воздействии ФСГ при ОС [34] предполагается, что лечение андрогенами женщин с бедным ответом на ОС может улучшить реакцию яичников на ОС [35].

Длительность приема и дозировки. На сегодняшний момент не существует общепринятых дозировок и длительности использования андрогенов в качестве адъювантной терапии. Как правило, тестостерон используется в виде трансдермального 1% геля в дозировке 10–12,5 мг/день или пластыря (2,5 мг/день) длительностью от 5 до 56 дней до ОС. Тогда как пероральные формы ДГЭА в дозировке 75 мг в день – от 6 недель до 4 месяцев до проведения ЭКО. Основные схемы приема стероидных гормонов при андрогеновом прайминге представлены в таблице 2.

В данном обзоре были рассмотрены данные опубликованных метаанализов [6, 17, 18, 35–40] относительно влияния предварительной терапии андрогенами на основные показатели эффективности проведения ЭКО, такие как число полученных ооцитов, частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) и частота родов живым плодом.

Количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов

Систематический обзор и метаанализ Bosdou J.K. et al. [18], Noventa M. et al. [38], метаанализ Luo S. et al. [6] показали, что количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) было выше

у женщин, которые предварительно принимали препараты тестостерона, по сравнению с женщинами, не получавшими лечения. Также авторы более поздних систематических обзоров и метаанализов 2022 г. [39, 40] пришли к выводу, что у женщин с бедным ответом на ОС, перенесших ЭКО, прием тестостерона ассоциирован со значительным увеличением количества полученных ОКК.

Однако, по данным метаанализа Sunkara S.K. et al. (2011) [35], не было обнаружено различий в количестве полученных ооцитов между теми, кто получал андрогенные добавки, по сравнению с теми, кто их не получал. Систематический обзор и метаанализ Gonza´lez-Comadran M. et al. (2012) [37] также не показал различий в количестве и качестве полученных ооцитов. Аналогично, по данным метаанализа 2020 г., прием андрогенов у женщин до ОС не увеличивает количества полученных ОКК в сравнении с женщинами, которые не получали андрогены до ОС [36]. Авторы систематического обзора и метаанализа Neves A.R. et al. (2022) сообщили об отсутствии различий в количестве полученных ооцитов при проведении прайминга ДГЭА в сравнении с плацебо или отсутствием лечения [40].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение ДГЭА до ОС не увеличивает количество полученных ооцитов в программах ЭКО у женщин с бедным ответом на ОС, а прием тестостерона имеет противоречивые данные.

Частота наступления клинической беременности

Систематические обзоры и метаанализы Gonza´lez-Comadran M. et al. [37], Bosdoue J.K. et al. [18], Luo S. et al. [6], Noventa M. et al. [38], Neves A.R. et al. [40], Katsika E.T. et al. [39] показали, что женщины, получавшие тестостерон до ОС, имели статистически значимо более высокую ЧНКБ по сравнению с женщинами, не получавшими данную терапию. В Кокрейновском метаанализе 2015 г., оценивающем влияние лечения тестостероном и ДГЭА перед ОС у женщин с бедным ответом в сравнении с плацебо, авторами были сделаны выводы об увеличении ЧНКБ (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,25–2,62) [17]. Применение ДГЭА у пациенток с бедным ответом на стимуляцию было оценено в метаанализе 2020 г. [36], по результатам которого ЧНКБ была выше у пациенток, принимавших данный препарат, по сравнению с пациентками, которым лечение не проводилось.

Напротив, по данным метаанализа 2011 г., оценивающего эффективность приема андрогенов у пациенток с бедным ответом, ЧНКБ не отличалась между пациентами, применявшими андрогеновый прайминг и не применявшими его [35]. Более того, по данным систематического обзора и метаанализа 2020 г., применение тестостерона у женщин с бедным ответом на ОС не показало существенной разницы в данном показателе, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения [36]. Применение прайминга ДГЭА в сравнении с женщинами, которым не применялся прайминг или использовалось плацебо, не влияло на увеличение ЧНКБ по результатам систематического обзора и метаанализа 2022 г. [40].

Таким образом, существуют неоднозначные данные о влиянии предварительного приема тестостерона и ДГЭА на ЧНКБ у женщин с бедным ответом на ОС.

Частота родов живым плодом

Систематические обзоры и метаанализы Gonza´lez-Comadran M. et al. (2012) [37], Bosdoue J.K. et al. [18], Luo S. et al. (2014) [6], Noventa M. et al. (2019) [38], Katsika E.T. et al. (2022) [39], Neves A.R. et al. (2022) [40], обобщившие данные по применению тестостерона перед ОС в сравнении со стандартной стимуляцией яичников у пациенток с бедным ответом, пришли к выводу, что женщины, получавшие тестостерон перед ОС, имели статистически значимо более высокую частоту родов живым плодом. Также авторами Кокрейновского метаанализа 2015 г. были получены данные о повышении частоты родов живым плодом при предварительном лечении тестостероном (4 РКИ; ОШ 2,60; 95% ДИ 1,30–5,20) [17]. Одновременно с этими данными, систематический обзор и метаанализ Sunkara S.K.

Рисунок. Стероидогенез в яичниках

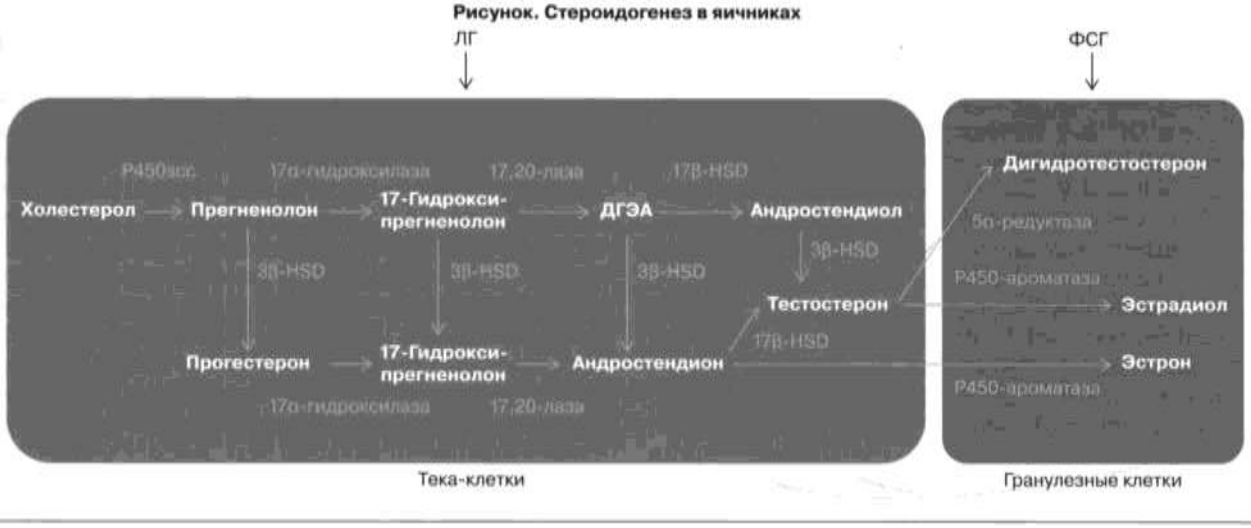


Таблица 2. Схемы применения андрогенового прайминга

Публикации	Название препарата (способ введения)	Дозировка	Длительность приема до ОС	Побочные эффекты
Massin et al. (2006)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	10 мг/день	15–20 дней	Нет
Balash et al. (2006)	Тестостерон (пластырь трансдермальный)	2,5 мг/день	5 дней	Нет
Barad et al. (2007)	ДГЭА (перорально)	25 мг 3 раза в день	4 месяца	Не сообщалось
Sonmezer et al. 2009	ДГЭА (перорально)	25 мг 3 раза в день	3 месяца	Нет
F'abregues et al. (2009)	Тестостерон / (пластырь трансдермальный)	2,5 мг/день	5 дней	Нет
Wiser et al. (2010)	ДГЭА (перорально)	75 мг/день	6 недель	нет
Kim et al. (2011)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	12,5 мг/день	21 день	Нет
Artini et al. (2012)	ДГЭА (перорально)	25 мг 3 раза в день	3 месяца	Не сообщалось
Geicher et al. (2013)	ДГЭА (перорально)	25 мг 3 раза в день	6 недель	Не сообщалось
Kara et al. (2014)	ДГЭА (перорально)	75 мг /день	12 недель	Не сообщалось
Kim et al. (2014)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	12,5 мг/день	14–28 дней	Нет
Yeung et al. (2014)	ДГЭА (перорально)	25 мг 3 раза в день	12 недель	Не сообщалось
Bosdou et al. (2016)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	10 мг/день	21 день	Нет
Doan et al. (2017)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	12,5 мг/день	21 день	Не сообщалось
Al-Jeborry (2019)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	10 мг/день	21 день	Не сообщалось
Hoang et al. (2021)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	12,5 мг/день	28–42 дня	В одном случае легкий зуд
Subira et al. (2021)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	12,5 мг/день	10–56 дней	Нет
Гависова А.А. и соавт. (2022)	Тестостерон гель 1% (трансдермально)	12,5 мг/день	1 месяц	Не сообщалось

et al. (2011) [35] резюмировал, что андрогеновый прайминг у пациентов с бедным ответом на ОС в программах ЭКО не повышает частоту родов живым плодом. Систематический обзор и метаанализ Neves A.R. et al. (2022) [40] не обнаружил статистически значимой разницы в частоте родов живым плодом у пациенток, получавших ДГЭА до и во время ОС, в сравнении с пациентками, не получавшими лечения данным препаратом.

Эти результаты свидетельствуют о том, что применение ДГЭА до ОС не связано с увеличением частоты родов живым плодом в программах ЭКО у женщин с бедным ответом на ОС, и, соответственно, этот препарат, вероятно, не рекомендуется перед ОС. Существуют неоднозначные данные о влиянии приема тестостерона на частоту родов живым плодом у пациенток с бедным ответом на ОС. Хотя метаанализ Katsika E.T. et al. (2022) является самым крупным на сегодняшний день, и его результаты показали, что вероятность беременности и родов живым плодом увеличивается у женщин с бедным ответом на ОС, предварительно получавших трансдермальный тестостерон, обзор характеризуется определенными ограничениями, которые следует учитывать при интерпретации его результатов [39]. Вершиной доказательной медицины является гайдлайн ESHRE по ОС. По его данным, на сегодняшний день не рекомендуется назначение тестостерона и ДГЭА перед стимуляцией яичников у женщин с бедным ответом на ОС, так как имеются противоречивые данные относительного того, что предварительная адъювантная терапия андрогенами перед ОС улучшает ответ яичников у женщин с бедным ответом. Также недостаточно данных по дозировке, продолжительности применения и безопасности использования андрогенового прайминга [41].

Безопасность

Немалую роль при использовании андрогенов перед протоколами ЭКО играют длительность приема, дозировка и безопасность относительно краткосрочных и отдаленных влияний на здоровье женщины и плода. Примечательно, что у женщин, применяющих ДГЭА и тестостерон, могут быть побочные эффекты, связанные с приемом андрогенов. Экзогенное введение тестостерона может влиять на либидо, минеральную плотность костной ткани, мышечную массу, жировую массу, распределение тканей, настроение, энергию и психологическое благополучие [42]. ДГЭА в сравнении с плацебо/без лечения может приводить к усилению угревой сыпи [43, 44]. Yeung T.W.Y. et al. в исследовании 2013 г. сообщили, что до 22% участников в группе ДГЭА жаловались на увеличение акне, по сравнению с 8,3% в группе плацебо [45]; в другом

исследовании отмечалось, что у некоторых женщин наблюдалась повышенная выработка кожного сала, а у некоторых развился переходный гирсутизм [46]. Помимо перечисленных побочных эффектов, характерных для приема андрогенов, описан один случай жалоб женщины на головокружение [44], но не было указано, была ли она в группе вмешательства или в контрольной группе. Все другие исследования не отметили никаких побочных эффектов ни у одного из своих участников. В систематическом обзоре и метаанализе Katsika E.T. et al. (2022) [39] указано, что ни в одном из исследований тестостерона не сообщалось о каких-либо побочных эффектах. Таким образом, введение трансдермальных форм тестостерона и использование ДГЭА в дозах 75 мг представляется безопасным [47–49], поскольку в проанализированных исследованиях не сообщалось о побочных эффектах, за исключением зуда в месте нанесения после трансдермального введения тестостерона в одном случае [50] (табл. 2). Однако долгосрочные эффекты предварительного лечения тестостероном в настоящее время не изучены. Точно так же в настоящее время нет данных о детях, рожденных после предварительного лечения тестостероном [39].

В большинстве приведенных здесь исследований авторы использовали короткие курсы лечения андрогенами. Поскольку рецепторы андрогенов синтезируются в гранулезных клетках на ранних стадиях созревания фолликулов, логично предположить, что продление приема тестостерона в течение более длительного периода может увеличить пул фолликулов, чувствительных к гонадотропинам, и, следовательно, увеличить количество ооцитов, доступных для извлечения. Это предположение все еще нуждается в проверке с помощью должным образом спланированных испытаний, но потенциальная возможность повысить результативность лечения бесплодия при помощи «андрогенизации» должна учитывать возможные, связанные с данной терапией побочные эффекты [18].

Заключение

В опубликованных систематических обзорах и метаанализах в настоящее время не может быть сделано однозначных выводов относительно эффективности применения андрогенов у женщин с бедным ответом на стимуляцию яичников. Необходимо учитывать ограничения в рандомизированных исследованиях, на основании которых проводились метаанализы. Кроме того, количество исследований, включенных в метаанализ, все еще относительно невелико. Это приводит к тому, что оценки лечения подвержены некоторой неточности, что снижает достоверность результатов. Также следует учитывать, что определение бедного ответа яичников варьировалось в разных исследованиях. Присутствовала значительная неоднородность в отношении типа, дозы и продолжительности предварительного лечения тестостероном и ДГЭА. Требуется проведение дальнейших релевантных РКИ для подтверждения пользы и безопасности терапии андрогенами до ОС у женщин с бедным ответом в программах ЭКО. В настоящее время существуют противоречивые данные о положительном влиянии приема тестостерона и ДГЭА перед ОС на клинические исходы ЭКО, и, вероятно, эти препараты не рекомендованы для использования у женщин с бедным ответом на ОС.

Литература/References

1. *Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R.* et al. The international glossary on infertility and fertility care. Hum. Reprod. 2017;32 (9): 1786-801. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex234.
2. *Patrizio P., Vaiarelli A., Levi Setti P.E., Tobler K.J., Shoham G., Leong M.* et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. Reprod. Biomed. Online. 2015; 30(6): 581-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.03.002.
3. *Tarlatzis B.C., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J.* Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. Hum. Reprod. Update. 2003; 9(1): 61-76. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmg007.
4. *Loh S., Wang J.X., Matthews C.D.* The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. Hum. Reprod. 2002; 17(5): 1207-11. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.5.1207.
5. *Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L.*; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum. Reprod. 2011; 26(7): 1616-24. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der092.
6. *Luo S., Li S., Li X., Qin L., Jin S.* Effect of pretreatment with transdermal testosterone on poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI: a meta-analysis. Exp. Ther. Med. 2014; 8(1): 187-94. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2014.1683.
7. *Salam H.N., Ezzeldin F., Agameya A.F., Rahman A.F., El-Garem Y.* Defining poor responders in assisted reproduction. Int. J. Fertil. Womens Med. 2005; 50(3): 115-20.
8. *Pandian Z., McTavish A.R., Aucott L., Hamilton M.P., Bhattacharya S.* Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in vitro fertilisation (IVF). Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (1): CD004379. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004379.pub3.
9. *Casson P.R., Lindsay M.S., Pisarska M.D., Carson S.A., Buster J.E.* Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. Hum. Reprod. 2000; 15(10): 2129-32. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.10.2129.
10. *Escriva A.M., Diaz-Garcia C., Monterde M., Rubio J.M., Pellicer A.* Antral follicle priming before intracytoplasmic sperm injection in previously diagnosed low responders: a randomized controlled trial (FOLLPRIM). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(7): 2597-605. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1194.
11. *Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S.C.* et al.; Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize DOocyte Number). A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. Fertil. Steril. 2016; 105(6): 1452-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005.
12. *Polyzos N.P., Drakopoulos P., Parra J., Pellicer A., Santos-Ribeiro S., Tournaye H.* et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. Fertil. Steril. 2018; 110(4): 661-70.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.039.
13. *Esteves S.C., Alviggi C., Humaidan P., Fischer R., Andersen C.Y., Conforti A.* et al. The POSEIDON griteria and its measure of success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 814. https://dx.doi.org/ 10.3389/fendo.2019.00814.

14. *Casson P.R., Lindsay M.S., Pisarska M.D., Carson S.A., Buster J.E.* Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. Hum. Reprod. 2000; 15(10): 2129-32. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.10.2129.
15. *Balasch J., Fabregues F., Penarrubia J., Carmona F., Casamitjana R., Creus M.* et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. Hum. Reprod. 2006; 21(7): 1884-93. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del052.
16. *Frattarelli J.L., Peterson E.H.* Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2004; 81(6): 1713-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.032.
17. *Nagels H.E., Rishworth J.R., Siristatidis C.S., Kroon B.* Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (11): CD009749. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009749.pub2.
18. *Bosdou J.K., Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Toulis K.A., Goulis D.G., Zepiridis L., Tarlatzis B.C.* The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2012; 18(2): 127-45. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr051.
19. *Гависова А.А., Кодылева Т.А., Назаренко Т.А.* Применение тестостерон-содержащего геля при сниженном овариальном резерве у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида). Проблемы репродукции. 2022; 28(5): 39 45. [Gavisova A.A., Kodyleva T.A., Nazarenko T.A. The use of testosterone-containing gel with reduced ovarian reserve in women with infertility in ART programs (IVF/ICSI). Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(5): 39 45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20222805139.
20. *Гависова А.А., Камалетдинов Н.С., Назаренко Т.А., Долгушина Н.В.* Применение андрогенного прайминга при сниженном овариальном резерве у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ИКСИ). Акушерство и гинекология. 2022; 9: 94-101. [Gavisova A.A., Kamaletdinov N.S., Nazarenko T.A., Dolgushina N.V. The use of androgen priming in infertile women with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive technology (IVF/ICSI). Obstetrics and Gynecology. 2022; (9): 94-101. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9.94-101.
21. *Яковлев П.П.* Активность ароматазы Р450 яичников в естественном менструальном цикле и при стимуляции суперовуляции. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(5): 46-55. [Yakovlev P.P. Aromatase P450 activity in the natural menstrual cycle and during controlled ovarian stimulation. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(5): 46-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD66546-55.
22. *Millier S.G., Whitelaw P.F., Smyth C.D.* Follicular oestrogen synthesis: the "two-cell, two-gonadotrophin" model revisited. Mol. Cell. Endocrinol. 1994; 100(1-2): 51-4. https://dx.doi.org/10.1016/0303-7207(94)90278-x.
23. *Friis Wang N., Bogstad J.W., Povi S.E., Petersen M.R., Pinborg A., Yding Andersen C.* et al. Eight weeks of androgen priming by daily low-dose hCG injections before ICSI treatment in women with low ovarian reserve. Hum. Reprod. 2023; 38(4):716-25. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dead012.
24. *Nielsen M.E., Rasmussen I.A., Kristensen S.G., Christensen S.T., Mollgård K., Wreford Andersen E.* et al. In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA. Mol. Hum. Reprod. 2011; 17(1): 63-70. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaq073.
25. *Rice S., Ojha K., Whitehead S., Mason H.* Stage-specific expression of androgen receptor, follicle-stimulating hormone receptor, and anti-Müllerian hormone type II receptor in single, isolated, human preantral follicles: relevance to polycystic ovaries. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92(3): 1034-40. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1697.
26. *Horie K., Takakura K., Fujiwara H., Suginami H., Liao S., Mori T.* Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. Hum. Reprod. 1992; 7(2): 184-90. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137614.
27. *Walters K.A., Handelsman D.J.* Role of androgens in the ovary. Mol. Cell. Endocrinol. 2018; 465: 36-47. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.026.
28. *Weil S., Vendola K., Zhou J., Bondy C.A.* Androgen and follicle stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84(8): 2951-6. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.8.5929.
29. *Vendola K.A., Zhou J., Adesanya O.O., Weil S.J., Bondy C.A.* Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J. Clin. Invest. 1998; 101(12): 2622-9. https://dx.doi.org/10.1172/JCI2081.
30. *Vendola K., Zhou J., Wang J., Bondy C.A.* Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. Hum. Reprod. 1999; 14(9): 2328-32. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.9.2328.
31. *Vendola K., Zhou J., Wang J., Famuyiwa O.A., Bievre M., Bondy C.A.* Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. Biol. Reprod. 1999; 61(2): 353-7. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod61.2.353.
32. *Laird M., Thomson K., Fenwick M., Mora J., Franks S., Hardy K.* Androgen stimulates growth of mouse preantral follicles in vitro: interaction with follicle-stimulating hormone and with growth factors of the TGFb super family. Endocrinology. 2017; 158(4): 920-35. https://dx.doi.org/10.1210/en.2016-1538.
33. *Weil S.J., Vendola K., Zhou J., Adesanya O.O., Wang J., Okafor J., Bondy C.A.* et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83(7): 2479-85. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.7.4917.
34. *Feigenberg T., Simon A., Ben-Meir A., Gielchinsky Y., Laufer N.* Role of androgens in the treatment of patients with low ovarian response. Reprod. Biomed. Online. 2009; 19(6): 888-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.09.012.
35. *Sunkara S.K., Pundir J., Khalaf Y.* Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2011; 22(6): 545-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.01.015.
36. *Zhang Y., Zhang C., Shu J., Guo J., Chang H.-M., Leung P.C.K.* et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2020; 26(2): 247-63. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz046.
37. *González-Comadran M., Durán M., Solà I., Fábregues F., Carreras R., Checa M.A.* Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. Reprod. BioMed. Online. 2012; 25(5): 450-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.07.011.
38. *Noventa M., Vitagliano A., Andrisani A., Blaganje M., Viganò P., Papaelo E.* et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Assist. Rprod. Genet. 2019; 36(4): 673-83. https://dx.doi.org/1007/s10815-018-1383-2.
39. *Katsika E.T., Bosdou J.K., Goulis D.G., Grimbizis G.F., Kolibianakis E.M.* Higher probability of live birth after testosterone pretreatment in women with poor ovarian response undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2022; 37(Suppl. 1): deac105.027.
40. *Neves A.R., Montoya-Botero P., Polyzos N.P.* Androgens and diminished ovarian reserve: the long road from basic science to clinical implementation. A comprehensive and systematic review with meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 227(3): 401-13.e18. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.051.
41. *Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E.* et al.; The Eshre Guideline Group. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum. Reprod. Open. 2020; 2020(2): hoaa009. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa009.
42. *Somboonporn W., Davis S.R., Seif M.W., Bell R.J.* Testosterone for peri- and postmenopausal women. Cochrane Database Syst. Rev. 2005; (4): CD004509. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004509.pub2.

43. *Yeung T.W., Chai J., Li R.H., Lee V.C., Ho P.C., Ng E.H.* A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. Fertil. Steril. 2014; 102(1): 108-115e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.044.

44. *Zhang H.H., Xu P.Y., Wu J., Zou W.W., Xu X.M., Cao X.Y.* et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. J. Ovarian Res. 2014; 7: 93. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-014-0093-3.

45. *Yeung T.W.Y., Li R.H.W., Lee V.C.Y., Chai J., Ng E.H.Y., Ho P.C.* A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of 16 weeks of dehydroepiandrosterone (DHEA) on ovarian reserve markers and IVF outcomes in normal responders. Fertil. Steril. 2013; 100(3, Suppl.): S114.

46. *Artini P.G., Simi G., Ruggiero M., Pinelli S., Di Berardino O.M., Papini F.* et al. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients. Gynecol. Endocrinol. 2012; 28(9): 669-73. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.705386.

47. *Massin N., Cedrin-Durnerin I., Coussieu C., Galey-Fontaine J., Wolf J.P., Hugues J.-N.* Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique – a prospective, randomized, double-blind study. Hum. Reprod. 2006; 21(5): 1204-11. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei481.

48. *Wiser A., Gonen O., Ghetler Y., Shavit T., Berkovitz A., Shulman A.* Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. Hum. Reprod. 2010; 25(10): 2496-500. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq220.

49. *Kim C.H., Howles C.M., Lee H.A.* The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. Fertil. Steril. 2011; 95(2): 679-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1077.

50. *Hoang Q.H., Ho H.S., Do H.T., Nguyen T.V., Nguyen H.P., Le M.T.* Therapeutic effect of prolonged testosterone pretreatment in women with poor ovarian response: a randomized control trial. Reprod. Med. Biol. 2021; 20(3): 305-12. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12383.

Поступила 29.04.2023
Принята в печать 04.07.2023
Received 29.04.2023
Accepted 04.07.2023

Сведения об авторах:
Пшенснова Ирина Васильевна, врач акушер-гинеколог, ООО «Мать и дитя Ярославль», beslema@mail.ru
Яковлев Павел Павлович, к.м.н., врач акушер-гинеколог, ООО «Некст Дженерэйшн Клиник», Москва, iakovlevpp@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1443-9623

Authors' information:
Irina V. Pshenisnova, obstetrician-gynecologist, MD Medical Yaroslavl, beslema@mail.ru
Pavel P. Yakovlev, PhD, obstetrician-gynecologist, Centre for Reproductive Medicine, Co.Ltd. "Next Generation Clinic", Moscow, iakovlevpp@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1443-9623

©Коллектив авторов, 2023

Т.С. ПАНЕВИН[1], А.А. СМЕТНИК[2]

МЕНОПАУЗА В РЕВМАТОЛОГИИ: ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ГИНЕКОЛОГУ?

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

Для большинства ревматических заболеваний характерен половой диморфизм, а наибольшее число пациентов на приеме у ревматолога – женщины. Кроме того, для ревматических, как и для других, заболеваний характерен определенный возраст дебюта, и ряд ревматических заболеваний развивается в период пери- и постменопаузы. С другой стороны, известно, что течение многих ревматических заболеваний может изменяться с изменением репродуктивного статуса женщины – наступления беременности или менопаузы. Наконец, традиционная терапия, используемая для купирования климактерических симптомов – менопаузальная гормонотерапия (МГТ), при ревматических заболеваниях может не назначаться в ряде случаев без обоснованных на то причин. В настоящей публикации рассмотрены, по мнению авторов, наиболее актуальные вопросы менопаузы и климактерического синдрома у пациенток с различными ревматическими заболеваниями, которые могут быть полезны гинекологу в повседневной практике.

***Заключение:** В настоящее время накоплен обширный опыт применения МГТ при различных ревматических заболеваниях. Безусловно, МГТ не должна рассматриваться как компонент лечения ревматических заболеваний, однако и ревматическое заболевание не должно рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению МГТ. Окончательное решение о назначении МГТ в сложных ситуациях должно приниматься коллегиально при участии ревматолога, гинеколога и хорошо осведомленной о пользе и рисках пациентки.*

***Ключевые слова**: менопауза, менопаузальная гормонотерапия, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра, системные заболевания соединительной ткани.*

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

Для цитирования: Паневин Т.С., Сметник А.А. Менопауза в ревматологии: что важно знать гинекологу? Акушерство и гинекология. 2023; 8: 30-37
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.140

©A group of authors, 2023

T.S. PANEVIN[1], A.A. SMETNIK[2]

MENOPAUSE IN RHEUMATOLOGY: WHAT IS IMPORTANT FOR A GYNECOLOGIST TO KNOW?

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

Most rheumatic diseases are characterized by sexual dimorphism, while the greatest numbers of patients are women at the rheumatologist's office. Moreover, rheumatic and other diseases are typified by a certain age of their onset, and a number of rheumatic diseases develop in peri- and postmenopause. On the other hand, it is known that the course of many rheumatic diseases can be variable with a woman's reproductive status change: the onset of pregnancy or menopause. Finally, the traditional therapy (menopausal hormone therapy (MHT)) used to relieve menopausal symptoms may not be prescribed in rheumatic diseases in some cases for no reasonable reason. This publication considers the most pressing issues of menopause and menopausal syndrome, according to the authors' opinion, in patients with various rheumatic diseases, which can be useful for a gynecologist in everyday practice.

***Conclusion:** Extensive experience in using MHT for various rheumatic diseases has been currently accumulated. Undoubtedly, MHT should not be considered as a component of the treatment of rheumatic diseases; however, a rheumatic disease must not deem as an absolute contraindication to MHT either. The final decision on the prescription of MHT in difficult situations should be made collectively with the participation of a rheumatologist, a gynecologist, and a patient who is well aware of benefits and risks.*

Keywords: *menopause, menopausal hormone therapy, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, gout, systemic connective tissue diseases.*

Authors' contributions: Panevin T.S. – concept, search work, writing the text; Smetnik A.A. – writing, editing the text; final approval of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: Search and analytical work was done without financial support.

For citation: Panevin T.S., Smetnik A.A.
Menopause in rheumatology: what is important for gynecologist to know?
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 30-37 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.140

После снижения содержания половых гормонов в организме женщины формируется шлейф нейровегетативных и обменных нарушений, с которыми женщина не должна оставаться одна. Хорошо известно, что наступление периода менопаузального перехода и постменопаузы ассоциировано не только с классическими климактерическими симптомами, но и с развитием или ухудшением течения многих соматических заболеваний. Большинство пациентов ревматолога – это женщины.

В контексте менопаузы в ревматологии существует ряд актуальных вопросов. Во-первых, ряд ревматических заболеваний развивается или изменяет свое течение с наступлением менопаузы. Во-вторых, наступление менопаузы может быть ассоциировано с появлением или усилением суставных болей. В-третьих, течение и лечение ревматических заболеваний может сопровождаться ранней и преждевременной менопаузой. В-четвертых, иммуновоспалительные ревматические заболевания и постменопауза ассоциированы с развитием остеопороза. Наконец, существуют трудности в назначении менопаузальной гормонотерапии (МГТ) при ревматических заболеваниях, в первую очередь из-за возможного увеличения риска развития ее специфических осложнений (в первую очередь тромбозов).

Вместе с тем нужно понимать, что патогенез ревматических заболеваний крайне гетерогенен, и зачастую один и тот же препарат МГТ может оказывать принципиально разные плейотропные эффекты на ревматические заболевания. Настоящая публикация адресована в первую очередь практикующим врачам-гинекологам с целью увеличения знаний в области ревматологии, необходимых при решении вопроса о возможности назначения МГТ у пациенток с сопутствующей ревматической патологией.

Суставная боль и менопауза

Дефицит эстрогенов может сопровождаться появлением или усилением боли в суставах. В исследовании Women's Health Initiative study (WHI) среди 16 608 участниц встречаемость хронической мышечно-скелетной боли достигала 20%; при этом женщины, принимавшие МГТ хотя бы в течение 1 года, в среднем значимо реже жаловались на данный симптом [1]. В то же время женщины, получавшие комбинацию конъюгированного эквинного эстрогена 0,625 мг/сут + медроксипрогестерона ацетат 2,5 мг/сут, более часто сообщали об улучшении симптоматики суставной боли и скованности, по сравнению с группой, получавшей плацебо (47,1% против 38,4%; отношение шансов (ОШ) 1,43; 95% ДИ 1,24–1,64; $p<0,001$). В другом исследовании среди женщин азиатской популяции в возрасте 44–55 лет ($n=2125$) суставная боль или скованность встречались в среднем в каждом четвертом случае и значимо чаще отмечались у женщин в постменопаузе в сравнении с женщинами с сохраненным менструальным циклом [2].

Отмечено, что важным фактором возникновения хронической мышечно-скелетной боли является стремительность возникновения дефицита эстрогенов, которая может быть обусловлена хирургическим вмешательством (пангистерэктомия), прекращением приема МГТ, а также при применении антиэстрогенных препаратов при лечении злокачественных новообразований молочной железы. Так, по данным японского исследования, среди 329 пациенток, получавших ингибиторы ароматазы (анастрозол или эксеместан), в среднем уже через 6 месяцев от начала терапии 27% отметили появление выраженных артралгий, что в ряде случаев служило причиной отмены данных препаратов [3].

В исследовании ATAC ($n=5433$), в ходе которого сравнивались эффективность и безопасность двух антиэстрогенных препаратов – анастрозола и тамоксифена, появление болей в суставах отмечалось у 36,5 и 30,9% пациенток. При этом предшествующий анамнез по проведению МГТ, который прекращен на время химиотерапии, ассоциировался с более частым появлением артралгий – 40,6 и 28,4% ($p<0,0001$) [4].

Анальгетическое действие эстрогенов может быть обусловлено присутствием эстрогеновых рецепторов и фермента ароматазы в центральной нервной системе (ЦНС). Согласно экспериментальным работам, оба типа эстрогеновых рецепторов широко представлены в ЦНС – в ядрах тройничного нерва, задних корешков спинного мозга, а также в областях мозга, отвечающих за модуляцию стресса, тревоги и боли. На уровне ЦНС действие эстрогенов способно активировать нисходящие антиноцицептивные пути (в том числе эндорфиновую систему) и подавлять афферентацию адренергической системы, определяющую передачу болевых сигналов [5].

Еще одним потенциальным механизмом регуляции боли является влияние эстрогенов на воспаление. Показано, что под действием эстрогенов ингибируется синтез провоспалительных цитоки-

нов (интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли), а также активность клеток неспецифического иммунитета [6].

Косвенным подтверждением влияния эстрогенов на восприятие боли является фибромиалгия – заболевание, характеризующееся распространенной болью, утомляемостью, психоэмоциональными проблемами, нарушением сна и когнитивных функций. Отмечено, что данное заболевание встречается до 10 раз чаще у женщин, а пик дебюта фибромиалгии приходится на возраст, соответствующий перименопаузе (45–50 лет). При этом женщины с эндокринными нарушениями, сопровождающимися ранней менопаузой, или перенесшие пангистерэктомию, более склонны к развитию фибромиалгии, чем женщины с естественной менопаузой [7].

Остеоартрит и менопауза

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов и ведущей причиной потери трудоспособности среди взрослого населения. В основе развития заболевания лежит множество факторов, среди которых: возраст (первичный ОА, то есть ОА не после травмы и не на фоне системного заболевания, крайне редко развивается в возрасте до 40 лет), женский пол (в первую очередь это актуально для ОА коленных суставов и мелких суставов кистей), метаболический синдром, регулярные неадекватные физические нагрузки и т.д. Большинство больных ОА – женщины в постменопаузе. В исследовании WHI было отмечено, что 44% женщин в постменопаузе имеют проявления ОА, и его встречаемость положительно коррелирует с индексом массы тела [8]. Кроме того, отмечено, что скорость потери хрящевой ткани после 50 лет значимо больше у женщин по сравнению с мужским полом [9].

Лечение ОА предусматривает комплексный подход с модификацией образа жизни, назначением болезнь-модифицирующих препаратов замедленно действия (так называемых хондропротекторов), а также коррекцию сопутствующих состояний, способных усугублять поражение суставов. Влияние эстрогенов на ОА было показано в исследованиях генетических полиморфизмов эстрогеновых рецепторов. Так, полиморфизм в гене *ERα* может быть ассоциирован с риском тяжелого ОА крупных суставов нижних конечностей [10], а генотип ERα PpXx был связан с генерализованным ОА (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,03–3,24) [11].

Влияние эстрогенов на структурные компоненты сустава в целом можно охарактеризовать как анаболическое и противовоспалительное. Эстрогены стимулируют синтез структурных компонентов хряща, увеличивая экспрессию трансформирующего фактора роста β и инсулиноподобных факторов роста I и II, уменьшают субхондральную резорбцию костной ткани, а также ингибируют такие воспалительные пути, как NF-κB, циклооксигеназный, снижает активность синтетазы оксида азота [12]. Кроме того, положительные эффекты эстрогенов в отношении абдоминального ожирения также могут быть положительным фактором в течении ОА. Наконец, вышеописанный модулирующий эффект эстрогенов на проведение и восприятие болевого импульса также актуален для пациентов с ОА, испытывающих хроническую мышечно-скелетную боль [5].

О влиянии менопаузы и МГТ на развитие и течение ОА опубликовано ряд исследований. На сегодняшний день получены противоречивые данные о взаимосвязи ранней менопаузы и риска развития или более тяжелого течения ОА. Интересно, что проведение пангистерэктомии в анамнезе ассоциировалось с более высоким общим риском развития ОА, а также более частой встречаемостью артроза коленных и первых запястно-пястных суставов [12, 13].

Наиболее важным критерием эффективности метода воздействия на течение ОА является снижение риска эндопротезирования суставов. Результаты исследований влияния МГТ на течение ОА и риск артропластики собраны и подробно отражены в обзоре Hussain S.M. et al. [14]. В основном эти результаты носят разнонаправленный характер как для ОА коленных и тазобедренных суставов, так и для ОА мелких суставов кистей, однако в рекомендациях международного общества по менопаузе [15] отмечено, что применение МГТ может уменьшить суставную и мышечную боль, а также об отсутствии достоверных данных о положительном или отрицательном влиянии МГТ на риск ОА (уровень доказательности 1+). В то же время применение МГТ может способствовать уменьшению потери суставного хряща и риска эндопротезирования суставов [сильная рекомендация (А)].

Таким образом, ОА является заболеванием, по которому накоплена наибольшая исследовательская база влияния МГТ на его течение. С учетом отсутствия увеличения риска специфических осложнений МГТ, связанных с патогенезом ОА, применение МГТ при наличии показаний может быть использовано и с расчетом на возможный положительный эффект для суставов.

Подагра и менопауза

Подагра является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов и характеризуется рецидивирующими подагрическими приступами артрита/бурсита/теносиновита у лиц с гиперурикемией. Несмотря на то что большинство пациентов с подагрой – мужчины, в эпидемиологии и клинической картине подагры у женщин есть свои особенности. Так, за исключением наследственных форм и лекарственно-индуцированной подагры (в первую очередь за счет приема петлевых диуретиков), нарушения пуринового обмена с развитием приступов артрита у женщин в основном развиваются в постменопаузе [16]. По данным отечественного исследования, среди 51 женщины с подагрой средний возраст дебюта составил 47 лет, а 59% пациенток уже находились в постменопаузе [17]. С другой стороны, важным вкладом в более низкую распространенность подагры среди женщин вносит и нетипичность клинической картины, а именно преимущественное поражение суставов

верхних конечностей, что может затруднять постановку диагноза. Разумеется, не только дефицит половых гормонов является фактором более частой распространенности подагры в постменопаузе; важную роль играет сопутствующая коморбидная патология, в первую очередь артериальная гипертензия и инсулинорезистентность, а также поражение почек.

Протективный эффект эстрогенов у женщин при подагре обусловлен двумя механизмами: урикозурическим и противовоспалительным. Урикозурический эффект связан с влиянием эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты путем модуляции экспрессии уратных транспортеров в почках – основном органе, регулирующем содержание мочевой кислоты в крови. Противовоспалительный эффект эстрогенов обусловлен способностью ингибировать активацию лейкоцитов кристаллами моноурата натрия, тормозя таким образом развитие подагрического воспаления [16]. Гипоурикемический эффект был показан в нескольких исследованиях, в том числе в ретроспективном анализе NHANES III, где применение МГТ в анамнезе ассоциировалось с более низким уровнем мочевой кислоты (в среднем на 0,24 мг/дл; 95% ДИ 0,11–0,36) [18].

Влияние МГТ на риск развития подагры было проанализировано в двух крупных исследованиях. В ретроспективном анализе исследования The Nurses' Health Study женщины, получавшие МГТ (как моно-, так и комбинированную терапию) хотя бы в течение 1 года, имели более низкий шанс развития подагры (скорректированный ОР 0,82; 95% ДИ 0,7–0,96) [19]. В другом крупном исследовании применение комбинированной МГТ, но не монотерапии эстрогенами сопровождалось значимым снижением риска развития подагры, что говорит возможном вкладе гестагенного компонента [20]. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных, можно предположить, что именно применение метаболически нейтральных гестагенов может приводить к такому эффекту. Интересно, что в данном исследовании применение норэтистерона ацетата, медроксипрогестерона ацетата в качестве гестагенного компонента, а также тиболона ассоциировалось со снижением риска подагры, что требует дальнейшего уточнения в проспективных исследованиях.

В целом назначение МГТ при наличии климактерических нарушений у пациенток с сопутствующей подагрой имеет очень большой положительный потенциал с точки зрения метаболических и противовоспалительных эффектов эстрогенов при данном заболевании.

Ревматоидный артрит и менопауза

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием суставов с возможным вовлечением других органов и систем, в отсутствие лечения, как правило, приводящим к необратимому деструктивному поражению суставов верхних конечностей, с развитием устойчивой функциональной недостаточности. Для данного заболевания, как и для другой ревматической патологии, характерно преобладание женщин (в среднем женщины страдают РА в 3 раза чаще), а «гребень» возраста дебюта приходится на 40–60 лет [21].

Одним из факторов, влияющих на активность РА, является репродуктивный статус женщины. Так, отмечено, что во время беременности более 60% женщин отмечают улучшение течения РА, снижение дозы или потребности в базисной противовоспалительной терапии; в то же время послеродовой период, как правило, сопровождается обострением, а также в целом характеризуется более высоким риском развития РА у здоровых женщин; в то время как ранняя менопауза является независимым фактором риска развития серонегативного РА [22].

В связи с появлением в последние 10 лет большого количества новых генно-инженерных биологических препаратов, а также ингибиторов JAK-киназ все большее число пациентов способно достичь ремиссии РА. В последние годы выделен отдельный фенотип заболевания – резистентный, или труднолечимый, РА (difficult-to-treat RA) [23]. В основных рекомендациях по ведению пациентов с трудно поддающимся лечению РА указано на необходимость выявления и коррекции сопутствующих состояний, который могут влиять на боль при РА и достижение ремиссии, в первую очередь – на ожирение и фибромиалгию (оба заболевания у женщин чаще встречаются именно в пери- и постменопаузе) [24].

Кроме того, были проведены исследования касательно овариального резерва при РА. В двух исследованиях, включавших суммарно 242 женщины с РА без анамнеза использования терапии циклофосфамидом и других препаратов, способных влиять на овариальный резерв, отмечались значимо более низкие показатели антимюллерова гормона, по сравнению с контрольной группой [25, 26].

Учитывая возраст дебюта РА, а также взаимосвязь между репродуктивным статусом женщины и активностью заболевания, актуальным является вопрос о влиянии МГТ на риск развития и динамику течение РА. По данным ретроспективного анализа WHI, прием МГТ в анамнезе как в виде монотерапии эстрогенами, так и в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом сопровождался статистически незначимым снижением риска развития РА (ОР 0,74; 95% ДИ 0,51–1,10); однако следует отметить, что распространенность РА в данном исследовании была в 2 раза ниже по сравнению с общепопуляционными показателями [27]. Кроме того, существовала тенденция к увеличению этой разницы уже на второй год приема МГТ, а в дальнейшем данный эффект был более выражен именно для монотерапии эстрогенами. Результаты корейского аналога NHANES показали схожие результаты (ОШ развития РА 0,80; 95% ДИ 0,62–1,04; p=0,09) [28]. Однако, по результатам анализа данных из шведского исследования EIRA, показано, что применение комбинированной МГТ, но не монотерапии эстрогенами ассоциировалось со значимым снижением риска развития АЦЦП-позитивного РА (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,3–0,9), и данный эффект был наиболее выражен в возрастной группе 50–59 лет [29].

Влияние МГТ на течение РА было изучено в ряде исследований, где среди 88 пациенток с РА проводилось изучение терапии трансдермальным эстрадиолом (50 мкг/сут) в комбинации с норэтистерона ацетатом в сравнении с препаратами кальция и витамина D на показатели минеральной плотности и костного обмена, где ожидаемо были получены более выраженные положительные результаты в группе МГТ. Однако в подгруппе с «хорошим ответом на МГТ» (повышение уровня эстрадиола крови более 100 пмоль/л у 58,4%) через 6 месяцев были отмечены и положительные эффекты на течение РА, а именно значимое снижение индексов активности РА (DAS28), уровня СОЭ, а также субъективных показателей оценки боли и скованности. Кроме того, повышение уровня эстрадиола на фоне применения МГТ ассоциировалось с более низкими показателями интерлейкина-6 [30].

Более крупный ретроспективный анализ трех исследований, включавших 4474 женщины с РА, получавших лечение тоцилизумабом и/или традиционные базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид и т.д.), показал, что женщины в перименопаузе имели значимо более низкие шансы достижения ремиссии в сравнении с пациентками в репродуктивном периоде (скорректированное ОР 0,78; 95% ДИ 0,61–0,99); однако прием экзогенных эстрогенов в пери- или ранней постменопаузе был ассоциирован в большим шансом достижения ремиссии РА (скорректированное ОР 1,20; 95% ДИ 1,01–1,43), в то время как для поздней менопаузы данного эффекта не отмечалось [31].

Таким образом, для уточнения значимости влияния МГТ на течение РА необходимы дальнейшие проспективные исследования с более крупными выборками, однако уже имеющиеся результаты имеют весьма обнадеживающий характер в плане комплексного подхода ведения женщин с РА.

Системная красная волчанка и менопауза

Системная красная волчанка (СКВ) является классической моделью аутоиммунного заболевания, которое поражает преимущественно женщин. Редкость дебюта СКВ до полового созревания и в постменопаузе, а также ухудшение течения заболевания во время беременности актуализирует вопрос влияния женских половых гормонов на его патогенез [32]. Отмечено, что определенные полиморфизмы в генах эстрогеновых рецепторов могут быть ассоциированы с более ранним или более поздним развитием СКВ и определенным спектром клинических проявлений [33, 34]. Кроме того, отмечено, что при дебюте СКВ в постменопаузе отмечаются менее выраженные внутриорганные поражения и кожные проявления, однако чаще встречаются поражение легких, синдром Шегрена и серозиты [32].

Фактическое применение МГТ при СКВ остается низким, что связано с опасениями риска обострения ревматического заболевания, а также с повышенным риском тромбозов, особенно при наличии сопутствующего антифосфолипидного синдрома. Однако отмечено, что применение МГТ при СКВ относительно безопасно, поскольку низкие дозы эстрадиола имеют значимо меньшую силу эффекта по сравнению с этинилэстрадиолом в оральных контрацептивах (примерно в 6 раз) [35]. В настоящее время Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR) сформированы рекомендации по ведению гинекологической патологии и репродуктивных аспектов у женщин с СКВ [36, 37]. В обеих публикациях допускается применение трансдермальных форм эстрадиола при наличии выраженных проявлений климактерического синдрома при условии низкой активности или ремиссии СКВ в отсутствие выявления антифосфолипидных антител. Влияние МГТ на риск обострения СКВ наиболее полно представлено в обзоре исследований международных баз с 1982 по 2012 гг., где отмечено, что в целом применение комбинированных оральных контрацептивов и МГТ не приводит к клинически значимому увеличению активности СКВ [38].

Важным гинекологическим аспектом СКВ остается вероятность ранней и преждевременной менопаузы, что может быть обусловлено как терапией циклофосфамидом, так и аутоиммунным компонентом. В целом проведенные исследования показывают, что при СКВ менопауза в большинстве случаев своевременная, однако в целом раннее ее наступление встречается чаще, чем в общей популяции (более 10% пациенток), и в первую очередь связано с терапией циклофосфамидом [32].

Таким образом, само по себе наличие СКВ является фактором риска различных нарушений, развивающихся или усугубляющихся в постменопаузе, таких как остеопороз и метаболический синдром. При наличии показаний и в отсутствие противопоказаний назначение МГТ с целью купирования тяжелых проявлений климактерического синдрома может играть важную роль в улучшении дальнейшего качества жизни пациентки. Актуальным вопросом остается поиск предикторов, позволяющих достоверно спрогнозировать увеличение активности СКВ после назначения экзогенных эстрогенов.

Системная склеродермия и менопауза

Системная склеродермия (ССД) является редким системным заболеванием соединительной ткани, в основе которого лежат аутоиммунные реакции с выработкой специфических аутоантител, нарушения микроциркуляции с развитием синдрома Рейно, а также фибротические нарушения кожи и стенки сосудов. Данным заболеванием страдают преимущественно женщины работоспособного возраста. По мнению авторов, именно при данном заболевании требуется максимальное внимание гинеколога с точки зрения стадии репродуктивного старения женщины и своевременного купирования при наличии климактерических симптомов [39]. В связи с тем, что при ССД поражаются преимущественно открытые участки кожи, высказывают-

ся определенные опасения касательно назначения МГТ с учетом возможного негативного влияния эстрогенов на толщину кожи, однако проведенные на сегодняшний день исследования не выявили такого влияния [40].

Важным моментом является уязвимость больных ССД в плане снижения минеральной плотности костной ткани. В основе этого явления лежит целый ряд негативных факторов. Во-первых, пациентки с ССД зачастую вынуждены постоянно принимать средние дозы глюкокортикостероидов (обычно 1–2 таблетки метилпреднизолона); во-вторых, в связи с поражением открытых участков кожи (в основном лица и кистей) может нарушаться синтез витамина D в них. Применение циклофосфамида по некоторым показаниям, а также аутоиммунный фактор могут стать причинами ранней и преждевременной менопаузы, что также ассоциировано с более высоким риском остеопороза. В нескольких исследованиях средний возраст наступления менопаузы при ССД составлял 45–46 лет [39]. Еще одним важным фактором, негативно влияющим на минеральную плотность, может быть прием ингибиторов протонной помпы по поводу сопутствующего рефлюкс-эзофагита, который является следствием поражения нижних отделов пищевода при склеродермии.

Одним из обязательных симптомов ССД, который имеют 99% пациентов, является синдром Рейно, характеризующийся побелением и/или посинением пальцев кистей, что обусловлено вазоспастическими реакциями. В то время как эстрогены характеризуются вазодилатирующим эффектом за счет стимуляции секреции простациклина, улучшения доступности оксида азота, снижения синтеза вазоконстриктора эндотелина-1, а также уменьшения пролиферации и роста гладких миоцитов сосудов [41]. Положительное влияние МГТ на микроциркуляцию проводилось среди 105 здоровых человек, которым в течение 1 года каждые 3 месяца проводилась капилляроскопия – основной инструментальный метод верификации склеродермии при наличии синдрома Рейно [42]. Отмечено, что при применении как перорального, так и трансдермального эстрадиола в комбинациях с дидрогестероном, а также тиболона значимо увеличивалась скорость кровотока без существенного влияния на морфологическую структуру капилляров (что и ожидаемо, учитывая исходное отсутствие морфологических изменений сосудов у здоровых лиц).

Более значимое влияние МГТ в плане микроциркуляторных нарушений при ССД описали итальянские ученые по результатам двух исследований. В первом из них было отмечено, что постменопауза является значимым фактором риска развития легочной гипертензии – типичного осложнения лимитированной формы ССД [43]. А во втором исследовании по результатам ретроспективного анализа со средним сроком наблюдения 7 лет среди 61 пациентки с лимитированной формой показано, что среди 20 пациенток, принимавших МГТ, ни у кого за все время наблюдения не развилась легочная гипертензия, в то время как в группе сравнения встречаемость данного осложнения составила 19,5% [44].

Таким образом, применение МГТ при ССД при наличии соответствующих показаний и отсутствии противопоказаний может оказывать положительное влияние на минеральную плотность костной ткани и микроциркуляторные нарушения.

Заключение

МГТ остается главным и наиболее эффективным методом лечения пери- и постменопаузальных симптомов. В настоящее время накоплен обширный опыт применения МГТ при различных ревматических заболеваниях. Безусловно, МГТ не должна рассматриваться как компонент лечения ревматических заболеваний, однако и ревматическое заболевание не должно рассматриваться как абсолютное противопоказание к назначению МГТ. Окончательное решение о назначении МГТ в сложных ситуациях должно приниматься коллегиально при участии ревматолога, гинеколога и хорошо осведомленной о пользе и рисках пациентки.

Литература/References

1. *Barnabei V.M., Cochrane B.B., Aragaki A.K., Nygaard I., Williams R.S., McGovern P.G.* et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet. Gynecol. 2005; 105(5, Pt. 1): 1063-73. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18.
2. *Ho S.C., Chan S.G., Yip Y.B., Cheng A., Yi Q., Chan C.* et al. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. Maturitas. 1999; 33(3): 219-27. https://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122(99)00056-0.
3. *Horimoto Y., Saito M., Kasumi F.* Arthralgia in 329 patients taking aromatase inhibitors. Breast Care (Basel). 2009; 4(5): 319-23. https://dx.doi.org/10.1159/000236050.
4. *Sestak I., Cuzick J., Sapunar F., Eastell R., Forbes J.F., Bianco A.R., Buzdar A.U.*; ATAC Trialists' Group. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol. 2008; 9(9): 866-72. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70182-7.
5. *Паневин Т.С., Бобкова А.О., Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г.* Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. Терапевтический архив. 2022; 94(5): 683-8. [Panevin T.S., Bobkova A.O., Karateev A.E., Zotkin E.G. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: a review. Terapevticheskii Arkhiv. 2022; 94(5): 683-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490.
6. *Nilsson B.O.* Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. Inflamm. Res. 2007; 56(7): 269-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00011-007-6198-z.
7. *Pamuk O.N., Dönmez S., Cakir N.* Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. Clin. Rheumatol. 2009; 28(5): 561-4. https://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1087-1.
8. *Multanen J., Heinonen A., Häkkinen A., Kautiainen H., Kujala U.M., Lammentausta E.* et al. Bone and cartilage characteristics in postmenopausal women with mild knee radiographic osteoarthritis and those without radiographic osteoarthritis. J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2015; 15(1): 69-77.
9. *Ding C., Cicuttini F., Blizzard L., Scott F, Jones G.* A longitudinal study of the effect of sex and age on rate of change in knee cartilage volume in

adults. Rheumatology (Oxford). 2007; 46(2): 273-9. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel243.

10. *Riancho J.A., García-Ibarbia C., Gravani A., Raine E.V., Rodríguez-Fontenla C., Soto-Hermida A.* et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18(7): 927-33. https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.002.
11. *Ushiyama T., Ueyama H., Inoue K., Nishioka J., Ohkubo I., Hukuda S.* Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. J. Rheumatol. 1998; 25(1): 134-7.
12. *Паневин Т.С., Юренева С.В., Зоткин Е.Г.* Менопаузальная гормонотерапия при ревматических заболеваниях: остеоартрит. Акушерство и гинекология. 2021; 12: 50-7. [Panevin T.S., Yureneva S.V., Zotkin E.G. Menopausal hormone therapy for rheumatic diseases: osteoarthritis. Obstetrics and Gynecology. 2021; (12): 50-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.50-57.
13. *Spector T.D., Hart D.J., Brown P., Almeyda J., Dacre J.E., Doyle D.V., Silman A.J.* Frequency of osteoarthritis in hysterectomized women. J. Rheumatol. 1991; 18(12): 1877-83.
14. *Hussain S.M., Cicuttini F.M., Alyousef B., Wang Y.* Female hormonal factors and osteoarthritis of the knee, hip and hand: a narrative review. Climacteric. 2018; 21(2): 132-9. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1421926.
15. *Baber R.J., Panay N., Fenton A.*; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19(2): 109-50. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
16. *Паневин Т.С., Юренева С.В.* Менопаузальная гормонотерапия при ревматических заболеваниях (подагра). Акушерство и гинекология. 2021; 9: 36-41. [Panevin T.S., Yureneva S.V. Menopausal hormone therapy for rheumatic diseases (gout). Obstetrics and Gynecology. 2021; (9): 36-41. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41.
17. *Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г.* Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 178-82. [Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Barskova V.G. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(2): 178-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-178-182.
18. *Hak A.E., Choi H.K.* Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Res. Ther. 2008; 10(5): R116. https://dx.doi.org/10.1186/ar2519.
19. *Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F., Choi H.K.* Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69(7): 1305-9. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.109884.
20. *Bruderer S.G., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R.* Association of hormone therapy and incident gout: population-based case-control study. Menopause. 2015; 22(12): 1335-42. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000474.
21. *Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Smith E., Bettampadi D., Mansournia M.A.* et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78(11): 1463-71. https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920.
22. *Паневин Т.С., Юренева С.В., Зоткин Е.Г., Кошелева Н.М.* Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите. Проблемы репродукции. 2022; 28(1): 149-58. [Panevin T.S., Yureneva S.V., Zotkin E.G., Kosheleva N.M. Morphological structure of the placenta as a result of its increment. Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(1): 149-58. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202228011149.
23. *Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.* Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022; 16(2): 13-20. [Gordeev A.V., Matyanova E.V., Olyunin Yu.A. et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. Modern Rheumatology Journal. 2022; 16(2): 13-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-13-20.
24. *de Hair M.J.H., Jacobs J.W.G., Schoneveld J.L.M., van Laar J.M.* Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. Rheumatology (Oxford). 2018; 57(7): 1135-44. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex349.
25. *Henes M., Froeschlin J., Taran F.A., Brucker S., Rall K.K., Xenitidis T.* et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. Rheumatology (Oxford). 2015; 54(9): 1709-12. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev124.
26. *Brouwer J., Dolhain R.J.E.M., Hazes J.M.W., Visser J.A., Laven J.S.E.* Reduced ovarian function in female rheumatoid arthritis patients trying to conceive. ACR Open Rheumatol. 2019; 1(5): 327-35. https://dx.doi.org/10.1002/acr2.11043.
27. *Walitt B., Pettinger M., Weinstein A., Katz J., Torner J., Wasko M.C.* et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. Arthritis Rheum. 2008; 59(3): 302-10. https://dx.doi.org/10.1002/art.23325.
28. *Jeong H.S., Hong S.J., Choi S.J., Kim J.H., Song G.G., Jung J.H.* Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. Maturitas. 2018; 112: 24-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.017.
29. *Orellana C., Saevarsdottir S., Klareskog L., Kim J.H., Song G.G., Jung J.H.* Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. Eur. J. Epidemiol. 2015; 30(5): 449-57. https://dx.doi.org/10.1007/s10654-015-0004-y.
30. *Forsblad-d'Elia H., Carlsten H.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis stabilises bone mineral density by digital x-ray radiogrammetry in a randomised controlled trial. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70(6): 1167-8. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137133.
31. *Daraghmeh D.N., Hopkins A.M., King C., Abuhelwa A.Y., Wechalekar M.D., Proudman S.M.* et al. Female reproductive status and exogenous sex hormone use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. Rheumatology (Oxford). 2023; 62(2): 583-95. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac357.
32. *Паневин Т.С., Попкова Т.В., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., Ледина А.В.* Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: pro et contra. Научно-практическая ревматология. 2023; 61(1): 70-6. [Panevin T.S., Popkova T.V., Reshetnyak T.M., Kosheleva N.M., Ledina A.V. Menopausal hormone therapy in systemic lupus erythematosus: Pro et contra. Rheumatology Science and Practice. 2023; 61(1): 70-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2023-70-76.
33. *Johansson M., Arlestig L., Möller B., Smedby T., Rantapää-Dahlqvist S.* Oestrogen receptor (alpha) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(11): 1611-7. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.032425.
34. *Stavrou I., Zois C., Ioannidis J.P., Tsatsoulis A.* Association of polymorphisms of the oestrogen receptor alpha gene with the age of menarche. Hum. Reprod. 2002; 17(4): 1101-5. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.4.1101.
35. *Buyon J.P., Wallace D.L.* The endocrine system, use of exogenous estrogens, and the urogenital tract. In: Wallace D.J., Hahn B.J., eds. Dubois' lupus erythematosus. 5th ed. Baltimore: William et Wilkins; 1997: 817-34.
36. *Sammaritano L.R., Bermas B.L., Chakravarty E.E., Chambers C., Clowse M.E.B., Lockshin M.D.* et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Rheumatol. 2020; 72(4): 529-56. https://dx.doi.org/10.1002/art.41191.
37. *Andreoli L., Bertsias G.K., Agmon-Levin N., Khamashta M., King J., Lojacono A.* et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid

syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(3): 476-85. https://dx.doi.org/10.1136/annrheum-dis-2016-209770.

38. *Rojas-Villarraga A., Torres-Gonzalez J.V., Ruiz-Sternberg Á.M.* Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(8): e104303. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104303.

39. *Паневин Т.С., Ананьева Л.П.* Патогенетическое обоснование назначения менопаузальной гормонотерапии при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(4): 538-45. [Panevin T.S., Ananyeva L.P. Pathogenetic rationale for prescribing menopausal hormone therapy for systemic sclerosis. Rheumatology Science and Practice. 2022; 60(4): 538-45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2022-538-545.

40. *Avouac J., Pezet S., Gonzalez V., Baudoin L., Cauvet A., Ruiz B.* et al. Estrogens counteract the profibrotic effects of TGF-β and their inhibition exacerbates experimental dermal fibrosis. J. Invest. Dermatol. 2020; 140(3): 593-601.e7. https://dx.doi.org/10.1016/ j.jid.2019.07.719.

41. *Lekakis J., Mavrikakis M., Papamichael C., Papazoglou S., Economou O., Scotiniotis I.* et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. Am. Heart J. 1998; 136(5): 905-12. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70137-1.

42. *Haenggi W., Linder H.R., Birkhaeuser M.H., Schneider H.* Microscopic findings of the nail-fold capillaries--dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. Maturitas. 1995; 22(1): 37-46. https://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(95)00911-4.

43. *Scorza R., Caronni M., Bazzi S., Nador F., Beretta L., Antonioli R.* et al. Post menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002; 966: 238-46. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04221.x.

44. *Beretta L., Caronni M., Origgi L., Ponti A., Santaniello A., Scorza R.* Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. Scand. J. Rheumatol. 2006; 35(6): 468-71. https://dx.doi.org/10.1080/03009740600844498.

Поступила 01.06.2023
Принята в печать 24.07.2023
Received 01.06.2023
Accepted 24.07.2023

Сведения об авторах:
Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., врач-эндокринолог, н.с. отдела воспалительных заболеваний суставов, НИИР им. В.А. Насоновой Министерства науки и высшего образования РФ, +7(914)207-43-67, tarasel@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-5290-156X, 115522, Россия, Москва, ул. Каширское шоссе, д. 34А.
Сметник Антонина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, asmetnik@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Taras S. Panevin, Ph.D., Endocrinologist, Researcher at the Department of Inflammatory Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, +7(914)207-43-67, tarasel@list.ru, 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34A.
Antonina A. Smetnik, Ph.D., Head of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, asmetnik@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

А.И. ЩЕГОЛЕВ, У.Н. ТУМАНОВА, В.Н. СЕРОВ

РОЛЬ ПЛАЦЕНТЫ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НОВОРОЖДЕННОГО

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

Представлен анализ литературы о роли патологии плаценты в развитии поражений головного мозга плода и новорожденного. Повреждения структур и нарушения функций плаценты могут явиться причиной нарушений развития плода и заболеваний новорожденного. Данные литературы указывают, что нарушения имплантации (в виде преэклампсии), расстройства кровообращения в материнском (ускоренное созревание и инфаркты ворсин, преждевременная отслойка плаценты) и плодном компартменте (тромботическая васкулопатия ворсин) плаценты, инфекционно-воспалительные и иммунные процессы (острый хориоамнионит, хронический виллит, фунизит), массивные отложения периворсинкового фибрина, врастание плаценты, а также аномалии пуповины могут привести к неврологическим расстройствам и поражениям головного мозга новорожденного. Усугубляющими факторами являются множественность и сочетание различных видов нарушений плаценты. Наиболее частыми поражениями головного мозга считаются развитие ишемических повреждений, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, церебрального паралича. Важным моментом ряда нарушений плаценты является риск повторного их развития при последующих беременностях.

***Заключение:** Несмотря на то что морфологическое исследование плаценты осуществляется только после родов, полученные при нем результаты необходимы акушерам и неонатологам для полноценной диагностики заболеваний новорожденного, а также для определения тактики лечения, в частности, поражений головного мозга.*

***Ключевые слова:** плацента, плод, новорожденный, головной мозг.*

Вклад авторов: Щеголев А.И. – обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Туманова У.Н. – сбор публикаций, получение данных для анализа, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Серов В.Н. – анализ материала по теме, редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Роль плаценты в развитии поражений головного мозга новорожденного. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 38-47
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.185

©A group of authors, 2023

A.I. SHCHEGOLEV, U.N. TUMANOVA, V.N. SEROV

THE ROLE OF THE PLACENTA IN THE DEVELOPMENT OF NEONATAL BRAIN LESIONS

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

The literature on the role of placental pathology in the development of lesions in the neonatal and fetal brain is analyzed. Structural damages and placental dysfunctions can be a cause of fetal developmental disorders and neonatal diseases. The literature data indicate that implantation disorders (as preeclampsia), circulatory disorders in the maternal (accelerated placental villous maturation and infarctions, and premature placental detachment) and in the and fetal (thrombotic vasculopathy) body, infectious, inflammatory, and immune processes (acute chorioamnionitis, chronic villitis, and funisitis), as well as massive perivillous fibrin, placenta increata, as well as umbilical cord abnormalities can lead to neurological disorders and brain damage in the newborn. The aggravating factor is the multiplicity and concurrence of different types of placental disorders. The most common brain lesions are considered to be the development of ischemic injuries, intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, and cerebral palsy. The important point of a number of placental disorders is the risk of their recurrence in subsequent pregnancies.

***Conclusion:** Despite the fact that morphological examination of the placenta is carried out only after childbirth, the results obtained during the examination are necessary for obstetricians and neonatologists to fully diagnose diseases of the newborn, as well as to determine treatment policy for brain lesions, in particular.*

Keywords: *placenta, fetus, newborn infant, brain.*

Authors' contributions: Shchegolev A.I. – processing and analysis of the material on the topic, writing the text of the manuscript; Tumanova U.N. – processing and analysis of the material on the topic, writing the text of the manuscript; Serov V.N. – analysis of the material on the topic, editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. The role of the placenta in the development of neonatal brain lesions. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 38-47 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18568/aig.2023.185

Плацента, несмотря на временный характер своего развития и существования, обеспечивает полноценный рост и развитие плода. В первую очередь это происходит за счет передачи необходимых питательных веществ и кислорода и защиты от «вредных», инфекционных и мутагенных воздействий [1]. Кроме того, структуры плаценты обеспечивают иммунологическую толерантность плода и вырабатывают ряд биологически активных веществ и гормонов, участвующих в развитии органов и тканей плода [2].

Соответственно, повреждения структур плаценты и нарушения ее функций могут явиться причиной нарушений развития плода и заболеваний новорожденного [3, 4]. Особое место занимает головной мозг, нарушения развития которого могут быть обусловлены различными внешними и внутренними факторами, а также изменениями самой плаценты.

Цель работы: анализ данных литературы о роли патологии плаценты в развитии поражений головного мозга новорожденного.

Согласно современной международной классификации поражений плаценты [5], все ее патологические изменения разделены на три группы: сосудистые нарушения, воспалительные изменения и так называемые другие поражения. В свою очередь, сосудистые поражения представлены двумя подгруппами: нарушениями материнского кровотока (maternal vascular malperfusion) и нарушениями плодного кровотока (fetal vascular malperfusion). Материнский компартмент (часть) плаценты представлен ремоделированными кровеносными сосудами децидуальной оболочки и матки, материнской поверхностью плацентарного диска и межворсинковым пространством. Плодный компартмент состоит из пуповины, плодной поверхности плацентарного диска и ворсин; соответственно, плодный компартмент кровообращения плаценты представлен сосудами пуповины (веной и двумя пуповинными артериями) с ее хориальными ветвями и сосудами ворсин [6]. Соответственно, расстройства кровообращения в одном или обоих компартментах закономерно приводят к нарушениям притока и/или оттока крови, развитию гипоксии и ишемии тканей.

Расстройства материнского кровообращения в плаценте могут быть обусловлены нарушениями имплантации, перфузии и целостности самой плаценты. Так, недостаточная (поверхностная) инвазия вневорсинкового трофобласта приводит к неполноценному ремоделированию спиральных артерий с последующим недостаточным кровоснабжением и развитием гипоплазии плаценты, задержки роста плода, преэклампсии. Недостаточная перфузия ткани плаценты является причиной гипоплазии дистальных ворсин, ускоренного созревания ворсин и инфарктов. Нарушения целостности плаценты происходят в результате преждевременной ее отслойки.

Действительно, нарушения имплантации и ремоделирования спиральных артерий в настоящее время считаются начальными звеньями патогенеза преэклампсии, приводящими к ишемии плаценты [7]. Развивающаяся вследствие этого гипоксия приводит к дисбалансной продукции клетками плаценты проангиогенных и антиангиогенных факторов, определяющей клиническую картину и поражения органов как матери, так и плода [8].

Соответственно, еще в 1994 г. Gaffney G. et al. [9] на основании обследования доношенных новорожденных выявили повышенный риск развития церебрального паралича при преэклампсии: при учете всех наблюдений преэклампсии отношение шансов (ОШ) составило 2,0 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,2–3,4), при тяжелой преэклампсии – 3,7 (95% ДИ: 1,4–9,9). Дальнейшие исследования подтвердили повышенный риск преэклампсии для развития церебрального паралича [10], а также нарушений по типу аутизма и расстройств мозгового кровообращения [11, 12]. Даже у взрослых пациентов, родившихся на фоне преэклампсии, была отмечена повышенная склонность к депрессивным состояниям [13].

Вместе с тем ряд авторов [14, 15], особенно при исследовании недоношенных новорожденных, не выявили отрицательного влияния преэклампсии на развитие неврологических расстройств и поражений головного мозга. Основной причиной подобного разнообразия является, по мнению Collins M. et al. [16], наличие различных форм и неоднозначность критериев, для диагностики как преэклампсии, так и поражений головного мозга. На наш взгляд, решающим моментом негативного влияния на плод является развитие не только расстройств кровообращения материнской части плаценты, но и нарушений гемодинамики в плодном компартменте плаценты, приводящих к гипоксии плода [17].

Тем не менее нарушения перфузии в материнском компартменте плаценты в виде большого количества синцитиальных узелков в терминальных ворсинах и острого атероза децидуальных артериол имели самостоятельное значение в отношении повышения ОШ для развития церебрального пара-

лича у новорожденных: 3,1 (1,1–8,5, $p<0,05$) и 3,9 (1,2–13,2, $p<0,05$) соответственно [18]. Ускоренное созревание ворсин, отмечаемое при микроскопии препаратов плаценты в виде наличия меньшего размера агглютинированных ворсин с увеличенным количеством синцитиальных узелков и снижения количества разветвленных ворсин, также является признаком нарушения материнского кровообращения в плаценте. Подобные изменения были выявлены Burke C.J. et al. [19] в 55% наблюдений плацент мертворожденных с признаками ишемического повреждения головного мозга.

Крайним выражением нарушения перфузии плаценты закономерно считается развитие инфаркта ворсин; при этом поражение более 5% площади ворсин в непериферических областях плаценты считается выраженным нарушением кровообращения материнского компартмента плаценты.

Для множественных мелких инфарктов ворсин установлено не значимое, но в 2,4 (0,7–8,3; $p>0,05$) раза увеличенное ОШ для развития церебрального паралича [18]. В то же время макроскопические наблюдаемые инфаркты были отмечены в 85% плацент мертворожденных на сроках гестации 20 недель и больше с ишемическими поражениями головного мозга [19]. По данным Nielsen L. et al. [20], патологические изменения плаценты (главным образом инфаркт) и пуповины (шейное обвитие) наблюдались в 21% случаев новорожденных и детей с признаками спастической квадриплегии и в 12% случаев контрольной (без неврологических расстройств) группы. В результате многофакторного анализа авторы отметили увеличение в 3,9 раза частоты развития спастической квадриплегии в наблюдениях с инфарктом плаценты и в 2,8 раза всех видов спастических состояний (плегий) при шейном обвитии пуповины [20].

При сравнительном анализе плацент в наблюдениях перинатальной смерти ($n=158$), а также живорожденных с наличием ($n=445$) или отсутствием признаков церебрального паралича ($n=491$) наиболее высокая частота визуально диагностированных инфарктов плаценты установлена в случаях церебрального паралича (в 5,2% наблюдений, относительный риск (ОР) 2,5; 95% ДИ: 1,2–5,3, $p<0,05$) и спастической квадриплегии (в 8,4% наблюдений, ОР 4,4; 95% ДИ: 1,8–10,6; $p=0,0026$) [21]. В контрольной группе, у детей с отсутствием признаков церебрального паралича и неврологических расстройств в возрасте 12 месяцев инфаркты плаценты отмечались в 2,0% наблюдений. При этом частота выявления инфаркта плаценты в наблюдениях детей с церебральным параличом ассоциировалась с низкой массой новорожденного, более старшим возрастом матери и большим количеством предшествующих выкидышей [21].

Наиболее частой причиной нарушения целостности плаценты является преждевременная ее отслойка, частота которой составляет 0,4–1% от всех беременностей [22]. По данным Downes K.L. et al. [23] отслойка плаценты в 3,4–51,8% наблюдений приводит к мертворождению, а в 1,1–19% – к неонатальной смерти. К сожалению, в соответствии с правилами выбора основного заболевания [24], преждевременная отслойка плаценты не может фигурировать в качестве первоначальной причины смерти, только в качестве состояния, способствовавшего (обусловившего) гибели. Соответственно, в Российской Федерации по данным Росстата за 2014 г. отслойка плаценты фигурировала в качестве состояния, обусловившего мертворождение, в 11,8% всех мертворожденных [25] и в 7,06% наблюдений ранней неонатальной смерти [26].

Нарушения кровоснабжения и гипоксия плода, развивающиеся при преждевременной отслойке плаценты, закономерно приводят и к поражениям головного мозга. Соответственно, в литературе есть указания на наличие прямой связи между преждевременной отслойкой плаценты и развитием церебрального паралича у новорожденных [27]. Так, по данным Pariente G. et al. [28], показатели диагностики церебрального паралича у новорожденных от матерей, перенесших преждевременную отслойку плаценты, значимо превышали показатели контрольной группы без отслойки (0,73 против 0,10 на 1000 человек в год).

При этом ряд исследователей отметили, что дополнительным патогенетическим фактором развития церебрального паралича является ацидемия, которая также способствует и преждевременной отслойке плаценты. В наблюдениях церебрального паралича и отслойки плаценты установлены более низкие показатели pH пуповинной крови, чем в группе новорожденных без церебрального паралича [29].

Преждевременная отслойка плаценты также была ассоциирована с более высоким риском развития гипоксически-ишемической энцефалопатии, диагностированной у 17% младенцев, по сравнению с 1% в контрольной группе [30]. По данным Gonen N. et al. [31], ОШ выявления у новорожденных тяжелых состояний, включая гипоксически-ишемические повреждения и перивентрикулярную лейкомаляцию головного мозга, в случаях преждевременной отслойки плаценты составило 5,3 (95% ДИ: 3,9–7,6). Spinillo A. et al. [32] также показали более высокий значимый риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния III и IV степени у новорожденных при отслойке плаценты, по сравнению с контрольной группой (ОШ 3,5; 95% ДИ: 1,01–12,2).

В обстоятельном исследовании случай-контроль, проведенном в двух академических референсных центрах Франции, был проведен клинико-инструментальный анализ новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией средней и тяжелой степени или умерших в течение первых 28 дней жизни в зависимости от места возникновения (в стационаре или вне стационара) преждевременной отслойки плаценты [33]. Среди 152 наблюдений отслойки плаценты в 44 (29%) случаях диагностирована гипоксически-ишемическая энцефалопатия или наступила смерть (в 27 случаях в неонатальном периоде). Более высокая частота развития гипоксически-ишемической энцефалопатии и смерти новорожденного установлена в случаях внебольничного развития отслойки плаценты (89% против 56% в контрольной группе, $p<0,01$).

Справедливости ради следует добавить, что Furukawa S. et al. [34] не выявили значимой разницы в частоте диагностики церебрального паралича у новорожденных в группах с отслойкой плаценты и без нее. Отсутствовали значимые различия в частоте выраженного внутрижелудочкового кровоизлияния в группах с отслойкой плаценты и ее отсутствием [35].

Наличие подобных неоднозначных заключений явилось основанием для проведения систематического обзора и метаанализа, в частности, Oltean I. et al. [35], основанного на анализе полнотекстовых публикаций случай-контроль и когортных исследований на английском и французском языках с 1946 г. по декабрь 2019 г. в журналах из баз данных Medline и Embase. Авторы установили, что вероятность развития церебрального паралича у новорожденных и младенцев при преждевременной отслойке плаценты выше, чем у младенцев, рожденных беременными без признаков отслойки плаценты (ОШ=5,71; 95% ДИ: 1,17–27,91; I^2=84,0%). При этом отмечено отсутствие значимой разницы в степени риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных при преждевременной отслойке плаценты, по сравнению с наблюдениями без отслойки плаценты (ОШ=1,20; 95% ДИ: 0,54–2,68; I^2=32,3% и ОШ=6,51; 95% ДИ: 0,94–45,16; I^2=0%) [35].

Говоря о нарушениях материнского кровотока в плаценте, необходимо добавить, что наличие выраженных его форм связано с риском рецидива в 10–25% случаев при последующих беременностях [36].

Нарушения кровотока в плодном компартменте плаценты обусловлены нарушениями развития ворсин (замедленным их созреванием и изменением капилляров), перфузии в сосудах, а также патологией пуповины и ее сосудов.

Так, еще в 1961 г. Gruenwald P. [37] отметил наличие участков аваскулярных ворсин в плацентах у 11 (48%) из 24 новорожденных с церебральным параличом. Целенаправленному исследованию роли тромботической васкулопатии ворсин как одного из вариантов поражения плодного компартмента плаценты был посвящен ретроспективный анализ результатов 84 перинатальных вскрытий (мертворожденных и новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде), проведенных в Медицинском центре St. John's Mercy в г. Сент-Луис (штат Миссури, США) с 1995 г. по 1997 г. [38]. Гистологическое заключение о выраженной тромботической васкулопатии делалось на основании поражения более 2,5% всего ворсинкового дерева при наличии множественных очагов поражения либо при выявлении одного участка площадью более 0,25 см² на препаратах плаценты. В результате проведенного анализа в 19% (16 из 84) наблюдений мертворожденных и умерших новорожденных была выявлена тромботическая васкулопатия ворсин плаценты. При этом в 6 (37,5%) из этих 16 наблюдений были выявлены тромбы различной локализации, в том числе в головном мозге, при изучении трупного материала. К сожалению, по заявлению самих авторов, им не удалось дать однозначное заключение о природе (первичной или тромбоэмболической из сосудов плаценты) всех выявленных тромбов у мертворожденных и умерших новорожденных [38].

Действительно, одной из причин развития перинатального ишемического инфаркта головного мозга, выявляемого в среднем у 1 из 1600 живорожденных, считается тромбоз в плодном сосудистом компартменте плаценты с последующим развитием тромбоэмболии венозного русла плода и попаданием в головной мозг через открытое овальное отверстие или открытый артериальный проток [39]. В качестве подтверждения можно привести результаты клинико-лучевых исследований 5 новорожденных с артериальным ишемическим инфарктом головного мозга и гистологически подтвержденными нарушениями кровообращения плодного компартмента плаценты [40]. Все выявленные инфаркты локализовались в передних отделах головного мозга; у двух пациентов они были множественными. Причиной относительно редкого выявления сочетания тромботической васкулопатии ворсин плаценты и ишемического инфаркта головного мозга у новорожденного является, по мнению авторов [40], появление клинических признаков ишемического инфаркта головного мозга через 12–72 ч, а то и больше, после рождения, когда неисследованная плацента уже утилизирована. В большинстве зарубежных стран, в отличие от Российской Федерации, морфологическому исследованию подлежит лишь часть плацент: только тех, где появились клинические признаки заболеваний, обусловленных поражением плаценты.

По данным Vik T. et al. [41], частота выявления так называемого общего нарушения плодного кровотока в плаценте (данный термин рекомендован для применения вместо ранее использовавшегося «плодная тромботическая васкулопатия») в наблюдениях новорожденных с неонатальной энцефалопатией почти в 3 раза превышала показатели контрольной группы без энцефалопатии: 20% против 7% (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,5–6,6). При исключении из анализа новорожденных с врожденными аномалиями развития ОШ составило 3,0 (95% ДИ: 1,4–6,6). В другом исследовании были изучены плаценты 125 новорожденных с различными неврологическими расстройствами (неонатальная энцефалопатия, церебральный паралич), явившимися предметом судебных разбирательств по поводу халатности клиницистов, в качестве контрольной группы анализировалось 250 плацент последовательных одноплодных родов на сроке 36 недель [42]. В результате проведенного исследования выявлено более частое поражение сосудов плаценты, включая тромботическую васкулопатию и хориоамнионит с васкулитом, в основной группе по сравнению с контрольной группой (в 51% наблюдений против 10%, p<0,0001).

Следует также учитывать, что нарушения плодного кровотока в плаценте считаются причинами развития целого ряда неблагоприятных перинатальных исходов, в частности, задержки роста и внутриутробной гибели плода, а также акушерских

и материнских осложнений. При этом нарушения плодного кровотока характеризуются относительно низким риском развития рецидива при последующих беременностях [43].

Вторая группа патологических процессов в плаценте объединяет инфекционно-воспалительные и иммунные поражения, среди которых выделяют острые и хронические формы. К сожалению, до настоящего времени отсутствуют единые определение и критерии диагностики хориоамнионита. Соответственно, существует два понятия: клинически диагностированный хориоамнионит и хориоамнионит, установленный на основании морфологического исследования препаратов плаценты. Клиническими признаками острого хориоамнионита считаются: повышение температуры тела более 37,5°С и лейкоцитоз у беременной, боли в животе, болезненность при пальпации в области матки, неприятный запах выделений из влагалища, тахикардия у беременной и плода.

Патологоанатомическая диагностика основана на выявлении нейтрофильного инфильтрата в структурах плаценты. При морфологическом выявлении признаков воспаления в плодной части плаценты (васкулит сосудов пуповины, фунизит) говорят о воспалительном ответе плода (fetal inflammatory response), в материнской части (хориоамнионит) – о материнском воспалительном ответе (maternal inflammatory response) [6].

В большинстве имеющихся данных литературы отмечается, что воспалительные поражения плаценты ассоциируются с повышенной частотой ранних неврологических нарушений, включая неонатальную энцефалопатию, церебральный паралич, внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярную лейкомаляцию, особенно у недоношенных новорожденных.

Так, морфологические признаки острого хориоамнионита с воспалительным ответом плода были выявлены почти у трети новорожденных с неонатальной энцефалопатией (n=93); в контрольной же группе здоровых новорожденных (n=816) они наблюдались лишь в 5% наблюдений [44]. В результате обследования недоношенных новорожденных Mir I.N. et al. [45] установили, что тяжесть развития неонатальной энцефалопатии была связана с острым хориоамнионитом с наличием или отсутствием воспалительной реакции плода, выявленным при гистологическом исследовании, и ацидозом, установленным при анализе пуповинной крови. Другим отягчающим фактором развития неонатальной энцефалопатии при хориоамнионите с явлениями фунизита является наличие тромботической васкулопатии ворсин плода.

Хронический виллит также считается фактором риска развития неонатальной энцефалопатии. В настоящее время хронический виллит обозначается, как виллит неустановленной (неизвестной) этиологии, поскольку в большинстве исследований образцов плаценты инфекционный агент не определяется и расценивается как иммунное поражение Т-клетками материнского происхождения. Диффузный хронический виллит высокой степени тяжести, сочетающийся с нарушениями плодного компартмента плаценты, относится к факторам риска как неонатальной энцефалопатии, так и церебрального паралича в отсутствие неонатальной энцефалопатии [42].

В обширном случай-контроль исследовании, основанном на анализе 424 младенцев с массой тела при рождении более 2500 г, было установлено, что хориоамнионит, диагностированный как на основании клинических признаков, так и при морфологическом изучении препаратов плаценты, был связан с повышенным риском развития спастического церебрального паралича [46]. В другом исследовании, объединившем 16 центров Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health и Human Development Neonatal Research Network, были проанализированы показатели развития головного мозга, когнитивные и поведенческие характеристики 2390 младенцев, родившихся на сроках гестации менее 27 недель [47]. В результате исследования авторами выявлена значимая связь между хориоамнионитом (гистологическим и клиническим) и повышенным риском когнитивных нарушений по сравнению с контрольной группой: ОШ составило 2,38 (95% ДИ: 1,32–4,28). При этом частота развития поведенческих реакций не имела значимых различий в группах с хориоамнионитом и без него [47].

Важным доказательством негативного влияния хориоамнионита на развитие церебрального паралича у новорожденного, несомненно, являются результаты метаанализа литературных данных (15 из 308 найденных) в PubMed, опубликованных с 2000 г. по 2009 г. [48]. ОШ для развития церебрального паралича при клинически выявленном хориоамнионите составило 2,42 (95% ДИ: 1,52–3,84) и 1,83 (95% ДИ: 1,17–2,89) при хориоамнионите, установленном при морфологическом изучении плаценты. Усугубляющим фактором развития церебрального паралича у новорожденных, родившихся на сроках гестации менее 29 недель, является сочетание хориоамнионита с фунизитом. По данным же Salas A.A. et al. [49], сочетание хориоамнионита с фунизитом повышало не только риск развития неврологических расстройств у младенцев, родившихся на сроках гестации 23–28 недель, но и их смерть в первые 2 года жизни.

В ряде исследований было показано, что развитие хориоамнионита увеличивает также риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции. При этом значения выявленных показателей отличаются в различных исследованиях. Alexander J.M. et al. [50] установили, что наличие клинических признаков хориоамнионита в 2,8 раза повышает риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний и в 3,4 раза – перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных с низкой (менее 1500 г) массой тела при рождении. По данным же многоцентрового исследования в канадских больницах ОШ развития тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных при хориоамнионите составило 1,62 (95% ДИ: 1,17–2,24) [51].

Примечательно, что частота и выраженность кровоизлияний зависят от локализации (в материнской или плодной части) воспалительной инфильтрации в структурах плаценты. При воспалительных процессах, классифицированных как воспалительный ответ плода, ОШ для развития внутрижелудочкового кровоизлияния II–IV степени у новорожденных составило 4,1 (95% ДИ: 1,3–13.2). Если же воспаление наблюдалось только в материнской части плаценты, то риск развития кровоизлияния отсутствовал (ОШ=0,9; 95% ДИ: 0,2–3,7) [52]. В то же время, по данным Andrews W.W. et al. [53], наличие полиморфноядерной инфильтрации в структурах плаценты не отличалось в группах новорожденных на гестационном сроке до 32 недель с внутрижелудочковым кровоизлиянием и без него; тогда как мононуклеарная инфильтрация децидуальной оболочки (*decidua basalis*) значимо чаще отмечалась в группе с кровоизлиянием (23,8% против 7,4%, p=0,0004)

Следует также отметить, что взаимосвязь между хориоамнионитом и развитием неврологических расстройств у новорожденных отмечалась не во всех исследованиях. Действительно, Dexter S.C. et al. [54] в результате сравнительного анализа состояния детей в возрасте 7 месяцев, родившихся с массой тела менее 1250 г при клинических признаках хориоамнионита (основная группа) и их отсутствии (контрольная группа), отметили отсутствие значимых различий средних значений умственного и психомоторного индексов развития по шкале Bayley: 91,2 против 91,8 (p=0,84) и 89,8 против 89,1 (p=0,82) соответственно. Arayici S. et al. [55] также не выявили различий в показателях умственного и психомоторного развития у младенцев, родившихся на сроках гестации менее 32 недель в группе с хориоамнионитом (n=39) и при его отсутствии (n=33).

Более того, на основании метаанализа 84 статей, посвященных исследованию хориоамнионита и поражений (внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции) у недоношенных (менее 37 недель гестации) новорожденных, Ylijoki M.et al. [56] сделали заключение, что большинство проанализированных статей не подтверждают гипотезу о том, что хориоамнионит является независимым фактором риска для повреждений головного мозга у недоношенных новорожденных. При этом авторы подчеркнули, что полноценное дородовое применение кортикостероидов, возможно, снизило неблагоприятное влияние воспаления плаценты на развивающийся головной мозг и, соответственно, частично объясняет различия имеющихся данных литературы о риске влияния хориоамнионита.

Тем не менее при морфологическом выявлении хронического виллита следует иметь в виду, что риск его развития при последующей беременности составляет 50%; при этом возрастает степень нарушения плодного кровообращения в плаценте [57].

Третья группа поражений и аномалий плаценты включает в себя массивные отложения периворсинкового фибрина, последствия длительного воздействия меконием, увеличенное количество ядросодержащих эритроцитов в сосудах ворсин, нарушения имплантации плаценты, а также аномалии ее формы и прикрепления пуповины.

Массивные отложения периворсинкового фибрина (фибриноида) характеризуются наличием фибрина и матриксного фибриноида, окружающего не менее 30% площади дистального отдела ворсинкового дерева, в частности, на материнской поверхности плаценты. Ранее подобные изменения обозначались термином «инфаркт материнского ложа плаценты» (maternal floor infarction). Однако, в отличие от истинного инфаркта ворсин, при таких отложениях фибрина наблюдается относительная сохранность межворсинкового пространства, а при инфаркте последнее отсутствует.

Считается, что массивные отложения фибрина снижают плацентарную циркуляцию крови как в материнской, так и в плодной ее части, обуславливающую задержку роста и поражения органов плода, проявляющиеся, в том числе, и неврологическими расстройствами у новорожденного [58].

Анализу роли массивного периворсинкового отложения фибрина в плаценте в развитии неврологических расстройств и поражений головного мозга у младенцев была посвящена публикация Adams-Chapman I. et al. [59], основанная на обследовании всех младенцев, родившихся в клинике Калифорнийского университета в Сан-Диего (США) с 1 января 1990 г. по 31 декабря 1998 г., в плацентах которых диагностировано массивное отложение фибрина. По данным ультразвукового исследования у таких младенцев чаще, по сравнению с контрольной группой, отмечались признаки расширения боковых желудочков (24% против 21%), внутрижелудочкового кровоизлияния III–IV степени (14% против 2%), перивентрикулярной лейкомаляции (24% против 12%) и поражения белого вещества головного мозга (38% против 14%, p=0,036). При этом у 40% таких младенцев выявлены неврологические расстройства, в частности, умственной и двигательной активности (40% против 10%, p=0,059), в связи с чем авторы рекомендуют всем новорожденным, родившимся с диагностированным массивным отложением фибрина в плаценте, проводить ультразвуковое исследование головного мозга как минимум через 1 месяц после рождения для выявления и коррекции возможных поражений [59].

Неблагоприятным моментом развития массивного периворсинкового отложения фибрина в плаценте является риск развития его рецидива в 12–78% последующих беременностей [60].

Хотя окрашивание околоплодных вод и элементов плаценты меконием считается одним из признаков наличия гипоксии плода, обусловленной различными факторами, данные изменения плаценты классифицируются как отдельное состояние среди так называемых других поражений плаценты третьей группы. Соответственно, раз речь идет о гипоксии плода, то плаценты, окрашенные меконием, ожидаемо будут ассоциироваться с различными поражениями плода и новорожденного, включая головной мозг. В качестве подтверждения можно

привести результаты ретроспективного изучения Redline R.W. et al. [61] плацент 40 доношенных младенцев, у которых был диагностирован церебральный паралич или другие непрогрессирующие двигательные расстройства. Явной заслугой авторов является проведенный анализ наблюдений в зависимости от степени выраженности мекониальных изменений, разделенных на 4 подгруппы в зависимости от локализации пигмента: только в амнионе, в амнионе и децидуальной оболочке, окрашивание пуповины и обусловленный меконием некроз крупных сосудов пуповины. Рассчитанные значения ОШ для развития церебрального паралича составили: 0,2 (95% ДИ: 0,1–0,6) в 1-й подгруппе, 1,2 (95% ДИ: 0,6–2,5) – во 2-й, 0,7 (95% ДИ: 0,3–2,0) – в 3-й и наиболее выраженные – 8,2 (95% ДИ: 2,3–29) – в 4-й подгруппе [61].

Другой опосредованный гипоксией признак – повышенное количество ядросодержащих эритроцитов в сосудах ворсин плаценты также чаще (28% против 9% в контрольной группе) выявлялся на гистологических препаратах плаценты у плодов с внутримозговыми кровоизлияниями [62]. При этом ОШ развития церебрального паралича у новорожденного при повышенном числе ядросодержащих эритроцитов в плодном компартменте сосудов плаценты составило 22,3 (95% ДИ: 11–46) [62]. Однако следует помнить, что наличие ядросодержащих эритроцитов в кровеносных сосудах плода считается нормальным на сроках гестации менее 3 месяцев.

Несомненно, аномалии формы и прикрепления плаценты, особенно выраженные формы ее врастания, считаются прямыми факторами риска развития перинатальных осложнений. Соответственно, заключения о двудольной, кольцевидной, валоподобной и диффузной плаценте должны насторожить акушеров и неонатологов о возможных нарушениях развития органов, включая головной мозг, плода. Беременные с патологическим прикреплением и врастанием плаценты (особенно при *placenta increta* и *placenta percreta*) нуждаются в динамическом наблюдении и родоразрешении в лечебных учреждениях третьего уровня. Гиперизвитые и гипоизвитые пуповины, а также краевое и оболочечное их прикрепление практически всегда вызывают развитие той или иной степени гипоксии плода, в ряде случае случаев – задержку роста и даже гибель плода [63].

Характеризуя роль патологии плаценты в развитии перинатальных осложнений, необходимо остановиться на проблеме множественных ее поражений. Указанные в современной международной классификации поражения плаценты достаточно часто сочетаются между собой, что может быть связано как с общей причиной их развития, так и с последующими осложнениями. Как ранее было указано, неполноценные имплантация и ремоделирование спиральных сосудов матки, приводящие к ишемии и гипоксии структур плаценты, считаются причиной преэклампсии, развитие которой сопровождается нарушением баланса продукции клетками плаценты проангиогенных и противоангиогенных факторов роста, в частности сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов (VEGF-Rs), а также плацентарного (PlGF) и инсулиноподобных факторов роста (IGF) [64, 65]. При этом нарушения экспрессии факторов роста обусловлены как клетками материнского компартмента плаценты (синцитиотрофобластом), так и плодного компартмента (эндотелиоцитами) [66, 67] и сопровождается редукцией сосудистого русла ворсин, приводящей к гипоксии плода [68]. Дополнительными факторами патогенеза выступают активация окислительного стресса и каскада свертывания крови [69], усугубляющая нарушения развития и поражения плода.

Множественность поражений плаценты была отмечена и у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией [70]. При этом в целом по Российской Федерации, согласно данным Росстата, в 2020 г. (в период пандемии COVID-19) по сравнению с 2019 г. на 5,6% повысилось значение показателя мертворождаемости, обусловленной патологией плаценты [71]. В отношении поражений головного у новорожденных показательно описание Benny et al. [72] двух наблюдений новорожденных от матерей, инфицированных SARS-CoV-2, у которых с 1-го дня жизни наблюдались судороги, признаки микроцефалии и проявления гипоксически-ишемической энцефалопатии. При морфологическом изучении плаценты выявлены признаки нарушения плодного кровообращения в виде тромбоза сосудов стволовых ворсин и высокой экспрессии воспалительных цитокинов, закономерно расцененных в качестве первоначальной причины поражений головного мозга [72].

Следовательно, неврологические расстройства и поражения головного мозга у новорожденных ассоциируются не только с каким-то одним видом поражения плаценты, но и с множественными ее изменениями. Более того, при морфологическом исследовании плацент в наблюдениях новорожденных с церебральным параличом Redline R.W. et al. [61] отмечено значительно более частое выявление двух и более видов повреждения, а также сильная прямая взаимосвязь между количеством поражений и развитием церебрального паралича. При этом значение ОШ для развития церебрального паралича было выше в наблюдениях плацент с относительно недавними и с давними поражениями (94,2, 95% ДИ: 11,9–747), чем в плацентах с множественными давними (хроническими) поражениями (22,9, 95% ДИ: 1,1–487) и недавними поражениями (43,8, 95% ДИ: 5,3–362) [61]. То есть развитие изменений плаценты приводит к цепочке последующих ее повреждений, которые вместе взятые являются уже причиной поражения головного мозга у плодов и новорожденных.

В этой связи, несмотря на то, что морфологическое исследование плаценты осуществляется только после родов, полученные при нем результаты имеют важное значение, в частности, для понимания патологического или непонятного состояния новорожденного. Более того, информация о выявленной патологии плаценты может быть

крайне полезной для определения тактики лечения новорожденного, в том числе неврологических расстройств и поражений головного мозга. Знание же о возможном рецидиве развития патологии плаценты при последующей беременности должно быть использовано для его профилактики.

Заключение

Повреждения структур плаценты и нарушения ее функций могут явиться причиной нарушений развития плода и заболеваний новорожденного. Имеющиеся данные литературы указывают, что практически все выраженные изменения плаценты в виде расстройств кровообращения в материнском и плодном компартменте плаценты, инфекционно-воспалительных процессов и массивных отложений периворсинкового фибрина могут привести к неврологическим расстройствам и поражениям головного мозга новорожденного.

Знание выявленной при морфологическом исследовании патологии плаценты крайне необходимо акушерам и неонатологам для полноценной диагностики расстройств и заболеваний новорожденного, а также для определения тактики лечения.

Литература/References

1. *Robbins J.R., Bakardjiev A.I.* Pathogens and the placental fortress. Curr. Opin. Microbiol. 2012; 15(1): 36-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2011.11.006.
2. *DeBonis M., Torricelli M., Severi F.M., Luisi S., DeLeo V., Petraglia F.* Neuroendocrine aspects of placenta and pregnancy. Gynecol. Endocrinol. 2012; 28 (Suppl. 1): 22-6. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.651933.
3. *Burton G.J., Fowden A.L.* The placenta: a multifaceted, transient organ. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2015; 370(1663): 20140066. https://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0066.
4. *Шеголев А.И., Серов В.Н.* Клиническая значимость поражений плаценты. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 54-62. [Shchegolev A.I., Serov V.N. Clinical significance of placental lesions. Obstetrics and Gynecology. 2019; (3): 54-62. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.54-62.
5. *Шеголев А.И.* Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 16-23. [Shchegolev A.I. Current morphological classification of damages to the placenta. Obstetrics and Gynecology. 2016; (4): 16-23. (in Russian)] http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23.
6. *Шеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А.* Морфология плаценты. М.; 2010. 46с. [Shchegolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A. The morphology of the placenta. Moscow; 2010. 46p. (in Russian)].
7. *Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen I.R., vanAsshe A.* A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1994; 101(8): 669-74. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x.
8. *Maynard S.E., Min J., Merchan J., Lim K., Li J., Mondal S.* et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. J. Clin. Invest. 2003; 111(5): 649-58. https://dx.doi.org/10.1172/JCI17189.
9. *Gaffney G., Sellers S., Flave U., Squier M., Johnson A.* Case-control study of intrapanum care, cerebral palsy and perinatal death. BMJ. 1994; 308(6931): 743-50. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.308.6931.743.
10. *Topp M., Langhorr-Roos J., Ulddil P., Kristensen J.* Intrauterine growth and gestational age in preterm infants with cerebral palsy. Early Hum. Dev. 1996; 44(1): 27-36. https://dx.doi.org/10.1016/0378-3782(96)82791-5.
11. *Walker C.K., Krakowiak P., Baker A., Hansen R.L., Ozonoff S., Hertz-Picciotto I.* Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. JAMA Pediatr. 2015; 169(2): 154-62. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2645.
12. *Gumusoglu S.B., Chilukuri A.S.S., Santillan D.A., Santillan M.K., Stevens H.E.* Neurodevelopmental outcomes of prenatal preeclampsia exposure. Trends Neurosci. 2020; 43(4): 253-68. https://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.003.
13. *Alexander B.T., Bennett W.A., Khalil R.A., Granger J.P.* Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction. News Physiol. Sci. 2001; 16: 282-6. https://dx.doi.org/10.1152/physiologyonline.2001.16.6.282.
14. *Murphy D.J., Sellers S., MacKenzie I.Z., Yudkin P.L., Johnson A.M.* Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. Lancet. 1995; 346(8988): 1449-54. https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92471-x.
15. *Schlapbach L.J., Ersch J., Adams M., Bernet V., Bucher H.U., Latal B.* Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. Acta Paediatr. 2010; 99(10): 1504-9. https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01861.x.
16. *Collins M., Paneth N.* Preeclampsia and cerebral palsy: are they related? Dev. Med. Child Neurol. 1998; 40(3): 207-11. https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb15449.x.
17. *Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kulikova G.V., Shmakov R.G.* Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2012; 154(1): 92-5. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-012-1883-5.
18. *Redline R.W., Minich N., Taylor H.G., Hack M.* Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1 kg). Pediatr. Dev. Pathol. 2007; 10(4): 282-92. https://dx.doi.org/10.2350/06-12-0203.1.
19. *Burke C.J., Tannenberg A.E.* Prenatal brain damage and placental infarction--an autopsy study. Dev. Med. Child Neurol. 1995; 37(6): 555-62. https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb12042.x.
20. *Nielsen L., Schendel D., Grove J., Hvidtjørn D., Jacobsson B., Josiassen T.* et al. Asphyxia-related risk factors and their timing in spastic cerebral palsy. BJOG. 2008; 115(12): 1518-28. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01896.x.
21. *Blair E., de Groot J., Nelson K.B.* Placental infarction identified by macroscopic examination and risk of cerebral palsy in infants at 35 weeks of gestational age and over. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 205(2): 124.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.05.022.
22. *Tikkanen M.* Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011; 90(2): 140-9. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x.
23. *Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D.* Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. Am. J. Perinatol. 2017; 34(10): 935-57. https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599149.
24. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. М.: Медицина; 2003. т. 2. 180с. [World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Moscow: Medicine; 2003. vol. 2. 180p. (in Russian)].
25. *Шеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П.* Преждевременная отслойка плаценты в генезе мертворождения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7(4): 575-9. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P. Premature abruptio placentae as the cause of stillbirth. International Journal of Applied and Basic Research. 2016; 7(4): 575-9. (in Russian)].
26. *Туманова У.Н., Шувалова М.П., Шеголев А.И.* Отслойка плаценты и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2010-2016 годах). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 4: 86-90. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Abruptio placentae and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012–2016). International Journal of Applied and Basic Research. 2018; (4): 86-90. (in Russian)].

27. *Kayani S.I., Walkinshaw S.A., Preston C.* Pregnancy outcome in severe placental abruption. BJOG. 2003; 110(7): 679-83.
28. *Pariente G., Wainstock T., Walfisch A., Landau D., Sheiner E.* Placental abruption and long-term neurological hospitalisations in the offspring. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2019; 33(3): 215-22. https://dx.doi.org/10.1111/ppe.12553.
29. *Ichizuka K., Toyokawa S., Ikenoue T., Satoh S., Hasegawa J., Ikeda T.* et al. Risk factors for cerebral palsy in neonates due to placental abruption. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2021; 47(1): 159-66. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14447.
30. *Nasiell J., Papadogiannakis N., Leof E., Elofsson F., Hallberg B.* Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016; 29(5): 721-6. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1015984.
31. *Gonen N., Levy M., Kovo M., Schreiber L., Noy L.K., Volpert E.* et al. Placental histopathology and pregnancy outcomes in "early" vs. "late" placental abruption. Reprod. Sci. 2021; 28(2): 351-60. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00287-3.
32. *Spinillo A., Fazzi E., Stronati M., Ometto A., Capuzzo E., Guaschino S.* Early morbidity and neurodevelopmental outcome in low-birthweight infants born after third trimester bleeding. Am. J. Perinatol. 1994; 11(2): 85-90. https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-994562.
33. *Parc E., Benin A., Lecarpentier E., Goffinet F., Lepercq J.* Risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy or neonatal death in placental abruption. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2023; 52(1): 102498. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102498.
34. *Furukawa S., Doi K., Furuta K., Sameshima H.* The effect of placental abruption on the outcome of extremely premature infants. J. Matern. Neonatal Med. 2015; 28(6): 705-8. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.929109.
35. *Oltean I., Rajaram A., Tang K., MacPherson J., Hondonga T., Rishi A.* et al. The association of placental abruption and pediatric neurological outcome: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2022; 12(1): 205. https://dx.doi.org/10.3390/jcm12010205.
36. *Redline R.W.* Classification of placental lesions. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(4, Suppl.): S21-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056.
37. *Gruenwald P.* Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth: Significance of avascular chorionic villi. N. Y. State J. Med. 1961; 61: 1508-13.
38. *Kraus F.T., Acheen V.I.* Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. Hum. Pathol. 1999; 30(7): 759-69. https://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(99)90136-3.
39. *Cheong J.L., Cowan F.M.* Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. Semin. Fetal Neonatal Med. 2009; 14(5): 267-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.07.009.
40. *Geraldo A.F., Parodi A., Bertamino M., Buffelli F., Uccella S., Tortora D.* et al. Perinatal arterial ischemic stroke in fetal vascular malperfusion: A case series and literature review. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2020; 41(12): 2377-83. https://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6857.
41. *Vik T., Redline R., Nelson K.B., Bjellmo S., Vogt C., Ng P.* et al. The placenta in neonatal encephalopathy: A case-control study. J. Pediatr. 2018; 202: 77-85.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.005.
42. *Redline R.W.* Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192(2): 452-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.07.030.
43. *Chen S., Shenoy A.* Placental pathology and the developing brain. Semin. Pediatr. Neurol. 2022; 42: 100975. https://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2022.100975.
44. *McDonald D.G., Kelehan P., McMenamin J.B., Gorman W.A., Madden D., Tobbia I.N.* et al. Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. Hum. Pathol. 2004; 35(7): 875-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2004.02.014.
45. *Mir I.N., Johnson-Welch S.F., Nelson D.B., Brown L.S., Rosenfeld C.R., Chalak L.F.* Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(6): 849.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.072.
46. *Grether J.K., Nelson K.B.* Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. JAMA. 1997; 278(3): 207-11.
47. *Pappas A., Kendrick D.E., Shankaran S., Stoll B.J., Bell E.F., Laptook A.R.* et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. JAMA Pediatr. 2014; 168(2): 137-47. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4248.
48. *Shatrov J.G., Birch S.C.M., Lam L.T., Quinlivan J.A., McIntyre S., Mendz G.L.* Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2010; 116(2, Pt. 1): 387-92. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e90046.
49. *Salas A.A., Faye-Petersen O.M., Sims B., Peralta-Carcelen M., Reilly S.D., McGwin G. Jr.* et al. Histological characteristics of the fetal inflammatory response associated with neurodevelopmental impairment and death in extremely preterm infants. J. Pediatr. 2013; 163(3): 652-7.e1-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.081.
50. *Alexander J.M., Gilstrap L.C., Cox S.M., McIntire D.M., Leveno K.J.* Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. Obstet. Gynecol. 1998; 91(5, Pt. 1): 725-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00056-8.
51. *Soraisham A.S., Singhal N., McMillan D.D., Sauve R.S., Lee S.K.*; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200(4): 372.e1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.034.
52. *Liu Z., Tang Z., Li J., Yang Y.* Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. Pediatr. Neonatol. 2014; 55(1): 35-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.05.007.
53. *Andrews W.W., Goldenberg R.L., Faye-Petersen O., Cliver S., Goepfert A.R., Hauth J.C.* The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 195(3): 803-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.083.
54. *Dexter S.C., Malee M.P., Pinar H., Hogan J.W., Carpenter M.W., Vohr B.R.* Influence of chorioamnionitis on developmental outcome in very low birth weight infants. Obstet. Gynecol. 1999; 94(2): 267-73. https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00319-1.
55. *Arayici S., Kadioglu Simsek G., Oncel M.Y., Eras Z., Canpolat F.E., Oguz S.S.* et al. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants ⩽32 weeks: a single-center study. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2014; 27(11): 1129-33. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.850668.
56. *Ylijoki M., Ekholm E., Haataja L., Lehtonen L.* Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? A clinical overview. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012; 91(4): 403-19. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01349.x.
57. *Freedman A.A., Miller G.E., Ernst L.M.* Chronic villitis: Refining the risk ratio of recurrence using a large placental pathology sample. Placenta. 2021; 112: 135-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2021.07.298.
58. *Devisme L., Chauvière C., Franquet-Ansart H., Chudzinski A., Stichelbout M., Houfflin-Debarge V.* et al. Perinatal outcome of placental massive perivillous fibrin deposition: a case-control study. Prenat. Diagn. 2017; 37(4): 323-8. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5013.
59. *Adams-Chapman I., Vaucher Y.E., Bejar R.F., Benirschke K., Baergen R.N., Moore T.R.* Maternal floor infarction of the placenta: association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome. J. Perinatol. 2002; 22(3): 236-41. https://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210685.
60. *Fuke Y., Aono T., Imai S., Suehara N., Fujita T., Nakayama M.* Clinical significance and treatment of massive intervillous fibrin deposition associated with recurrent fetal growth retardation. Gynecol. Obstet. Invest. 1994; 38(1): 5-9. https://dx.doi.org/10.1159/000292434.
61. *Redline R.W., O'Riordan M.A.* Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124(12): 1785-91. https://dx.doi.org/10.5858/2000-124-1785-PLAWCP.
62. *Cohen M.C., Peres L.C., Al-Adnani M., Zapata-Vázquez R.* Increased number of fetal nucleated red blood cells in the placentas of term or near-term stillborn and neonates correlates with the presence of diffuse intradural

hemorrhage in the perinatal period. Ped. Develop. Pathol. 2014; 17(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.2350/12-02-1157-OA.1.

63. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М.* Извитость пуповины: определение, классификация, клиническое значение. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 42-50. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Umbilical cord coiling: definition, classification, clinical significance. Obstetrics and Gynecology. 2019; (2): 42-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.42-50.

64. *Maynard S.E., Karumanchi S.A.* Angiogenic factors and preeclampsia. Semin. Nephrol. 2011; 31(1): 33-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.004.

65. *Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И.* Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 10-5. [Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: a role of placental growth factor and angiopoietins. Obstetrics and Gynecology. 2010; (6): 10-5. (in Russian)].

66. *Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Shchyogolev A.I., Sukhikh G.T.* Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2013; 154(6): 792-5. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-013-2058-8.

67. *Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kulikova G.V., Shchyogolev A.I., Sukhikh G.T.* Expression of insulin-like growth factors in the placenta in preeclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2014; 157(1): 103-7. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-014-2502-4.

68. *Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н., Водневa Д.Н., Шмаков Р.Г.* Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. Архив патологии. 2016; 78(1): 13-8. [Shchegolev A.I., Lyapin V.M., Tumanova U.N., Vodneva D.N., Shmakov R.G. Histological hanges in the placenta and vascularization of its villi in early- and late-onset preeclampsia. Arkhiv Patologii. 2016; 78(1): 13-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/patol201678113-18.

69. *Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F.* Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(5): 1496. https://dx.doi.org/10.3390/ijms19051496.

70. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н.* Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 44-52. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. Obstetrics and Gynecology. 2020; (12): 44-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.

71. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Чаусов А.А., Шувалова М.П.* Мертворождение в Российской Федерации в 2020 году (год пандемии COVID-19). Акушерство и гинекология. 2022; 11: 131-40. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Chausov A.A., Shuvalova M.P. Stillbirths in the Russian Federation in 2020 (COVID-19 pandemic year). Obstetrics and Gynecology. 2022; (11): 131-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.11.131-140.

72. *Benny M., Bandstra E.S., Saad A.G., Lopez-Alberola R., Saigal G., Paidas M.J.* et al. Maternal SARS-CoV-2, placental changes and brain injury in 2 neonates. Pediatrics. 2023; 151(5): e2022058271. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2022-058271.

Поступила 08.08.2023
Принята в печать 23.08.2023
Received 08.08.2023
Accepted 23.08.2023

Сведения об авторах:
Щеголев Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Туманова Ульяна Николаевна, д.м.н., в.н.с. 2-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, u.n.tumanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Серов Владимир Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов; главный н.с., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Alexander I. Shchegolev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 2nd Department of Anatomic Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Uliana N. Tumanova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the 2nd Department of Anatomic Pathology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, u.n.tumanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Vladimir N. Serov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists; Chief Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2023

Н.Е. КАН, Е.Е. СОЛДАТОВА, В.Л. ТЮТЮННИК, М.В. ВОЛОЧАЕВА, А.А. САДЕКОВА, А.М. КРАСНЫЙ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

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

Цель: *Определить уровень экспрессии генов энергетического метаболизма – висфатина (NAMPT), грелина (GHRL) и лептина (LEP) в материнской и пуповинной крови и в плаценте при задержке роста плода (ЗРП).*

Материалы и методы: *В исследование были включены 52 беременные женщины: основная группа – 27 пациенток с подтвержденным постнатально диагнозом ЗРП; группа сравнения – 25 женщин с физиологическим течением беременности. Для определения уровня экспрессии генов энергетического метаболизма использовался метод ПЦР в реальном времени.*

Результаты: *Было установлено, что уровень экспрессии генов NAMPT и GHRL в материнской крови был статистически значимо снижен при ЗРП (p=0,012 и p=0,019 соответственно). В пуповинной крови уровень экспрессии генов NAMPT и GHRL также был снижен относительно группы сравнения, однако статистически не значимо (p=0,30 и p=0,23 соответственно). Генной экспрессии LEP в материнской и пуповинной крови не обнаружено. При изучении экспрессии лептина в плаценте нами было установлено, что уровень его экспрессии статистически значимо повышен в основной группе (p=0,045), при этом данные различия не были связаны со сроком гестации на момент родоразрешения.*

Заключение: *Сниженный уровень экспрессии генов NAMPT и GHRL в материнской крови может стать объективным маркером диагностики ЗРП во время беременности. Повышенная экспрессия LEP в плаценте при ЗРП может способствовать пониманию механизмов развития данной патологии и появлению новых возможностей ее диагностики.*

Ключевые слова: *задержка роста плода, энергетический метаболизм, экспрессия генов, висфатин, грелин, лептин.*

Вклад авторов: Кан Н.Е., Солдатова Е.Е., Тютюнник В.Л., Волочаева М.В., Садекова А.А., Красный А.М. – 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 на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 11 ноября 2021 г. (протокол заседания № 11).
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Кан Н.Е., Солдатова Е.Е., Тютюнник В.Л., Волочаева М.В., Садекова А.А., Красный А.М. Диагностическая значимость определения экспрессии генов энергетического метаболизма при задержке роста плода. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 48-55
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.93

©A group of authors, 2023

N.E. KAN, E.E. SOLDATOVA, V.L. TYUTYUNNIK, M.V. VOLOCHAEVA, A.A. SADEKOVA, A.M. KRASNYI

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE EXPRESSION OF ENERGY METABOLISM GENES IN FETAL GROWTH RETARDATION

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

Objective: *To determine the level of expression of energy metabolism genes, namely visfatin (NAMPT), ghrelin (GHRL) and leptin (LEP) in maternal and umbilical cord blood and in the placenta in case of fetal growth retardation.*

Materials and methods: *The study included 52 pregnant women: the main group consisted of 27 patients diagnosed with fetal growth retardation postnatally; the control group included 25 women with normal course of pregnancy. Real-time PCR was used to determine the expression level of energy metabolism genes.*

Results: *The level of expression of the NAMPT and GHRL genes in maternal blood was found to be statistically significantly reduced in fetal growth retardation (p=0.012 and p=0.019, respectively). The level of expression of the NAMPT and GHRL genes in umbilical cord blood was also reduced in comparison with the control group, but it was not statistically significant (p=0.30 and p=0.23, respectively). LEP gene expression in maternal and umbilical cord blood was not found. The level of leptin expression in the placenta was found to be statistically significantly increased in the main group (p=0.045), though these differences were not associated with gestational age at the time of delivery.*

Conclusion: *The decreased levels of expression of the NAMPT and GHRL genes in maternal blood can become an objective marker for diagnosing fetal growth retardation during pregnancy. The increased expression of LEP in the placenta in fetal growth retardation may give a better understanding of its pathogenesis and new opportunities for its diagnosis.*

Keywords: *fetal growth retardation, energy metabolism, gene expression, visfatin, ghrelin, leptin.*

Authors' contributions: Kan N.E., Soldatova E.E., Tyutyunnik V.L., Volochaeva M.V., Sadekova A.A., Krasnyi A.M. – developing the concept and design of the study, obtaining data for analysis, review of publications, processing and analysis of material on the issue, writing the text of the manuscript, editing the article.
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 Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Protocol No.11 – 11/11/2021).
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: Kan N.E., Soldatova E.E., Tyutyunnik V.L., Volochaeva M.V., Sadekova A.A., Krasnyi A.M. Diagnostic significance of determining the expression of energy metabolism genes in fetal growth retardation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 48-55 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.93

Задержка роста плода (ЗРП), несмотря на продолжающиеся исследования, остается одной из ведущих проблем современного акушерства и перинатологии. Как известно, гипотеза «фетального происхождения болезней у взрослых» предполагает связь между неоптимальной средой внутриутробного развития плода и последствиями для организма взрослого в виде метаболических, кардиоваскулярных и других осложнений, а именно ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, атеросклероза и гипертонической болезни [1]. Данная концепция подтверждает идею о том, что питание плода и гормональный статус во время беременности могут необратимо влиять на обмен веществ, приводя к дисфункции β-клеток поджелудочной железы, и изменять инсулиновую чувствительность тканей, формируя тем самым нарушение углеводного обмена уже в постнатальной жизни. Во многих работах показана важная роль в росте и развитии плода и детей гормона роста и инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 [2–5]. Также в последнее время значительное внимание уделяется жировой ткани, а именно адипоцитокинам, которые она вырабатывает [4, 6]. Последние включают структурно и функционально разнообразные и высокоактивные пептиды, белки и гормоны, регулирующие гомеостаз глюкозы. Следует отметить, что некоторые из них синтезируются плацентой, что, в свою очередь, указывает на их возможную роль во внутриутробном развитии плода, регуляции его роста и энергетическом обмене.

Интерес представляет изучение роли грелина во время беременности, являющегося пептидным гормоном и преимущественно продуцирующимся эндокринными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы [4]. Экспрессия грелина и его синтез также были обнаружены в плаценте (цитотрофобласте), что подтверждает его роль в течение беременности, однако функции остаются до конца не изученными [7].

Другим гормоном, синтезирующимся адипоцитами и плацентой во время беременности и участвующим в росте и развитии плода, является лептин. Имеются исследования, что при таких осложнениях беременности, как плацентарная недостаточность, преэклампсия и гестационный сахарный диабет, синтез данного адипоцитокина увеличивается [4, 8].

Интерес представляет также изучение роли висфатина во время физиологической беременности и при развитии осложнений. Данный адипоцитокин преимущественно вырабатывается жировой тканью, а именно висцеральным жиром, и может экспрессироваться в плаценте, плодных оболочках, миометрии, макрофагах и нейтрофилах [9]. Следует отметить, что висфатин обладает иммунорегуляторным свойством за счет регуляции про- и противовоспалительной активности цитокинов моноцитами человека и метаболическими свойствами. Связываясь с рецепторами инсулина, при этом не конкурируя с ним, висфатин вызывает инсулинимитирующее действие, стимулирует поглощение глюкозы периферическими тканями и тормозит глюконеогенез в печени [10].

Учитывая различия литературных данных о различных концентрациях адипоцитокинов при осложне-

ниях беременности [2, 4, 11], в том числе и при ЗРП, наше внимание было уделено изучению экспрессии генов висфатина, грелина и лептина в крови матери и плода, а также в плаценте, что может позволить получить новые данные о патогенетических особенностях ЗРП и выявить потенциальные маркеры данного осложнения беременности.

Цель исследования: определить уровень экспрессии генов энергетического метаболизма – висфатина (*NAMPT*), грелина (*GHRL*) и лептина (*LEP*) в материнской и пуповинной крови и в плаценте при ЗРП.

Материалы и методы

Работа выполнялась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова») Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН Г.Т. Сухих) и включала 52 беременных женщин. Группу I (основная) составили 27 пациенток с ЗРП; группу II (сравнения) – 25 женщин с физиологически протекающей беременностью без ЗРП по данным клинического обследования и результатам функциональных методов исследования.

Проведение исследования было одобрено на заседании комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 11 ноября 2021 г. (протокол заседания №11).

Диагноз ЗРП на антенатальном этапе был установлен согласно критериям единого консенсусного документа по Дельфийской системе для ранней и поздней форм. Постнатальный диагноз малого или маловесного к сроку гестации плода устанавливался при массо-ростовых показателях новорожденного меньше 10-го процентиля, согласно перцентильным шкалам INTERGROWTH-21 для доношенных и недоношенных детей.

Критериями включения беременных в исследование являлись: срок беременности 22–40 недель, возраст беременных от 18 до 49 лет, одноплодная беременность, осложнившаяся ЗРП (основная группа), физиологически протекающая беременность (группа сравнения), подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения для обеих групп: многоплодная беременность, использование донорской яйцеклетки, тяжелая экстрагенитальная патология (СД I типа и другие), антифосфолипидный синдром, острые инфекционные и генетические (сбалансированные хромосомные перестройки) заболевания беременной женщины, пороки развития, гемолитическая болезнь плода.

Для определения уровня экспрессии генов в крови образцы венозной крови беременных женщин и венозной пуповинной крови, собранные во время родоразрешения, собирались в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в объеме 5 мл. Обработка образцов производилась в течение 30 минут после забора биологического материала. К 200 мкл цельной крови добавлялось 200 мкл лизирующегося буфера ExtractRNA («Евроген», Россия), после чего образцы оставляли на хранение при температуре -80°С.

Фрагменты плацентарной ткани из парацентральной зоны, включающие ворсинчатый хорион, размерами 1,0×0,5 см помещали в криопробирку, содержащую раствор RNA later, в течение 10 минут после родоразрешения, после чего хранили при температуре -80°С.

После сбора полной коллекции образцы крови и плаценты размораживались. Выделение тотальной РНК проводилось согласно протоколу производителя методом фенольной экстракции с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Россия). Степень чистоты и концентрация РНК определялись спектрофотометрически на приборе DeNovix (Thermo Fisher, США). Синтез кДНК проводился с использованием набора для постановки обратной транскрипции ОТ-1 («Синтол», Россия) согласно протоколу производителя.

Амплификацию уровня мРНК исследуемых генов (*NAMPT*, *GHRL*, *LEP*) и гена «домашнего хозяйства» *HPTR1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (RealTime PCR) с использованием амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США) и специфических праймеров и зондов к исследуемым участкам генов. Пороговый цикл определяли как среднее арифметическое значение трех повторностей. Последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 1.

ПЦР проводили по следующему протоколу: 95° – 5 минут; 40 циклов: 95° – 10 с, 60° – 25 с.

Положительный контроль праймеров проводился на 3 образцах плаценты, которые подтвердили валидность всех 4 праймеров. Для нормализации результатов использовался ген «домашнего хозяйства» *HPTR1*.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Excel, OriginPro 8 и SPSS Statistics 17. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50). При сравнении двух групп по количественному показателю при наличии распределения, отличного от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Описание данных проводилось с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3); диаграммы на рисунках представлены в виде процентилей (5; 25; 50; 75; 95). Сравнение качественных параметров проводилось с помощью точного критерия Фишера. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Оценку диагностической точности полученных данных проводили с применением ROC-анализа. Определяли площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность. Показатели диагностической точности рассчитывали путем построения таблиц сопряженности, для каждого показателя рассчитывали 95% ДИ. Для выявления корреляционной связи между переменными рассчитывали коэффициент

корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами признавали при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по исходной клинико-анамнестической характеристике (табл. 2).

Возраст беременных колебался от 24 до 46 лет и составил 33 (27; 36) года в основной группе и 32 (30; 35) года в группе сравнения ($p=0,94$). Массо-ростовые отношения не отклонялись от популяционных норм. Масса тела составила 63 (57,0; 70,5) и 73,8 (62,5; 79,0) кг; рост 162 (160; 164) см и 165 (160; 168) см соответственно по группам ($p>0,05$).

Принимая во внимание значимость индекса массы тела и нарушения жирового обмена у бере-

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов

Ген	Последовательность	Праймер/зонд
HPTR1	GCTTTCCTTGGTCAGGCA	Прямой праймер
	GAATTTCAAATCCAACAAAGTCT	Обратный праймер
	(R6G)CTGGTGAAAAGGACCCCACGAAGTG(BHQ1)	Зонд
GHRL	TGGGAAGAGGCCAAAGAGG	Прямой праймер
	TGCAGAAGCAAGCGAAAAGC	Обратный праймер
	(R6G)GATCGCCCACAAGCCTTACTCACC(BHQ1)	Зонд
NAMPT	ATTAAAAAATATTATGGAACGAAAGAT	Прямой праймер
	CCCCAAGCTGTTATGGTACTGT	Обратный праймер
	(R6G)GCTGCTGGAACAGAATAGCCTGGAAC(BHQ1)	Зонд
LEP	ATGACATTTCACACACGCAGTC	Прямой праймер
	AGGTCAGGATGGGGTGGAG	Обратный праймер
	(R6G)CGGTTTGGACTTCATTCCTGGGCTC (BHQ1)	Зонд

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациенток

Характеристика	Группа I ($n=27$)	Группа II ($n=25$)	p-значение
Возраст, Me (Q1; Q3) лет	33 (27; 36)	32 (30; 35)	0,94
Индекс массы тела, Me (Q1; Q3) кг/м^2	23 (22; 28)	25 (23,0; 29,5)	0,26
Ожирение I, абс. (%)	3/27 (11,1)	7/25 (28)	0,38
Ожирение II, абс. (%)	2/27 (7,4)	0/25 (0)	1
Гестационный СД, диетотерапия, абс. (%)	3/27 (11,1)	0/25 (0)	0,48
ЗРП в анамнезе, абс. (%)	6/27 (22,2)	0/25 (0)	0,1
Антенатальная гибель плода в анамнезе, абс. (%)	3/27 (11,1)	0/25 (0)	0,48
Преждевременные роды в анамнезе, абс. (%)	6/27 (22,2)	2/25 (8)	0,33
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	5/27 (18,51)	2/25 (8)	0,6
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	5/27 (18,51)	0/25 (0)	0,22
Угроза прерывания беременности на разных сроках, абс. (%)	6/27 (22,2)	3/25 (12)	0,65
Оценка состояния по шкале Апгар на 1-й минуте, Me (Q1; Q3), баллы	8 (7; 8)	8 (8; 9)	0,16
Оценка состояния по шкале Апгар на 5-й минуте, Me (Q1; Q3), баллы	8 (8; 9)	9 (9; 9)	0,049*
Масса тела при рождении, Me (Q1; Q3), г	1790 (1327; 2050)	3320 (3080; 3604)	<0,001*
Длина тела при рождении, Me (Q1; Q3), см	44 (40; 46)	51 (50,5; 53,0)	<0,001*
Масса плаценты, Me (Q1; Q3), г	225 (143; 290)	450 (424; 523)	<0,001*

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

менных в некоторых работах и их взаимосвязь с исследуемыми гормонами, были изучены данные характеристики. Индекс массы тела в основной группе составил 23 (22; 28) кг/м², в группе сравнения – 25 (23,0; 29,5) кг/м² (p=0,26). Частота встречаемости ожирения I и II степени, а также гестационного СД в изучаемых группах не различалась.

Анализ акушерского анамнеза показал, что в группе I чаще, однако статистически не значимо, встречались ЗРП в анамнезе (6/27, 22,2%) и антенатальная гибель плода (3/27, 11,1%), а также преждевременные роды (6/27, 22,2%).

Течение беременности у пациенток основной группы осложнялось угрозой прерывания беременности на разных сроках беременности и составило 6/27 (22,2%) при p=0,65, развитием хронической (5/27, 18,51%, p=0,6) и гестационной артериальной гипертензии (5/27, 18,51%, p=0,22).

Родоразрешение у пациенток с ЗРП проводилось на сроке 36,5 (34,4; 37,3) недели беременности, в отличие от группы сравнения – 38,3 (37,7; 39,4) недели (p=0,001), что объясняется необходимостью досрочного родоразрешения пациенток в связи с ухудшением состояния плода по данным функциональных методов исследования. Частота преждевременных родов в данной группе составила 14/27 (51,85%) против 2/25 (8%) в группе сравнения, p=0,007.

Дети были рождены с оценкой состояния по шкале Апгар от 5 до 9 баллов. Анализ антропометрических данных показал, что масса тела при рождении у детей основной группы составила 1790 (1327; 2050) г, а детей из группы сравнения – 3320 (3080; 3604) г (p<0,001). Согласно перцентильным шкалам INTERGROWTH-21, процентиль массы тела после рождения составил 1 (1; 2) и 70 (55; 85) соответственно по группам (p<0,001).

При изучении уровня экспрессии генов *LEP*, *NAMPT*, *GHRL* методом ПЦР в реальном времени в материнской крови в обеих группах не было выявлено генной экспрессии *LEP*.

Однако уровень экспрессии генов *NAMPT* и *GHRL* в материнской крови был статистически значимо снижен в группе с ЗРП. Так, уровень генной экспрессии *GHRL* в основной группе составил 1 (0,8; 2,4) отн. ед. и 2,34 (2,06; 2,82) отн. ед. в группе сравнения при p=0,019. Экспрессия *NAMPT* также была статистически значимо снижена у женщин с ЗРП и составила 1 (0,84; 1,47) отн. ед. и 1,89 (1,23; 2,07) отн. ед. в группе сравнения при p=0,012, что указывает на роль висфатина и грелина в ЗРП (рис. 1).

Как известно, висфатин участвует не только в метаболизме глюкозы и инсулина, но и в выработке про- и противовоспалительных цитокинов, регулируя тем самым иммунитет [12]. Экспрессия висфатина увеличивается при активации иммунной системы, что является важным механизмом обеспечения клеток достаточной энергией за счет инсулиномиметического действия и поглощения клетками глюкозы [13]. Понижение экспрессии висфатина в лейкоцитах можно объяснить сниженной активностью клеток, что может быть связано с подавлением иммунного ответа при ЗРП.

Интерес представляет изучение грелина и его влияния на регуляцию гормона роста и ось гормон роста–инсулиноподобный фактор роста-1. Длительное воздействие грелина повышает их уровень, тем самым способствуя нормальному росту и дифференцировке клеток и тканей плода, а также плаценты [14]. В проведенном нами исследовании отмечено статистически значимое снижение экспрессии гена грелина в крови матери, статистически значимое снижение длины и массы плода при рождении в группе с ЗРП, а также меньший вес плаценты относительно группы сравнения. Описанные результаты подтверждают данные литературы о взаимосвязи между уровнем грелина и осью гормон роста–инсулиноподобный фактор роста-1, однако это требует дальнейшего изучения.

Для определения диагностической значимости генной экспрессии *NAMPT* и *GHRL* в материнской крови был проведен ROC-анализ (рис. 2). Установлено, что площадь под ROC-кривой для

Рис. 1. Уровень генной экспрессии *NAMPT* и *GHRL* в материнской крови

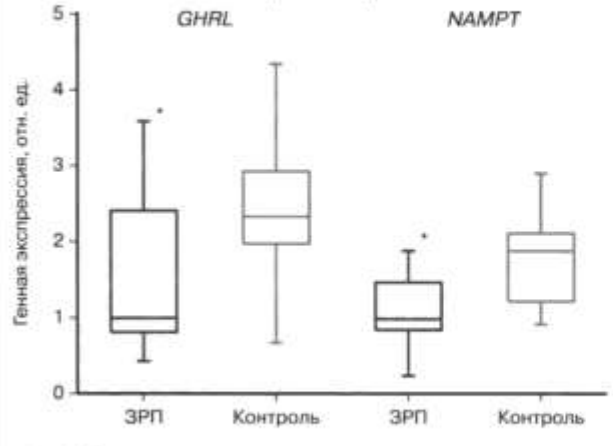
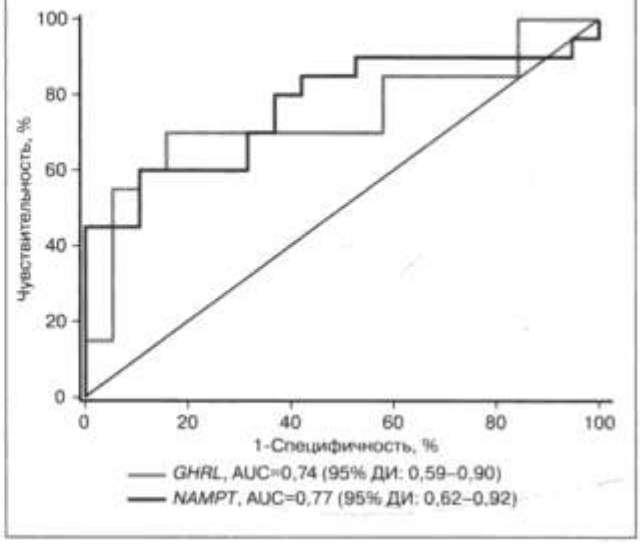


Рис. 2. ROC-кривая диагностики ЗРП на основании определения экспрессии генов *NAMPT* и *GHRL* в материнской крови



генной экспрессии грелина составила 0,74 (95% ДИ 0,59–0,90) с пороговым значением 1,27 отн. ед., для которого чувствительность составила 70% и специфичность 84,20% (p=0,02). Прогностическая ценность положительного результата составила 82,35% (95% ДИ 56,57–96,20), а отрицательного результата – 72,73% (95% ДИ 49,78–89,27). Для генной экспрессии висфатина площадь под ROC-кривой составила 0,77 (95% ДИ 0,62–0,92) с пороговым значением 1,01 отн. ед., при котором чувствительность составила 60%, а специфичность 89,40% (p=0,01). Прогностическая ценность положительного результата составила 85,71% (95% ДИ 57,19–98,22), а отрицательного результата – 68,00% (95% ДИ 46,50–85,05). Таким образом, согласно экспертной шкале, оба параметра обладают «хорошей» диагностической ценностью и их можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров ЗРП.

Принимая во внимание взаимосвязь различных патологических процессов, происходящих в системе «мать-плацента-плод», мы изучили их экспрессию в пуповинной крови и в плаценте. При анализе генной экспрессии *LEP* в пуповинной крови не было обнаружено экспрессии в обеих группах. Уровень экспрессии генов *NAMPT* и *GHRL* был снижен относительно группы сравнения, однако статистически не значимо. Так, уровень экспрессии *NAMPT* в основной группе составил 1 (0,29; 1,99) отн. ед., а в группе сравнения – 1,36 (0,7; 2,4) отн. ед. при p=0,30; уровень экспрессии *GHRL*: 0,96 (0,45; 1,64) и 1,52 (1,10; 1,77) отн. ед. при p=0,23 соответственно (рис. 3).

Особый интерес представляет изучение экспрессии генов в плаценте, которая во время беременности является не только их источником, но и экспрессирует гены в зависимости от осложнений беременности. Так, определение уровня экспрессии генов *NAMPT* и *GHRL* в плаценте не показало статистически значимых результатов, а их уровень был одинаков в исследуемых группах. При этом уровень *NAMPT* в основной группе составил 0,87 (0,65; 1,13) и 1 (0,75; 1,44) отн. ед. в группе сравнения при p=0,24, а *GHRL* – 0,97 (0,67; 1,56) и 1 (0,68; 1,36) отн. ед. соответственно при p=0,57 (рис. 4).

Изучая экспрессию гена *LEP* в плаценте, нами было установлено, что уровень его экспрессии статистически значимо повышен в основной группе и составляет 5,6 (1,64; 18,8) отн. ед. и 1 (0,36; 4,28) отн. ед. в группе сравнения при p=0,045 (рис. 4).

Согласно литературным данным, уровень лептина коррелирует с индексом массы тела [15]. В нашем исследовании для определения связи между уровнем экспрессии гена лептина в плаценте и весом новорожденного был проведен корреляционный анализ. Оценив уровень экспрессии гена лептина в плаценте в основной группе пациентов, нами была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем экспрессии *LEP* и весом плода при рождении (коэффициент корреляции Спирмена составил -0,53 при p=0,01). При этом при проведении корреляционного анализа в группе сравнения статистически значимой корреляционной связи получено не было (коэффициент корреляции Спирмена 0,27 при p=0,17).

Чтобы убедиться, что уровень генной экспрессии лептина при ЗРП зависит от веса новорожденного, а не от срока родоразрешения, мы провели корреляционный анализ между уровнем *LEP* и сроком родоразрешения. Так, статистически значимой корреляции между изучаемыми параметрами выявлено не было (коэффициент корреляции Спирмена составил -0,24 при p=0,17).

Таким образом, у пациенток с наименьшим весом новорожденного экспрессия гена лептина в плаценте была значительно выше (p<0,05). При этом данные различия не были связаны со сроком гестации на момент родоразрешения. Можно сделать предположение о том, что наибольшая экспрессия *LEP* в плаценте указывает на большее внутриутробное страдание плода.

Согласно данным литературы, лептин, синтезируемый в клетках трофобласта, оказывает митогенное и антиапоптотическое действие, регулирует рост и развитие плода, стимулируя такие сигнальные пути, как JAK/STAT, MAPK и PI3K [8, 16]. Предыдущие исследования показали, что лептин является модулятором эндокринной функции плаценты, которая является важным источником материнского

Рис. 3. Уровень генной экспрессии *NAMPT* и *GHRL* в пуповинной крови

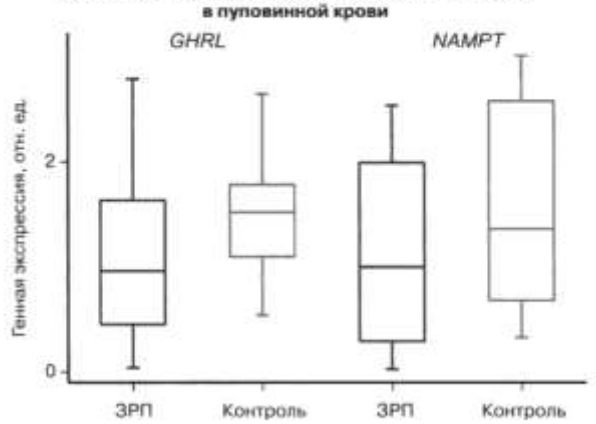
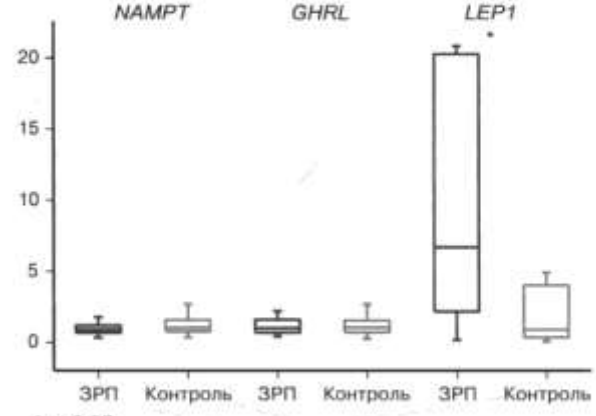


Рис. 4. Генная экспрессия в плаценте



циркулирующего лептина. В исследовании, проведенном Stefaniak M. и Dmoch-Gajzlerska E. [17], авторы делают заключение о возможном компенсаторном механизме, с помощью которого малые для гестационного срока плаценты производят больше лептина. Кроме того, связь с массой новорожденного и уровнем лептина в пуповинной крови была обнаружена при ЗРП в исследовании Karakosta P. et al. [18], которое показало отрицательную корреляцию между данными параметрами. Несмотря на то что роль лептина как фактора роста до рождения остается неопределенной, повышенная экспрессия лептина в плаценте позволяет сделать предположение о физиологическом значении лептина в жизни плода. Изменение внутриутробного синтеза может сигнализировать об изменении в доступности питательных веществ, следовательно, может играть важную роль в контроле глюконеогенеза и созревания тканей плода, а также в установлении нервных путей, важных для энергетического баланса в дальнейшей жизни новорожденного.

Полученные нами данные подтверждают данные литературы [8, 16] о том, что плацента является основным источником лептина во время беременности и, по всей видимости, меняет уровень экспрессии во время ЗРП в пользу его увеличения.

Заключение

Определение уровней экспрессии генов висфатина, грелина и лептина в материнской крови и в плаценте при ЗРП способствует пониманию механизмов развития данной патологии и обеспечивает разработку новых методов ее диагностики.

Так, нами было показано, что уровень экспрессии генов *NAMPT* и *GHRL* в материнской крови был статистически значимо снижен при ЗРП, что может стать объективным маркером диагностики данного состояния во время беременности.

Определение уровня экспрессии *LEP* в плаценте подтверждает данные о том, что плацента является основным источником данного адипоцитокина во время беременности. Обратная взаимосвязь между повышенным уровнем экспрессии лептина и весом новорожденного указывает на большее внутриутробное страдание плода и подтверждает его роль в регуляции роста плода.

Следует отметить необходимость дальнейшего углубленного исследования с корреляционным анализом концентрации изучаемых адипоцитокинов в материнской и пуповинной крови и профиля метилирования ДНК в плаценте для уточнения патогенетических механизмов формирования ЗРП.

Литература/References

1. *Gluckman P.D., Hanson M.A., Pinal C.* The developmental origins of adult disease. Matern. Child Nutr. 2005; 1(3): 130-41. https://dx.doi.org/10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x.
2. *Леонова И.А., Иванов Д.О.* Фетальное программирование и ожирение у детей. Детская медицина Северо-Запада 2015; 6(3): 28-41. [Leonova I.A., Ivanov D.O. Fetal programming and obesity in children. Children's Medicine of the North-West. 2015; 6(3): 28-41. (in Russian)].
3. *Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюкова С.С.* Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. Практическая медицина. 2019; 17(4): 8-14. [Zhelezova M.E., Zefirova T.A., Kanyukov S.S. Fetal growth restriction: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. Practical Medicine. 2019; 17(4): 8-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.
4. *Dessì A., Pravettoni C., Cesare Marincola F., Schirru A., Fanos V.* The biomarkers of fetal growth in intrauterine growth retardation and large for gestational age cases: from adipocytokines to a metabolomic all-in-one tool. Expert Rev. Proteomics. 2015; 12(3): 309-16. https://dx.doi.org/10.1586/14789450.2015.1034694.
5. *Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатрян З.В., Садекова А.А., Красный А.М.* Метилирование генов TLR2 и импринтинг-контролирующей области IGF2/H19 в плазме крови при задержке роста плода. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 79-84. [Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Khachatryan Z.V., Sadekova A.A., Krasnyi A.M. Methylation of the TLR2 genes and the IGF2/H19 imprinting-control region in blood plasma in fetal growth retardation. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 79-84. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.79-84.
6. *Cekmez F., Canpolat F.E., Pirgon O., Aydemir G., Tanju I.A., Genc F.A.* et al. Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants; they are also at risk for insulin resistance. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17(4): 501-6.
7. *Lee M.H., Jeon Y.J., Lee S.M., Park M.H., Jung S.C., Kim Y.J.* Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction. Early Hum. Dev. 2010; 86(1): 45-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.001.
8. *Maymó J.L., Pérez Pérez A., Gambino Y., Calvo J.C., Sánchez-Margalet V., Varone C.L.* Review: Leptin gene expression in the placenta--regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. Placenta. 2011; 32(Suppl. 2): S146-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2011.01.004.
9. *Morgan S.A., Bringolf J.B., Seidel E.R.* Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. Peptides. 2008; 29(8): 1382-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.04.010.
10. *Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Erez O., Than N.G.* et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. J. Perinat. Med. 2009; 37(3): 206-17. https://dx.doi.org/10.1515/JPM.2009.054.
11. *Briana D.D., Malamitsi-Puchner A.* The role of adipocytokines in fetal growth. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010; 1205: 82-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05650.x.
12. *Moschen A.R., Kaser A., Enrich B., Mosheimer B., Theurl M., Niederegger H., Tilg H.* Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J. Immunol. 2007; 178(3): 1748-58. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.3.1748.
13. *Pavlová T., Novák J., Bienertová-Vašků J.* The role of visfatin (PBEF/Nampt) in pregnancy complications. J. Reprod. Immunol. 2015; 112: 102-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2015.09.004.
14. *Martín-Estal I., de la Garza R.G., Castilla-Cortázar I.* Intrauterine growth retardation (IUGR) as a novel condition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 2016; 170: 1-35. https://dx.doi.org/10.1007/112_2015_5001.
15. *Krasnyi A.M., Sadekova A.A., Smolnova T.Y., Chursin V.V., Buralkina N.A., Chuprynin V.D., Yarotskaya E., Pavlovich S.V., Sukhikh G.T.* The levels of Ghrelin, Glucagon, Visfatin and Glp-1 Are Decreased in the Peritoneal Fluid of women with endometriosis

along with the increased expression of the CD10 protease by the macrophages. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(18): 10361. https://dx.doi.org/10.3390/ijms2318103611.

16. *Barrientos G., Toro A., Moschansky P., Cohen M., Garcia M.G., Rose M.* et al. Leptin promotes HLA-G expression on placental trophoblasts via the MEK/Erk and PI3K signaling pathways. Placenta. 2015; 36(4): 419-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2015.01.006.
17. *Stefaniak M., Dmoch-Gajzlerska E.* Maternal serum and cord blood leptin concentrations at delivery in normal pregnancies and in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. Obes. Facts. 2022; 15(1): 62-9. https://dx.doi.org/10.1159/000519609.
18. *Karakosta P., Roumeliotaki T., Chalkiadaki G., Sarri K., Vassilaki M., Venihaki M.* et al. Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. Metabolism. 2016; 65(6): 874-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.03.003.

Поступила 07.04.2023
Принята в печать 14.07.2023
Received 07.04.2022
Accepted 14.07.2023

Сведения об авторах:
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
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.
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.
Волочаева Мария Вячеславовна, к.м.н., с.н.с. департамента регионального сотрудничества и интеграции, врач 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(919)968-72-98, m_volochaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8953-7952, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Садекова Алсу Амировна, к.б.н., н.с. лаборатории цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, a_sadekova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4726-7477, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702. 117997, г. Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Екатерина Евгеньевна Солдатова, katerina.soldatova95@bk.ru

Authors' information:
Natalia E. Kan, Professor, Dr. Med. Sci., 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.
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.
Victor L. Tyutyunnik, Professor, MD, PhD, Leading Researcher of Center of Scientific and Clinical Researches, 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.
Maria V. Volochaeva, PhD, Senior Researcher, Department of Regional Cooperation and Integration, Physician at the 1st 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, m_volochaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8953-7952, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alsu A. Sadekova, PhD, Researcher at the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, a_sadekova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4726-7477, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Aleksey M. Krasnyi, PhD (Bio), Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Corresponding author: Ekaterina E. Soldatova, katerina.soldatova95@bk.ru

©Коллектив авторов, 2023

М.С. ОШХУНОВА, В.В. ЧАГОВЕЦ, А.В. НОВОСЕЛОВА, К.Т. МУМИНОВА, К.А. ГОРИНА, З.С. ХОДЖАЕВА, В.Е. ФРАНКЕВИЧ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ АМИНОКИСЛОТ И ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ДИНАМИКЕ В МОЧЕ ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Этиология преэклампсии (ПЭ) не выяснена до настоящего времени, но известно, что при ПЭ наблюдаются патофизиологические изменения многих метаболических путей. Изучение особенностей метаболитов мочи при ПЭ позволит определить потенциальные биомаркеры, которые могут усовершенствовать клиническую диагностику и улучшить понимание механизмов развития ПЭ.

***Цель:** Определение характерных особенностей состава мочи в динамике у беременных с риском ПЭ и реализовавшейся ПЭ.*

***Материалы и методы:** Материалом для данного исследования была моча беременных женщин, взятая в 11–14, 22–25, 32–35 недель беременности. Пациентки были разделены на три группы: I группу составили 13 женщин с физиологической беременностью, II – 13 пациенток с высоким риском развития ПЭ, III – 5 беременных с развившейся ПЭ. В ходе исследования применялись клинико-лабораторные и инструментальные методы, в том числе расширенный комбинированный скрининг I триместра и анализ состава аминокислот и органических кислот мочи с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией.*

***Результаты:** Диагноз ПЭ устанавливали на основе соответствующих клинических рекомендаций Минздрава России от 2021 г. В III группе женщины значимо чаще имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – антенатальную гибель плода (n=2, 40%), ПЭ (n=3, 60%) – по сравнению со II группой, где лишь у 1 пациентки (7,7%) отмечалась ПЭ в анамнезе, а в группе сравнения репродуктивный анамнез отягощен не был (p<0,001). Хроническая артериальная гипертензия значимо чаще встречалась в III группе (n=4, 80%). Значимые различия динамического изменения уровней пролина, аспартата и яблочной кислоты наблюдались при сравнении групп I и III, а пролина, альфакетоглутарата и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты – при сравнении групп II и III.*

***Заключение:** В ходе исследования были выявлены метаболиты, уровни которых в моче статистически значимо различаются между группой пациенток с физиологическим течением беременности и группами пациенток с риском развития и развившейся ПЭ в различные сроки гестации. Профилирование метаболитов мочи потенциально может быть использовано для прогнозирования ПЭ.*

***Ключевые слова:** преэклампсия, диагностика преэклампсии, омиксные технологии, метаболомика, масс-спектрометрия.*

Вклад авторов: Ошхунова М.С., Муминова К.Т., Горина К.А. – поиск публикаций по проблеме, сбор лабораторных данных и анализ клинического материала, написание текста рукописи; Ходжаева З.С., Франкевич В.Е. – анализ результатов исследований, структурирование текста, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Чаговец В.В., Новоселова А.В. – выполнение лабораторных исследований, статистический анализ экспериментальных данных, написание рукописи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600435-0 «Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ».

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: Ошхунова М.С., Чаговец В.В., Новоселова А.В., Муминова К.Т., Горина К.А., Ходжаева З.С., Франкевич В.Е. Клиническая характеристика и анализ изменения профиля аминокислот и органических кислот в динамике в моче пациентов с риском развития преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 56-66

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.48

©A group of authors, 2023

M.S. OSHKHUNOVA, V.V. CHAGOVETS, A.V. NOVOSELOVA, K.T. MUMINOVA, K.A. GORINA, Z.S. KHODZHAEVA, V.E. FRANKEVICH

CLINICAL CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF CHANGES IN AMINO ACID AND ORGANIC ACID PROFILES IN THE URINE OF PATIENTS AT RISK OF PREECLAMPSIA

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

The etiology of preeclampsia remains unclear; however, pathophysiological changes in multiple metabolic pathways are observed in this condition. Studying urine metabolites in preeclampsia can help identify potential biomarkers for improved clinical diagnosis and enhance our understanding of the mechanisms underlying its development.

Objective: *To determine the characteristic features of urine composition in pregnant women at risk of preeclampsia or in those who have developed preeclampsia.*

Materials and methods: *The study utilized urine samples collected from pregnant women at 11–14, 22–25, and 32–35 weeks of gestation. Patients were categorized into three groups: Group I consisted of 13 women with physiological pregnancies, Group II comprised 13 patients at high risk of developing preeclampsia, and Group III included five pregnant women with diagnosed preeclampsia. Clinical, laboratory, and instrumental methods, including extended combined first-trimester screening, were employed. Additionally, the composition of amino acids and organic acids in the urine was analyzed using liquid chromatography with mass spectrometric detection.*

Results: *Preeclampsia diagnosis was based on the 2021 clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Group III exhibited a significantly higher incidence of complicated obstetric and gynecological history, including antenatal fetal death (n=2, 40%) and a history of preeclampsia (n=3, 60%), than Group II, where only one patient (7.7%) had a history of preeclampsia. The patients in the control group did not have a complicated reproductive history (p<0.001). Chronic arterial hypertension was more prevalent in Group III (n=4, 80%). Significant differences were observed in the levels of proline, aspartate, and malic acid when comparing Group I to Group III, as well as proline, alpha-ketoglutarate, and 3-hydroxy-3-methylglutaric acid when comparing Group II to Group III*

Conclusion: *This study identified specific urinary metabolites whose levels were significantly different in patients with a healthy pregnancy, patients at risk of developing preeclampsia, and those diagnosed with preeclampsia at different gestational ages. Urine metabolite profiling is a promising method for predicting pre-eclampsia.*

Keywords: *preeclampsia, preeclampsia diagnostics, omics technology, metabolomics, mass spectrometry.*

Authors' contributions: Oshkhunova M.S., Muminova K.T., Gorina K.A. – review of the relevant literature, laboratory and clinical data collection and analysis, manuscript drafting; Khodzhaeva Z.S., Frankevich V.E. – analysis of the study results, manuscript drafting, editing and approval of the final version of the manuscript; Chagovets V.V., Novoselova A.V. – performance of laboratory studies, statistical analysis, manuscript drafting.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: The study was performed within the framework of the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121040600435-0 "Rationale for personalized approaches to antihypertensive therapy in HDP and preeclampsia".

Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P.

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: Oshkhunova M.S., Chagovets V.V., Novoselova A.V., Muminova K.T., Gorina K.A., Khodzhaeva Z.S., Frankevich V.E. Clinical characteristics and analysis of changes in amino acid and organic acid profiles in the urine of patients at risk of preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 56-66 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.48

Преэклампсия (ПЭ) – это полиэтиологичный клинический синдром, как правило, развивающийся после 20 недель беременности, специфичный для беременности и послеродового периода. ПЭ является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и снижает качество последующей жизни женщины даже при благоприятном исходе родов. Частота ПЭ составляет 2–8% среди всех беременных, а 10–15% случаев материнской смертности непосредственно связано с ПЭ и эклампсией [1].

Поиски молекул-предикторов ПЭ продолжаются. Вместе с тем установлено, что в связи с гетерогенностью данного синдрома наличие единого биомаркера – предиктора, способного предсказать все виды нарушений при ПЭ, крайне сомнительно. Особый интерес исследователей в последние годы сконцентрирован на изучении постгеномных изменений, а именно особенностей метаболомного профиля. Анализ метаболома обладает потенциалом для детального исследования ПЭ и других гипертензивных нарушений, но количество таких

работ ограничено. Особенно это касается исследования метаболома мочи при ПЭ, несмотря на то, что моча является удобным объектом для анализа ввиду неинвазивности забора материала. Основные работы посвящены изучению плазмы и сыворотки крови [2, 3]. Вместе с тем состав мочи отражает физиологические процессы, происходящие в организме, и может выступать в качестве информативного объекта исследований.

В данном исследовании в динамике было изучено содержание аминокислот и органических кислот в моче пациенток с риском развития ПЭ, с развившейся ПЭ и пациенток с неосложненной беременностью.

Целью исследования было определение характерных особенностей состава мочи в динамике у беременных с риском развития ПЭ и реализовавшейся ПЭ.

Такого рода анализ позволит определить потенциальные метаболические биомаркеры, которые могут усовершенствовать современные модели прогнозирования риска, клинической диагностики и улучшить понимание конкретных метаболических механизмов ПЭ.

Материалы и методы

В ходе исследования, проведенного на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, обследованы 27 пациенток, которые были разделены на 3 группы: I группа (n=13) – женщины с неосложненной беременностью; II группа (n=13) – пациентки с высоким риском, но не развившейся ПЭ, и III группа (n=5) – пациентки с высоким риском и развившейся ПЭ. Пациентки были включены в группу высокого риска развития ПЭ по результатам расширенного комбинированного скрининга I триместра со значением ⩽1:100 до 34 недели и/или до 37 недель беременности. Диагноз ПЭ ставился в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [4].

Критерии включения в группу сравнения: возраст старше 18 лет, одноплодная спонтанная беременность, а также наличие добровольного информированного согласия. Условия для исключения беременных из исследования: многоплодная беременность, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, заболевания почек в стадии декомпенсации, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Для проведения анализа проводился забор средней порции мочи после предварительных гигиенических процедур. В процессе приготовления к анализу аминокислот к 200 мкл образца мочи добавляли 480 мкл раствора хлороформ/метанол (3/1 об./об.), перемешивали 10 минут, центрифугировали 10 минут при 13 000 G, после чего отбирали 200 мкл верхней фазы, высушивали в потоке азота и растворяли образец в 500 мкл раствора ацетонитрил/вода (1/1 об./об.).

Для анализа органических кислот к 100 мкл мочи добавляли 850 мкл метанола, перемешивали 5 минут, центрифугировали 10 минут при 13 000 G и отбирали 200 мкл в хроматографическую виалу.

Анализ образцов осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ЖХ) на хроматографе 1260 Infinity II (Agilent, США) с детектированием на масс-спектрометре (МС) 6460 Triple Quad (Agilent, США). Разделение образцов осуществлялось методом жидкостной хроматографии с использованием колонок Jasem для анализа аминокислот или органических кислот.

Для анализа аминокислот вводили 15 мкл образца и использовали следующие элюенты, подаваемые со скоростью потока 700 мкл/мин с поддерживаемой температурой колонки 30°С, в качестве подвижной фазы: элюент А – вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты, элюент В – ацетонитрил с добавлением 0,1% муравьиной кислоты. Состав подвижной фазы в ходе анализа изменялся следующим образом: 0–1 минута – 78% В; до 4-й минуты объемная доля элюента В снижалась до 20%, сохраняла значение до 4,5 минуты и за 0,1 минуты возвращалась к значению 78%.

Для анализа органических кислот вводили 10 мкл образца и использовали следующие элюенты А и В от Jasem для анализа органических кислот, подаваемые со скоростью потока 500 мкл/мин с поддерживаемой температурой колонки 40°С. Состав подвижной фазы в ходе анализа изменялся следующим образом: 0–2 мин. – 5% В; до 2,1 минуты объемная доля элюента В повышалась до 35%, сохраняла значение до 4,5 минуты, повышалась до 80% за 0,1 минуты, удерживалась на этом значении 3,4 минуты и за 0,1 минуты возвращалось к значению 35%.

Транзитные переходы между родительскими ионами и дочерними фрагментами для анализируемых аминокислот и органических кислот приведены в руководстве JASEM.

Уровни метаболитов определяли с использованием программы QuantAnalysis (Agilent, США).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 («Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). 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. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса–Хауэлла. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью скриптов, написанных на языке R [R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL http://www.R-project.org/] в RStudio [RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL http://www.rstudio.com/].

Содержание органических и аминокислот в образце оценивали полуколичественно по относительному уровню аналита, который рассчитывали делением площади хроматографического пика соответствующего аналита на суммарную площадь пиков аналитов в данном образце.

Сравнение уровней органических и аминокислот проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Для описания количественных данных использовали медианы (Me) и квартили Q1 и Q3. Величину порогового уровня значимости *p* принимали равной 0,05.

Кроме того, для классификации образцов был применен многофакторный метод OPLS-DA (дискриминантный анализ с помощью ортогональных проекций на скрытые структуры) [5]. Анализ OPLS-DA реализован с использованием библиотеки «ropls» [6]. Качество OPLS-DA моделей оценивали по их способности описывать дисперсию анализируемых данных (R2) и прогнозировать возможные новые данные (Q2). Параметр Q2 рассчитывали путем 7-кратной кросс-валидации. При Q2⩾0,4 модель может быть использована для отнесения анализируемых образцов к той или иной клинической подгруппе. Кроме того, OPLS-DA использовали для выявления метаболитов, которые являются наиболее значимыми для классификации. Это делалось путем анализа влияния переменной на проекцию (variable influence on projection, VIP). К потенциальным метаболитам-маркерам были отнесены вещества, у которых VIP>1 [5].

Анализ вовлеченности исследуемых соединений, значимых для рассматриваемой патологии, в метаболические пути проводили с помощью ресурса MetaboAnalyst 5.0 (https://www.metaboanalyst.ca/home.xhtml).

Результаты

Возраст обследованных женщин во всех группах варьировал от 26 до 42 лет, что в среднем составило 32,74 (3,81) года: в I группе – 31,92 (3,64), во II группе – 32,69 (3,30); в III группе – 35 (5,29) лет. Статистически значимых различий по возрастному составу между исследованными группами не было отмечено. Средний индекс массы тела (ИМТ) в I группе составил 25 (3) кг/м², во II группе – 27,30 (4,11) кг/м², а в III группе – 34,6 (10,7) кг/м², при анализе нам не удалось выявить значимых различий (p=0,110) (табл. 1).

В III группе женщины значимо чаще имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: антенатальная гибель плода – у 2 (40%), ПЭ в анамнезе – у 3 (60%) женщин, в то время как во II группе отмечалась только ПЭ в анамнезе в 1 (7,7%) случае. В группе сравнения репродуктивный анамнез осложнен не был (p<0,001).

Хроническая артериальная гипертензия статистически значимо чаще отмечалась в III группе – 4 (80%) – по сравнению с группой контроля, где данное заболевание не было зафиксировано (p=0,001). Были найдены статистически значимые различия в отношении гестационной артериальной гипертензии, которая диагностировалась только во II группе пациенток – у 4/13 (30,8%), p=0,042.

Средний риск развития ПЭ по данным расширенного комбинированного скрининга I триместра во II группе составил 1:57, а в III – 1:33, что статистически значимо выше, чем в I группе, где риск составил 1:2435 (p=0,001). 8/13(61,5%) пациенток II группы получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг, тогда как в III группе данная профилактика ПЭ проводилась во всех случаях. Вместе с тем средние сроки начала приема ацетилсалициловой кислоты во II группе составили 13,54 (1,34) недель, в то время как в III группе – 18,46 (3,51)

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин

Параметры	I группа (n=13)	II группа (n=13)	III группа (n=5)	p-value<0,05
Средний возраст, лет, M (SD)	31,92 (3,64)	32,69 (3,30)	35 (5,29)	–
Индекс массы тела, кг/м², M (SD)	25 (3)	27,3 (4,11)	34,6 (10,73)	–
Срок беременности при родоразрешении, недели, M (SD)	38,76 (1,29)	39,38 (1,46)	36,58 (1,99)	p_{I-II}=0,005 p_{II-III}=0,003
ПЭ, задержка роста плода в анамнезе, n (%)	0	1 (7,7%)	3 (60%)	p_{I-III}=0,007 p_{II-III}=0,034
Антенатальная гибель плода в анамнезе, n (%)	0	0	2 (40%)	p_{I-III}=0,047 p_{II-III}=0,047
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	0	3 (23,1%)	4 (80%)	p_{I-III}=0,001
Артериальная гипертензия у родственников 1-й линии, n (%)	5 (38,5%)	6 (46,2%)	2 (40%)	–
Прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина), n (%)	0	8 (61,5%)	5 (100%)	p_{I-II}=0,001 p_{I-III}=0,001
Начало приема аспирина (недели), M (SD)	0	13,54 (1,34)	18,46 (3,51)	p_{II-III}=0,012

Примечание. M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение.

недель (p=0,012). Вероятно, одним из факторов развития ПЭ в данной группе явилось более позднее начало приема ацетилсалициловой кислоты. Гестационный срок при родоразрешении был значительно ниже в группе III по сравнению с I и II группами (36,58 (1,99), 38,76 (1,29) и 39,38 (1,46) недель соответственно), p=0,005. Соответственно выписка из стационара пациенток III группы происходила статистически значимо позже в сравнении с I и II группами (p=0,001).

Более ранний срок родоразрешения в III группе отражался в меньшей массе тела новорожденных – 2502,40 (774,75) г против 3394,69 (447,59) г в I группе и 3340,77 (497,46) г – во II группе (p=0,008). В связи с этим и выписка новорожденных происходила значительно позже в III группе (5,2 (1,78) суток) в сравнении с I и II группами (3,34 (0,58); 3,44 (0,88) суток соответственно) (p=0,003).

В ходе анализа были получены данные об относительном содержании 21 аминокислоты и 13 органических кислот в моче беременных. Список аминокислот включал L-триптофан, L-тирозин, таурин, L-фенилаланин, L-валин, L-метионин, аспарагиновую кислоту, L-норвалин, L-гомоцитруллин, L-серин, L-треонин, саркозин, L-аланин, L-глютамин, глицин, транс-4-гидрокси-L-пролин, L-глютаминовую кислоту, L-аспарагин, L-пролин, L-цитруллин, L-цистин. В число органических кислот, для которых удалось зарегистрировать ЖХ-МС-сигнал, входили 2-гидрокси-масляная кислота, 2-гидрокси-глутаровая кислота, 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота, 3-гидрокси-глутаровая кислота, 3-гидрокси-изобутират, альфа-кетоглутаровая кислота, лимонная кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, метилмалоновая кислота, N-ацетил-аспарагиновая кислота, пировиноградная кислота. Динамическое наблюдение за пациентками с забором образцов мочи проводилось в 11–14, 22–25 и 32–35 недель беременности (точки исследования), а также в точке клинической манифестации ПЭ.

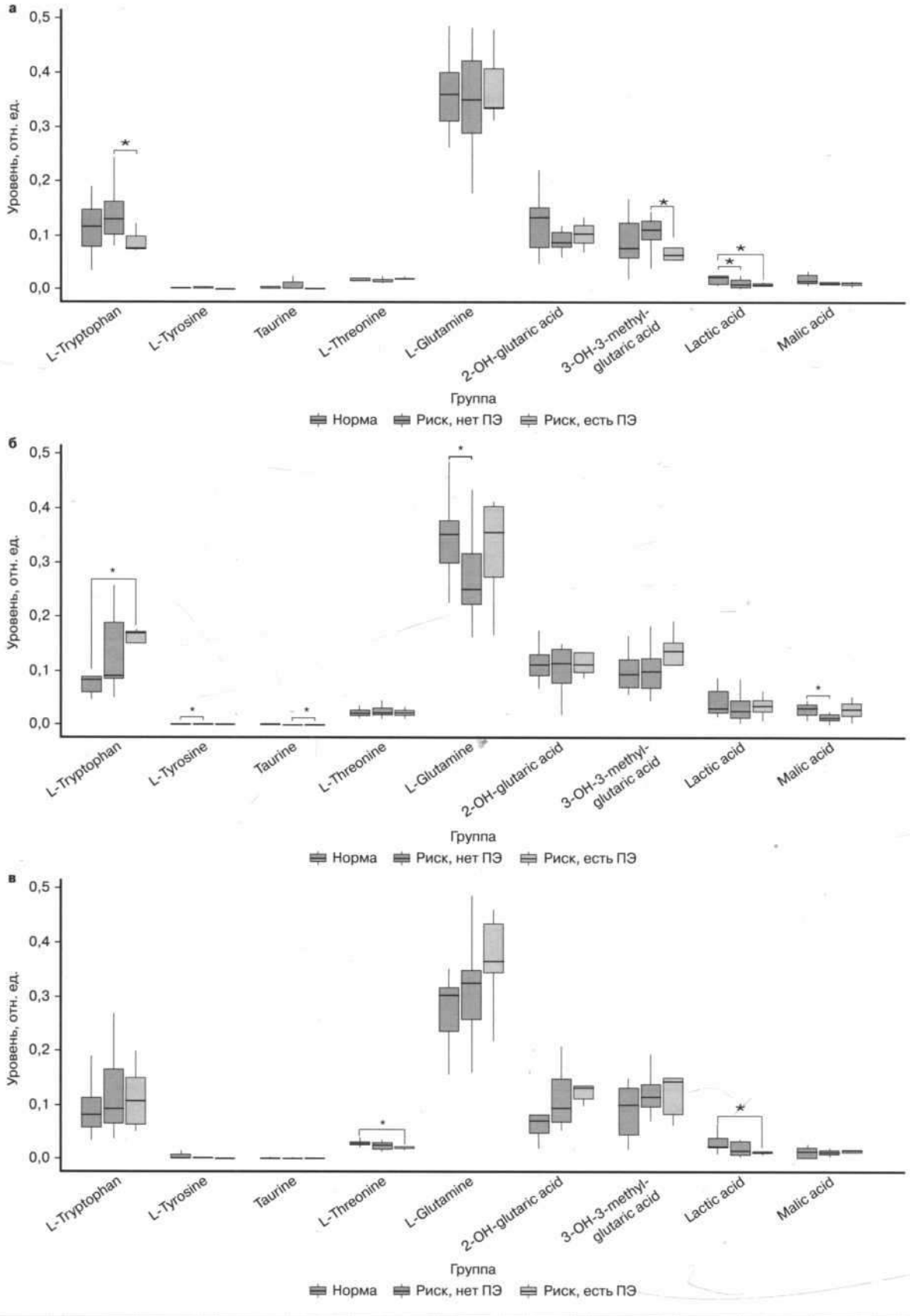
Статистически значимые различия уровней метаболитов в I и II группах были обнаружены для молочной кислоты (p=0,03) в сроке «11–14 недель гестации»; для тирозина (p=0,05), глутамина (p=0,03) и яблочной кислоты (p=0,01) в сроке «22–25 недель гестации». В точке «32–35 недель гестации» статистически значимых отличий не было выявлено. Аналогичный сравнительный анализ уровней метаболитов в I и III группах позволил обнаружить статистически значимые различия для следующих метаболитов: в сроке «11–14 недель гестации» – молочная кислота (p=0,04), в сроке «22–25 недель гестации» – триптофан (p=0,02), в сроке «32–35 недель гестации» – треонин (p=0,03) и молочная кислота (p-value=0,05). Представляет интерес выявление различий между пациентками II группы – пациентки группы риска, у которых не развилась ПЭ, и группы III – пациентки с риском развития и клинической манифестацией ПЭ. Так, статистически значимо различались уровни триптофана (p=0,05) и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты (p=0,05) в образцах, собранных в сроке «11–14 недель гестации», а также таурина (p=0,05) в сроке «22–25 недель гестации». Полученные результаты позволяют выделить биомаркеры для разработки модели прогнозирования развития ПЭ у пациенток высокого риска.

Для поиска особенностей динамики изменения уровня исследованных метаболитов между тремя группами обследованных вначале рассчитывали относительное стандартное отклонение уровней между тремя обозначенными выше точками исследования для каждой пациентки, а затем выполняли сравнение этих показателей между группами методом Уилкоксона–Манна–Уитни (рис. 1). Статистически значимые различия динамики изменения уровней наблюдались для пролина, аспартата и яблочной кислоты при сравнении групп I и III, а также для пролина, альфа-кетоглутарата и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты при сравнении групп II и III.

Кроме того, были отмечены метаболиты, у которых усредненное по группе относительное стандартное отклонение превышало 50%, то есть метаболиты, уровни которых заметно изменялись с течением времени. Для группы с неосложненной беременностью таких метаболитов оказалось 9: норвалин, молочная кислота, тирозин, яблочная кислота, фенилаланин, метионин, лимонная кислота, таурин и цистин; для группы II – 13 метаболитов: яблочная кислота, валин, фенилаланин, гомоцитруллин, ацетиласпартат, транс-4-гидроксипролин, норвалин, тирозин, метионин, молочная кислота, лимонная кислота, таурин, цистин; для группы III – 12 метаболитов: гомоцитруллин, пролин, ацетиласпартат, молочная кислота, метионин, норвалин, тирозин, аспартат, фенилаланин, лимонная кислота, цистин, таурин. На рисунке 2 представлена диаграмма Венна для перечисленных метаболитов. Значительное изменение уровней метаболитов, представленных только в группе II, наблюдается для транс-4-гидроксипролина и валина. Уникальными с точки зрения изменения во времени для группы III были аспартат и пролин. Несмотря на то что для этих соединений не было обнаружено межгруппового статистически значимого различия, следует обратить на них внимание, поскольку динамика уровней этих метаболитов отличается от группы с физиологической беременностью и различается между группами II и III.

Оценку возможности прогнозирования развития ПЭ на основании метаболомного состава мочи проводили методом OPLS-DA. Этот подход является модификацией метода главных компонент, разработанной для создания моделей с обучением. Результаты OPLS-DA анализа представлены на рисунке 3 в виде графиков счетов. Точки, соответствующие образцам от пациенток, у которых реализовалась ПЭ, и пациенток без клинических проявлений ПЭ, разделились на 2 кластера, что свидетельствует о заметных различиях профилей органических и аминокислот сравниваемых групп. Наибольший вклад в кластеризацию образцов внесли следующие метаболиты: в «11–14 недель гестации» – альфа-кетоглутаровая кислота,

Рис. 1. Бокс-диаграмма метаболитов, уровни которых статистически значимо отличаются между исследуемыми группами. Данные приведены для метаболитов в образцах, собранных на различных сроках гестации: а) 11 недель гестации; б) 22 недели гестации; в) 32 недели гестации. Границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса — медиана; концы усов — разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния. * – *p*-value < 0,05.



3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота, фенилаланин, триптофан, пролин, транс-4-гидроксипролин, гликолевая кислота, тирозин, 2-гидроксимасляная кислота, таурин, аспарагиновая кислота, метилмалоновая кислота; в «22–25 недель гестации» – метионин, 3-гидрокси-изобутират, таурин, аспарагин, норвалин, серин, аспарагиновая кислота, треонин, ацетиласпарагиновая кислота, пировино-

Таблица 2. Результат анализа метаболических путей для метаболитов, дающих наибольший вклад в кластеризацию групп II и III с использованием базы данных SMPDB

Название метаболического пути	Общее количество участвующих метаболитов	Количество метаболитов, совпавших с экспериментальными данными	*P*	-LOG(P)	Влияние на путь
Рециркуляция аммиака	25	5	5,66E-05	4,2471	0,05733
Метаболизм глицина и серина	50	5	0,001678	2,7753	0,1016
Биосинтез аспартата	34	4	0,002916	2,5353	0,8
Челнок малат-аспартат	7	2	0,006673	2,1756	0,42857
Цикл мочевины	23	3	0,007909	2,1019	0,16254
Метаболизм фенилаланина и тирозина	25	3	0,010028	1,9988	0,22124
Глюкозо-аланиновый цикл	9	2	0,011185	1,9514	0,5625
Разрушение валина, лейцина и изолейцина	51	4	0,01278	1,8935	0,0075662
Метаболизм аланина	14	2	0,026728	1,573	1
Метаболизм глутамата	45	3	0,048697	1,3125	0,074167
Метаболизм тирозина	55	3	0,079902	1,0974	0
Метаболизм бета-аланина	26	2	0,083481	1,0784	0
Цикл лимонной кислоты	26	2	0,083481	1,0784	0,016332
Глюконеогенез	30	2	0,10689	0,97108	0,013167
Деградация гомоцистеина	7	1	0,12495	0,90327	0
Деградация метилглиоксаля	7	1	0,12495	0,90327	0
Метаболизм метионина	39	2	0,16487	0,78286	0
Деградация треонина и 2-оксобутаноата	13	1	0,22013	0,65732	0
Биосинтез фосфатидилэтаноламина	13	1	0,22013	0,65732	0
Метаболизм аргинина и пролина	48	2	0,22746	0,6431	0,079452
Эффект Варбурга	49	2	0,23457	0,62972	0,048397
Биосинтез катехоламинов	14	1	0,23501	0,62892	0
Синтез карнитина	16	1	0,26396	0,57847	0
Метаболизм триптофана	55	2	0,27757	0,55663	0
Перенос ацетильных групп в митохондрии	18	1	0,29187	0,53481	0,10553
Пероксисомное окисление фитиновой кислоты	19	1	0,30545	0,51507	0
Синтез желчных кислот	59	2	0,30632	0,51383	0
Деградация лизина	20	1	0,31878	0,49652	0
Гликолиз	20	1	0,31878	0,49652	0
Окисление жирных кислот с разветвленной цепью	22	1	0,34471	0,46254	0
Метаболизм селена	28	1	0,41702	0,37984	0
Метаболизм аминокислот	31	1	0,45028	0,34652	0
Метаболизм порфиринов	36	1	0,50174	0,29952	0
Метаболизм сфинголипидов	36	1	0,50174	0,29952	0
Метаболизм пирувата	37	1	0,51147	0,29118	0,07936
Метаболизм пуринов	63	1	0,70957	0,149	0

градная кислота, тирозин; в «32–35 недель гестации» – цистин, глутаминовая кислота, тирозин, глутамин, фенилаланин, яблочная кислота, треонин, саркозин, аланин, аспарагиновая кислота, валин, метилмалоновая кислота, аспарагин, норвалин.

Биоинформатический анализ метаболитов с наибольшим вкладом в кластеризацию образцов проводили с использованием ресурса MetaboAnalyst. Были определены биологические связанные сети, которые потенциально могут быть вовлечены в патофизиологию ПЭ. Сети метаболических путей строили с учетом различий метаболитов в группах II и III (рис. 4). В ходе анализа данных (табл. 2), представленных в базе SMPDB, были выявлены пути, упорядоченные по уровням значимости (анализ обогащения путей – ось ординат на рис. 4) и значениям влияния рассматриваемых метаболитов на путь (анализ топологии пути – ось абсцисс на рис. 4). Цвет узла соответствует уровню значимости, а радиус узла коррелирует с величиной влияния на путь. Влияние на путь рассчитывается как сумма показателей значимости соответствующих метаболитов, нормированная на сумму показателей значимости всех метаболитов в каждом пути. Оценка обогащения метаболических путей выполнена с помощью анализа избыточного представления (Over Representation Analysis, ORA) с использованием гипергеометрического теста.

Обсуждение

Наше исследование показало, что клинико-анамнестические данные пациентки вносят весомый вклад в многопараметрический расчет риска развития ПЭ, а также подтвердило сведения о том, что более раннее начало приема ацетилсалициловой кислоты значительно снижает частоту раз-

Рис. 2. Диаграмма Венна метаболитов, уровни которых значительно изменяются с течением времени в исследуемых группах

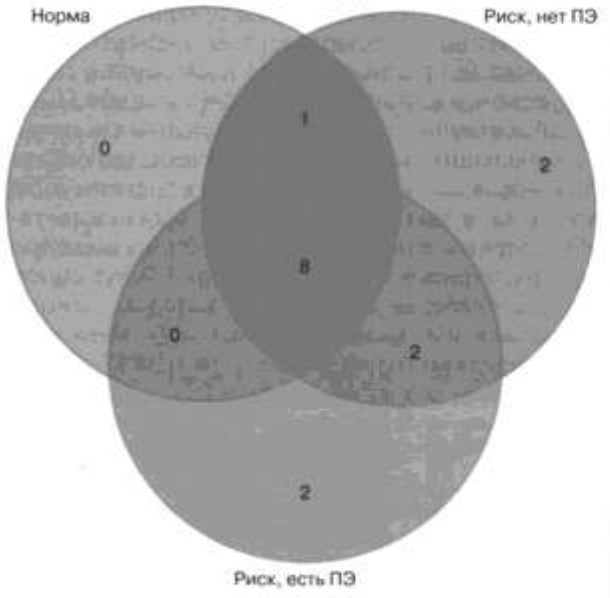
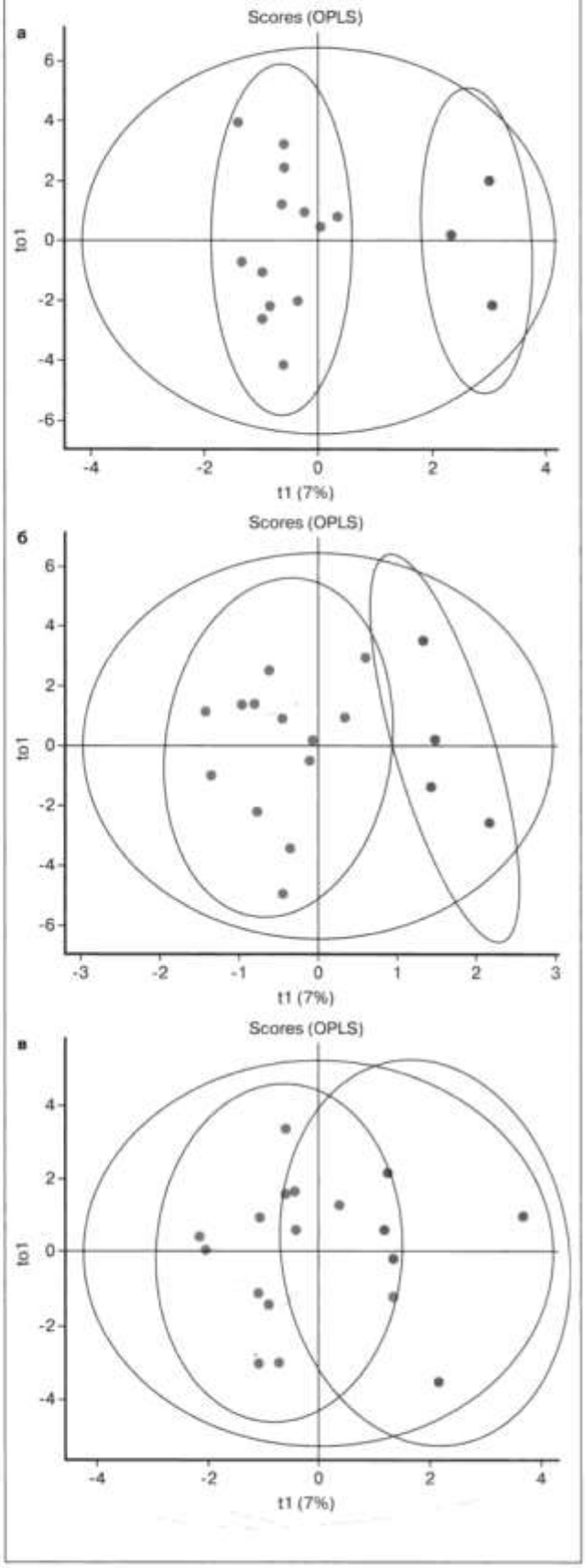


Рис. 3. Графики счетов моделей OPLS-DA, построенные по результатам анализа образцов, собранных на различных сроках гестации: а) 11 недель гестации; б) 22 недели гестации; в) 32 недели гестации



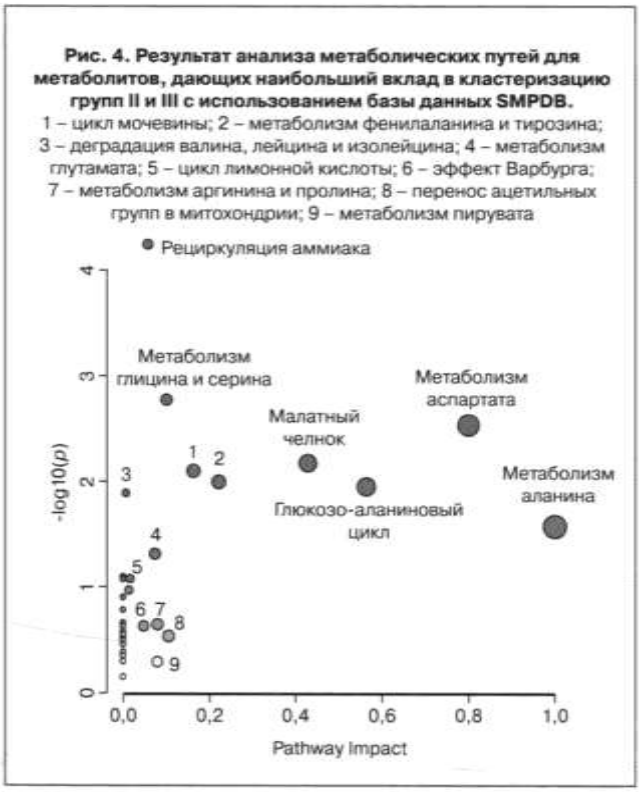


Рис. 4. Результат анализа метаболических путей для метаболитов, дающих наибольший вклад в кластеризацию групп II и III с использованием базы данных SMPDB.
1 – цикл мочевины; 2 – метаболизм фенилаланина и тирозина; 3 – деградация валина, лейцина и изолейцина; 4 – метаболизм глутамата; 5 – цикл лимонной кислоты; 6 – эффект Варбурга; 7 – метаболизм аргинина и пролина; 8 – перенос ацетильных групп в митохондрии; 9 – метаболизм пирувата

вития ПЭ [7]. Наибольший интерес представили результаты поиска метаболитов, ответственных за реализацию ПЭ у пациенток высокого риска. Ими оказались уровни триптофана (p=0,05) и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты (p=0,05) в образцах, собранных в сроке «11–14 недель гестации», а также таурина (p=0,05) в «22–25 недель гестации».

Известно, что уровни аминокислот в организме матери играют ключевую роль в регуляции роста плода [8]. Однако данные об уровнях аминокислот во время беременности довольно ограничены и получены из исследований с небольшим числом участников [9, 10]. Поэтому дополнительная информация о возможных нарушениях метаболизма аминокислот при ПЭ может играть существенную роль в понимании патогенеза ПЭ. Ранее было показано [11], что метаболизм лейцина, валина и изолейцина связан с различными гипертензивными нарушениями, включая ПЭ. Гидроксиглутамат рассматривается как существенно значимый предиктор ПЭ [12]. Он участвует в пути метаболизма аргинина-пролина, нарушение которого также связывают с гипертензивными расстройствами [13]. Кроме того, гидроксиглутамат является субстратом в реакции, продуцирующей 4-гидрокси-2-оксоглутарат, как промежуточном звене в нескольких путях, связанных с ПЭ [13].

Среди прочих метаболитов, рассмотренных в данной работе, особое внимание обращает на себя лактат, уровень которого статистически значимо различался между тремя обследованными группами. Лактат образуется из пирувата под действием лактатдегидрогеназы на последнем этапе гликолиза и выступает в качестве субстрата для глюконеогенеза. Лактат вырабатывается большинством тканей организма. Концентрация циркулирующего лактата составляет <2 ммоль/л, и в нормальных аэробных условиях он постоянно вырабатывается и потребляется [14, 15]. В условиях гипоксии или при превышении скорости клеточного гликолиза пируват превращается в лактат с образованием аденозинтрифосфата. Факторы, способствующие повышению уровня лактата, включают, среди прочего, гипоперфузию, митохондриальную дисфункцию и наличие гиперметаболического состояния [16]. Лактат метаболизируется в печени, что составляет до 70% клиренса лактата в организме, и в почках [17]. В нормальных условиях образование и потребление лактата одинаковы, что приводит к стабильной концентрации лактата в крови [17]. Сообщается, что фермент лактатдегидрогеназа имеет повышенную активность и экспрессию генов в плаценте при ПЭ, а лактат вырабатывается и секретируется в более высоких концентрациях [18, 19]. При этом в настоящем исследовании уровень лактата в моче у пациенток с риском ПЭ и пациенток с манифестацией ПЭ оказался ниже, чем у участниц с физиологической беременностью. Это может быть связано с особенностями функционирования почек у пациенток с риском ПЭ без клинических проявлений ПЭ и пациенток с реализованным риском ПЭ.

Стоит отметить, что это первое исследование, в котором группа пациенток с высоким риском ПЭ, по данным скрининга I триместра, была разделена на 2 подгруппы: тех, у которых ПЭ не манифестировала, и тех, у которых риск ПЭ клинически реализовался. Полученные результаты свидетельствуют о различных динамических изменениях метаболизма среди изученных групп, что может детализировать риск развития ПЭ, например, в 22–25 недель беременности. По всей видимости, несмотря на высокую предиктивную способность скрининга I триместра [20], необходимо дополнительное обследование метаболомного профиля мочи у женщин высокого риска в более поздние сроки гестации с целью прецизионного прогнозирования ПЭ.

Сильная сторона данного исследования заключается в проведении динамического сравнительного изучения метаболомного профиля мочи при неосложненной беременности, у пациенток высокого риска без реализации ПЭ и пациенток с высоким риском и клинической манифестацией ПЭ.

Слабая сторона данного исследования заключается в небольших выборках наблюдений, что связано, в том числе, с частотой ПЭ и сложностями забора материала в надлежащие сроки беременности у амбулаторных пациенток. Дальнейшие исследования с расширением объема выборки будут способствовать проверке надежности методов, основанных на анализе динамики изменений метаболома мочи, определению возможностей метаболомики в прогнозировании и диагностике ПЭ.

Заключение

В ходе исследования были выявлены метаболиты, уровни которых в моче статистически значимо различаются между группой пациенток с физиологическим течением беременности и группами пациенток

с риском развития ПЭ в различные сроки гестации. Метаболиты, определяющие кластеризацию образцов мочи пациенток, у которых развилась ПЭ, и пациенток с риском развития ПЭ вовлечены во множество метаболических путей, связанных с регуляцией роста плода, гипертензивными расстройствами, гипоксией и функционированием митохондрий. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования с анализом фактических данных больших объемов и валидацией результатов. Вместе с тем профилирование метаболитов мочи является многообещающим вектором исследования, которое потенциально может быть использовано для прогнозирования ПЭ.

Таким образом, метаболомный анализ мочи с исследовательских позиций позволит определить роль отдельных метаболитов в патогенезе ПЭ, а с практической точки зрения – выявить наиболее специфичные метаболиты-биомаркеры ПЭ для определенных сроков беременности, что поможет в ее полном мониторинге, оценке эффективности лечения и оптимизации сроков родоразрешения.

Литература/References

1. *Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.M.* Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc. Health Risk Manag. 2011; 7: 467-74. https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S2018.
2. *Turner E., Brewster J.A., Simpson N.A.B., Walker J.J., Fisher J.* Plasma from women with preeclampsia has a low lipid and ketone body content - a nuclear magnetic resonance study. Hypertens Pregnancy. 2007; 26(3): 329-42. https://dx.doi.org/10.1080/10641950701436073.
3. *Turner E., Brewster J.A., Simpson N.A.B., Walker J.J., Fisher J.* Aromatic amino acid biomarkers of preeclampsia - A nuclear magnetic resonance investigation. Hypertens Pregnancy. 2008; 27(3): 225-35. https://dx.doi.org/10.1080/10641950801955725.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria, and hypertensive disorders during pregnancy. 2021. (in Russian)].
5. *Wold S., Sjöström M., Eriksson L.* PLS-regression: a basic tool of chemometrics. Chemom. Intell. Lab. Syst. 2001; 58(2): 109-30.
6. *Thevenot E.A., Roux A., Xu Y., Ezan E., Junot C.* Analysis of the human adult urinary metabolome variations with age, body mass index, and gender by implementing a comprehensive workflow for univariate and OPLS statistical analyses. J. Proteome Res. 2015; 14(8): 3322-35. https://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00354.
7. *Rolnik D., Nicolaides K., Poon L.* Prevention of preeclampsia with aspirin. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226(Suppl. 2): S1108-19. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045.
8. *Liu L.X., Arany Z.* Maternal cardiac metabolism in pregnancy. Cardiovasc. Res. 2014; 101(4): 545-53. https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvu009.
9. *Russary A., Farges M.C., Lamas B., Miles E.A., Noakes P.S., Kremmyda L.S.* et al. Increased consumption of salmon during pregnancy partly prevents the decline of some plasma essential amino acid concentrations in pregnant women. Clin. Nutr. 2014; 33(2): 267-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.013.
10. *Cetin I., Nobile De Santis M.S., Taricco E., Radaelli T., Teng C., Ronzoni S.* et al. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192(2): 610-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.011.
11. *Bahado-Singh R.O., Syngelaki A., Mandal R., Graham S.F., Akolekar R., Han B.* et al. Metabolomic determination of pathogenesis of late-onset preeclampsia. J. Matern. Neonatal Med. 2017; 30(6): 658-64. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1185411.
12. *Sovio U., McBride N., Wood A.M., Masconi K.L., Cook E., Gaccioli F.* et al. 4-Hydroxyglutamate is a novel predictor of pre-eclampsia. Int. J. Epidemiol. 2020; 49(1): 301-11. https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyz098.
13. *Harville E.W., Li Y.Y., Pan K., McRitchie S., Pathmasiri W., Sumner S.* Untargeted analysis of first trimester serum to reveal biomarkers of pregnancy complications: a case–control discovery phase study. Sci. Rep. 2021; 11(1): 3468. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-82804-1.
14. *Okorie O.N., Dellinger P.* Lactate: Bbiomarker and potential therapeutic target. Crit. Care Clin. 2011; 27(2): 299-326. https://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.013.
15. *Peguero A., Parra R.A., Carrillo S.P., Rojas-Suarez J., Figueras F.* Association of plasma lactate concentration at admission of severe preeclampsia to maternal complications. Pregnancy Hypertens. 2019; 17: 89-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.003.
16. *Andersen L.W., Mackenhauer J., Roberts J.C., Berg K.M., Cocchi M.N., Donnino M.W.* Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. Mayo Clin. Proc. 2013; 88(10): 1127-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.012.
17. *Kraut J.A., Madias N.E.* Lactic acidosis. N. Engl. J. Med. 2014; 371(24): 2309-19. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1309483.
18. *Kay H.H., Zhu S., Tsoi S.* Hypoxia and lactate production in trophoblast cells. Placenta. 2007; 28(8-9): 854-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2006.11.011.
19. *Settle P., Mynett K., Speake P., Champion E., Doughty I.M., Sibley C.P.* et al. Polarized lactate transporter activity and expression in the syncytiotrophoblast of the term human placenta. Placenta. 2004; 25(6): 496-504. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.11.009.
20. *Rolnik D., Wright D., Poon L., Syngelaki A., O'Gorman N.* ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(4): 492-5. https://dx.doi.org/10.1002/uog.18816.

Поступила 20.02.2023
Принята в печать 25.07.2023
Received 20.02.2023
Accepted 25.07.2023

Сведения об авторах:
Ошхунова Мадина Султановна, аспирант I отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, madina.oshkhunova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чаговец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., заведующий лабораторией метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-21-98, vvchagovets@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Новоселова Анастасия Викторовна, н.с. лаборатории метаболомики и биоинформатики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-21-98, a_novoselova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Муминова Камилла Тимуровна, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, kamika91@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Горина Ксения Алексеевна, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, k_gorina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, zkhodjaeva@mail.ru,
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Франкевич Владимир Евгеньевич, д.ф.-м.н., заведующий отделом системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-21-98, v_frankevich@oparina4.ru,
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Madina S. Oshkhunova, PhD Student at the High-risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, madina.oshkhunova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7044-7962,
117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Vitaliy V. Chagovets, PhD, Head of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-21-98, vvchagovets@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2708-4366,
117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Anastasia V. Novoselova, Researcher at the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-21-98, a_novoselova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2619-139X,
117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Kamilla T. Muminova, PhD, Researcher at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)373-77-07, kamika91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5120-376X, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Ksenia A. Gorina, PhD, Researcher at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)373-77-07, k_gorina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2708-4366,
117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Zulfia S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)407-75-67, zkhodjaeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714,
117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Vladimir E. Frankevich, Dr. Sci. (Physics and Mathematics), Head of the Department of Proteomics of Human Reproduction Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-21-98, v_frankevich@oparina4.ru,
https://orcid.org/0000-0002-9780-4579, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Д.Е. ГАЛКИНА[1], Т.А. МАКАРЕНКО[1], Т.А. ФАДЕЕВА[2], Т.В. ДРЕСВЯНСКАЯ[2]

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБИНВОЛЮЦИИ МАТКИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия
[2]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», Красноярск, Россия

В структуре гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний лидирующую позицию занимает послеродовый эндометрит (ПЭ). При этом практически в каждом втором случае при ПЭ имеет место сниженная сократительная способность миометрия, что проявляется субинволютивными размерами и объемом послеродовой матки. Однако субинволюция матки (СИМ) не только как самостоятельная нозологическая единица, но и как предстадия ПЭ имеет ряд клинико-лабораторных особенностей, что требует профилактики, своевременной диагностики и лечебных мероприятий.

Цель: *Изучить клинико-анамнестические, лабораторные и инструментально-диагностические особенности течения СИМ у женщин после самопроизвольных и оперативных родов.*

Материалы и методы: *На клинических базах Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого за период 2019–2022 гг. проведен ретроспективный анализ 200 карт родильниц; из них 100 историй женщин с легкой формой ПЭ и 100 – с диагнозом «субинволюция матки». В каждой группе выделено 2 подгруппы, состоящие из 50 историй родильниц после самопроизвольных родов (СР) и 50 историй пациенток после абдоминального родоразрешения.*

Результаты: *Были выявлены значимые различия клинического течения заболевания у женщин выделенных групп. Так, жалобы у родильниц с СИМ появлялись на 4 дня позже (13-е сутки), чем у пациенток с ПЭ (9-е сутки); при этом после абдоминальных родов клинические проявления имелись значимо чаще, чем в подгруппах после СР ($p<0,05$): боли внизу живота и кровянистые выделения были у всех родильниц после операции кесарева сечения (КС), а гноевидные выделения – более чем у половины пациенток – 66/100 (66%), $p<0,05$. При этом у родильниц с СИМ после СР жалобы отсутствовали, а у пациенток в подгруппе после КС в 9/50 (18%) были диагностированы боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей – у 19/50 (38%), гноевидные выделения – у 13/50 (26%). Более выраженные воспалительные изменения в анализе крови были характерны для родильниц с ПЭ (особенно в подгруппе после оперативных родов) за счет более высоких показателей лейкоцитов, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов ($p<0,05$). У женщин с ПЭ в 78% случаев по данным ультразвукового исследования регистрировались субинволютивные размеры матки.*

Заключение: *Таким образом, СИМ имеет ряд клинико-лабораторных особенностей, которые позволяют ее относить к изолированному осложнению пуэрперия. Наличие воспалительных изменений в анализах крови подтверждает преобладание инфекционного компонента над сниженной сократительной функцией миометрия у пациенток с ПЭ после КС; тогда как у женщин после СР преобладает сниженная сократительная функция миометрия без явных клинических проявлений и воспалительных изменений в анализах крови. Результаты представленного исследования еще раз подчеркивают необходимость своевременной диагностики субинволютивных изменений матки.*

Ключевые слова: *субинволюция матки, послеродовый эндометрит, гематометра, лохиометра, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания.*

Вклад авторов: Галкина Д.Е. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных; Макаренко Т.А. – редактирование статьи; Фадеева Т.А., Дресвянская Т.В. – сбор материала.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Фадеева Т.А., Дресвянская Т.В. Клинико-диагностические особенности субинволюции матки и послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 67-77
https://dx.doi.org/10.18565/aig. 2023.87

©A group of authors, 2023

D.E. GALKINA[1], T.A. MAKARENKO[1], T.A. FADEEVA[2], T.V. DRESVYANSKAYA[2]

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF UTERINE SUBINVOLUTION AND POSTPARTUM ENDOMETRITIS

[1]Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia
[2]Krasnoyarsk Inter-district Clinical Hospital No. 4, Krasnoyarsk, Russia

Postpartum endometritis (PE) is the leading cause of pyoinflammatory complications in the postpartum period. At the same time, almost every second case of PE is associated with reduced contractility of the myometrium, which manifests as subinvolutive dimensions and volume of the postpartum uterus. However, uterine subinvolution (USI) is not only a nosological entity in its own right but also a pre-stage of PE and has several clinical and laboratory features that require prevention, timely diagnosis, and therapeutic intervention.

Objective: *To investigate the clinical, anamnestic, laboratory, and instrumental diagnostic features of USI in women after spontaneous and operative delivery.*

Materials and methods: *This study retrospectively analyzed 200 records of postpartum women treated at Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University clinics from 2019 to 2022. Of these, 100 had mild PE, and 100 were diagnosed with uterine subinvolution. Each group was divided into two subgroups consisting of 50 postpartum women after spontaneous birth (SB) and 50 postpartum women after abdominal delivery.*

Results: *Significant differences were observed in the clinical course of the disease among women in the study groups. Complaints in postpartum women with USI occurred 4 days later (day 13) than those in patients with PE (day 9). After abdominal delivery, clinical manifestations were significantly more common than in the SB subgroups ($p<0.05$), including lower abdominal pain and bloody discharge in all postpartum women after cesarean section (CS); more than half of the patients had purulent discharge 66/100 (66%], $p<0.05$). In the CS subgroup, 9/50 (18%), 19/50 (38%), and 13/50 (26%) patients had lower abdominal pain, bloody vaginal discharge, and purulent vaginal discharge, respectively. More pronounced inflammatory changes in the blood tests were characteristic of postpartum women with PE (especially in the CS subgroup) due to higher levels of leukocytes, C-reactive protein, and ESR ($p<0.05$). Subinvolutive dimensions of the uterus were found by ultrasound in 78% of the women with PE.*

Conclusion: *USI has several clinical and laboratory features that can be considered as an isolated postpartum complication. The presence of inflammatory changes in the blood tests confirmed the predominance of the infectious component over the reduced contractile function of the myometrium in patients with PE after CS. In women with SB, reduced contractile function of the myometrium prevails without obvious clinical manifestations or inflammatory changes in the blood tests. The results of the present study emphasize the need for timely diagnosis of subinvolutive changes in the uterus.*

Keywords: *subinvolution of the uterus, postpartum endometritis, hematometra, lochiometra, postpartum pyoinflammatory disease.*

Authors' contributions: Galkina D.E. – conception and design of the study, statistical analysis; Makarenko T.A. – manuscript editing; Fadeeva T.A., Dresvyanskaya T.V. – material collection.
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 Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
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: Galkina D.E., Makarenko T.A., Fadeeva T.A., Dresvyanskaya T.V. Clinical and diagnostic features of uterine subinvolution and postpartum endometritis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 67-77 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.87

Проблема своевременной диагностики и лечения гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний (ГВПЗ) является одной из актуальных в современной практике акушера-гинеколога. Лидирующую позицию в общей структуре ГВПЗ занимает послеродовый эндометрит (ПЭ), частота которого колеблется в диапазоне 15–50% [1, 2]; при этом в группе женщин после операции кесарева сечения (КС) эта патология может достигать 55–85% [3, 4].

Согласно литературным данным, за последние десятилетия наметилась тенденция к развитию стертых форм ПЭ, при которых классические клинические проявления имеют место лишь у трети больных [5]. Также следует отметить, что, как правило, жалобы и симптомы манифестируют уже после того, как родильница покидает стены родовспомогательного учреждения, что приводит к запоздалой диагностике и отсроченному лечению [6].

Согласно клиническим рекомендациям (2016), по течению выделяют 3 формы ПЭ: легкую, средней тяжести и тяжелую; а также существует стертая форма ПЭ, при которой первые симптомы могут появляться лишь к 7-м суткам пуэрперия [7]. При этом ПЭ после оперативных родов выделяют отдельно, так как в таком случае он протекает значительно тяжелее, и в клинической картине могут появляться такие симптомы, как вздутие живота, задержка стула и отхождения газов, снижение количества выделяемой мочи за сутки [7].

Практически в каждом втором случае ПЭ (51%) имеет место сниженная сократительная способность миометрия, что укладывается в такое понятие, как субинволюция матки (СИМ) – состояние более медленного возвращения исходных размеров и объема матки в послеродовом периоде и в течение 6 недель после родов [7, 8]. В основе развития данного патологического состояния лежит недостаточная сократительная способность миометрия в пуэрперальном периоде, которая может быть обусловлена рядом факторов: в 86,6% – нарушением оттока содержимого из полости матки; из них на спазм внутреннего зева приходится 20,9%, гиперанте- или ретрофлексию матки – 11,9%, наличие большого количества децидуальной ткани, оболочек и/или крупных сгустков крови – 52,2%, задержку частей плаценты – 1,5% [7–9]. Следует отметить, что больший процент этих осложнений приходится на оперированный орган, а в 13,4% случаев – это идиопатическое нарушение сократимости при отсутствии на это видимых причин [7–9].

Горин В.С. и соавт. (2011) предложили классификацию СИМ, основанную на данных гистероскопии. Авторы выделяют 2 типа СИМ: первый тип обусловлен наличием сгустков крови в полости матки (по сути – гематометра/лохиометра), второй определяется на фоне остатков плацентарной ткани [10]. Однако следует понимать, что наличие децидуальной ткани заведомо формирует инфекционно-воспалительный процесс в полости матки, что в ряде случаев позволяет рассматривать СИМ как предстадию ПЭ.

Также существует еще одна классификация, согласно которой выделяют два типа СИМ в зависимости от причинных факторов: истинная субинволюция, которая имеет место после родов крупным плодом или многоплодной беременности, а также у женщин с высоким паритетом, и инфицированная – развивается на фоне формирующегося инфекционного процесса в матке при длительном безводном промежутке, многоводии, хориоамнионите и т.д. [10, 11]. Вероятно, первый тип можно рассматривать как самостоятельную форму осложнения послеродового периода, второй – как предстадию формирования ПЭ.

Таким образом, вокруг причастности СИМ к развитию ПЭ имеется ряд контраверсионных мнений. Так, некоторые авторы считают СИМ предстадией развития эндометрита [10, 11], другие относят ее к самостоятельной нозологической единице, так как клиническая картина и патоморфологические изменения не коррелируют с таковыми при классических формах ПЭ [11, 12]. Следует отметить, что в классификации ВОЗ 9-го пересмотра имеется указание на СИМ, однако в МКБ-10 ее относят к категории О90.8, которая включает в себя другие осложнения послеродового периода, не классифицированные в других рубриках, а в рубрикаторе МКБ 11-го пересмотра – к категориям JB44.Y (другие уточненные осложнения послеродового периода) или JB44.Z (осложнения послеродового периода, неуказанные).

Частота встречаемости СИМ в структуре всех осложнений пуэрперия достаточна высока: так, на долю данной патологии приходится от 11 до 51,5% всех осложнений у родильниц [13]. По данным эхографии и гистероскопии СИМ встречается у 10–31% родильниц; при этом в 15–86,7% случаев СИМ манифестирует в развернутую клиническую картину эндометрита [13, 14]. Следует обратить внимание на то, что зачастую под субинволютивными изменениями матки могут понимать такие состояния, как лохиометра/гематометра, которые, по сути, отражают гистопатические изменения матки в случае ее сниженной сократительной способности.

В отношении основных причин формирования СИМ в отечественной и зарубежной литературе имеется не так много данных. Так, принято считать, что в основе сократительной гипофункции миометрия лежит ряд соматических (сопутствующий инфекционно-воспалительный и эндокринный статус), возрастных (юные и возрастные) и конституциональных факторов (ожирение); а также определяющую роль играет течение беременности (преэклампсия, многоводие, многоплодие, крупный плод и др.) и родов (роды быстрые, затяжные, преждевременные или оперативные, аномалии родовой деятельности, повышенная кровопотеря и др.) [15–17].

Однако в последние десятилетия появляется все больше исследований, доказывающих генетические, клеточно-молекулярные и морфологические причины развития субинволютивных изменений послеродовой матки [10]. Так, результатами ряда исследований было доказано, что в субинволютивном миометрии, в сравнении с нормальным, имеют место гипотрофия миоцитов и их сниженное количество на единицу общей площади миометрия [17, 18]. Также имеется ряд работ, в которых под СИМ понимают субинволюцию сосудов плацентарного ложа; при этом отмечается экспрессия гена онкобелка Bcl-2, ингибирующего апоптоз [18, 19]. Важной считается роль телоцитов в электропроводимости сигналов по гладкомышечным волокнам миометрия. Располагаясь между кровеносными сосудами, миоцитами и нервными окончаниями, представленные клетки (ранее имели название «интерстициальные кохаль-подобные клетки») инициируют медленную волну, которая запускает механизм сокращения. Однако при их повреждении (воспаление или гибель) нарушается процесс проведения импульса, что приводит к неполноценной сократительной функции, а как следствие – к развитию СИМ [20–22].

Также немаловажное значение в адекватной сократительной способности послеродового мио-

метрия отводится и его рецепторному аппарату. В миометрии находятся следующие рецепторы: к эстрогенам, прогестерону, простагландину, окситоцину и гистамину, α- и β-адрено- и м-холинорецепторы. Снижение их экспрессии может быть следствием как аномальной родовой деятельности, так и сокращения синтеза многофункционального белка β-аррестина, ответственного за продукцию окситоцина [23, 24]; причем сокращающее действие окситоцина на матку определяется уровнем окситоциновых рецепторов и связано с ц-АМФ и кальцием [25].

Особую категорию родильниц с признаками СИМ составляют женщины после оперативного родоразрешения. В идеальных условиях при адекватной регенеративной функции эндометрия полость матки после родов должна самостоятельно элиминировать децидуальную и некротическую ткань. Так, в норме хорошую сократительную способность миометрия в пуэрперальный период отражают обильные кровянистые выделения из половых путей в течение первых 5 суток послеродового периода, которые в последующем (с 6–10-го дня) приобретают коричневатый цвет, однако их обильность должна сохраняться; к 15-м суткам лохии становятся умеренными желтоватого цвета, а к третьей неделе – слизистыми. Однако если эвакуация содержимого из полости матки задерживается (сгустки крови, остатки плацентарной ткани, ригидность цервикального канала после КС), то формируется инфекционный процесс, который при отсутствии своевременной диагностики и профилактики может привести к развитию ПЭ [26, 27]. Следует отметить, что у родильниц с эндометритом после абдоминальных родов нормальное обратное развитие матки имеет место лишь в 46–67,2% случаев [27–29].

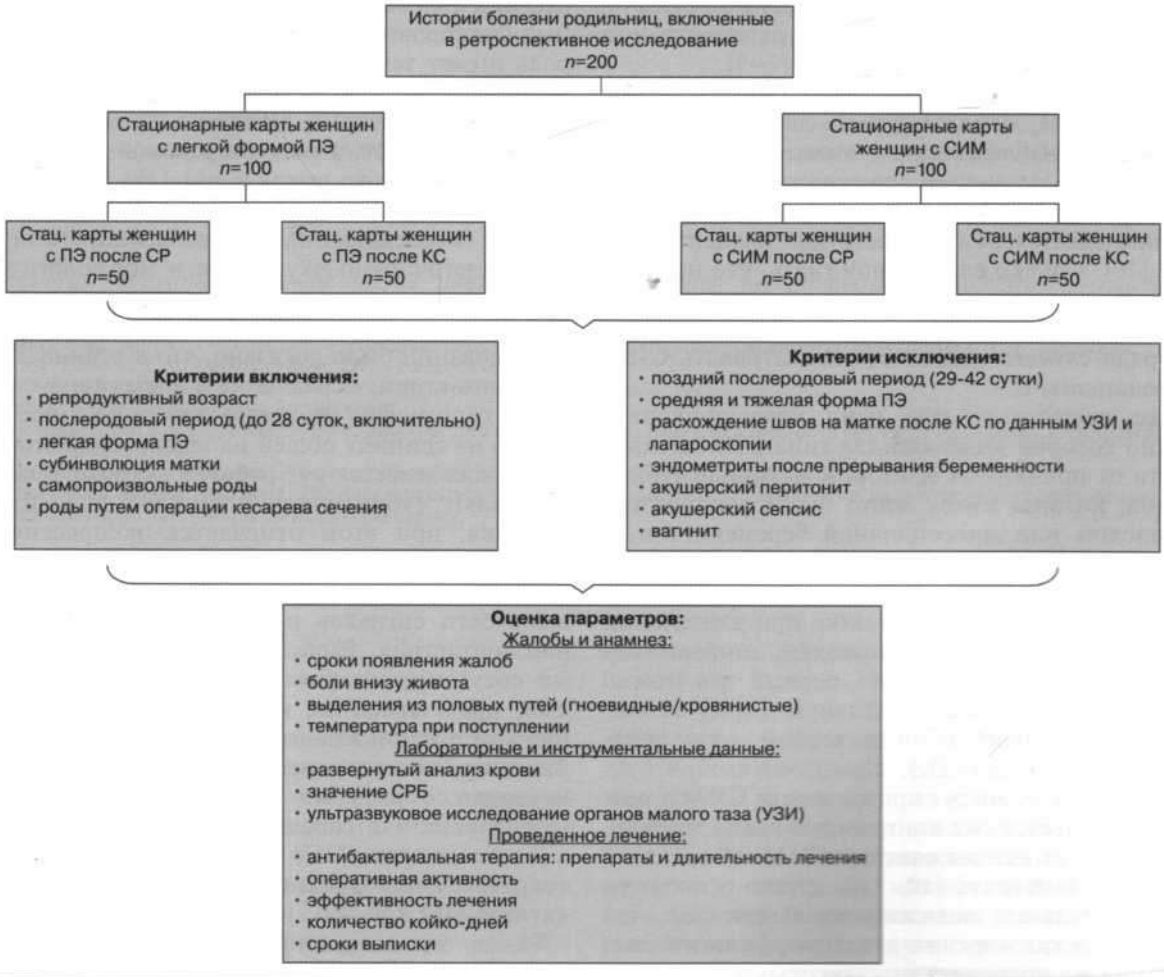
Таким образом, влияние всех факторов, участвующих в формировании СИМ, до конца не изучено. Тем не менее с позиции клинической практики является важным определение места СИМ в общей структуре осложнений пуэрперия, так как очень часто имеет место подмена понятия «субинволюции матки» на «послеродовый эндометрит», и наоборот.

Цель исследования: изучить клинико-анамнестические, лабораторные и инструментально-диагностические особенности течения СИМ у женщин после самопроизвольных и оперативных родов.

Материалы и методы

С учетом актуальности диагностики и выбора стратегии ведения родильниц с субинволютивными изменениями матки на клинических базах

Рис. 1. Дизайн ретроспективного исследования



Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого за период с 2019–2022 гг. был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни больных с легкой клинической формой ПЭ и 100 историй болезни женщин, у которых в пуэрперии был поставлен диагноз СИМ (рис. 1).

В каждой группе исследования были выделены 2 подгруппы (n=50) в зависимости от метода родоразрешения.

Критериями включения были определены следующие параметры: репродуктивный возраст, послеродовый период (до 28 суток включительно), наличие диагноза легкой формы ПЭ или СИМ, самопроизвольные роды (СР) или роды путем КС.

Критерии исключения из исследования: поздний послеродовый период (29–42-е сутки), средняя и тяжелая форма ПЭ, расхождение швов на матке после абдоминальных родов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и последующей лапароскопии, эндометриты после прерывания беременности, акушерский перитонит, акушерский сепсис, вагинит, воспалительные заболевания придатков матки, диагностированные инфекции, передающиеся половым путем, в том числе в послеродовом периоде.

В ходе исследования оценивались клинико-анамнестические (сроки появления жалоб, боли внизу живота, выделения из половых путей (гноевидные/кровянистые), температура при поступлении), лабораторные и инструментальные данные (развернутый анализ крови, значение С-реактивного белка (СРБ), УЗИ органов малого таза), а также был проведен анализ проводимого лечения и его эффективности в группах сравнения (рис. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics. Определение необходимого объема выборки проводилось с использованием табличного метода. Оценка нормальности распределения производилась с помощью вычисления критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса с уровнем критической значимости p>0,05, в этом случае распределение признака считалось подчиняющимся закону нормального распределения. Описательная статистика представлена в виде качественных данных, представленных в виде %.

Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, были использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), представленные в формате M (SD). При распределении признаков, отличающемся от нормального, они были описаны в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3).

Для сравнения трех и более независимых групп по одному количественному признаку при отсутствии нормального распределения применяется ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. Для выявленных статистически значимых различий проводился апостериорный анализ или попарное сравнение групп с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для уточнения того, между какими именно группами имеются статистически значимые различия.

Результаты

Средний возраст родильниц в группе с СИМ и в группе с ПЭ был сопоставим и составил 28,5 (23,8; 35) и 27 (23; 33,3) года соответственно; при этом срок беременности на момент родоразрешения был идентичным (на 39,4 (38,6; 40) и 39 (39; 41) неделе гестации). Следует отметить, что в группе пациенток с СИМ СР наступали у 65/100 (65%) родильниц, а КС проводилось в 35/100 (35%) случаев (при этом у 16/35 (45,7%) оно было экстренным), тогда как в группе родильниц с легкой формой ПЭ несколько чаще были СР (54/100 (54%) случаев), а КС выполнялось у 46/100 (46,2%) родильниц (p>0,05).

В структуре показаний для абдоминального родоразрешения у пациенток с СИМ лидирующие позиции занимали рубец на матке после предыдущих родов – 26/100 (26%) и слабость родовой деятельности – 21/100 (21%); тогда как в группе сравнения самым частым показанием для выполнения абдоминального родоразрешения была слабость родовой деятельности – у 16/100 (16%), при этом преждевременный разрыв плодных оболочек имел место у 33% (33/100) женщин (рис. 2, 3).

При оценке паритета родов группы сравнения были сопоставимы, при этом у женщин с СИМ первые роды были у 44/100 (44%), вторые – у 39/100 (39%), третьи – у 13/100 (13%), четвертые – у 4/100 (4%); а у пациенток с ПЭ первые роды были у 42/100 (42%) родильниц, вторые – у 34/100 (34%), третьи – у 24/100 (24%) (p>0,05).

Рис. 2. Показания для родоразрешения путем операции КС в группе родильниц с СИМ, %

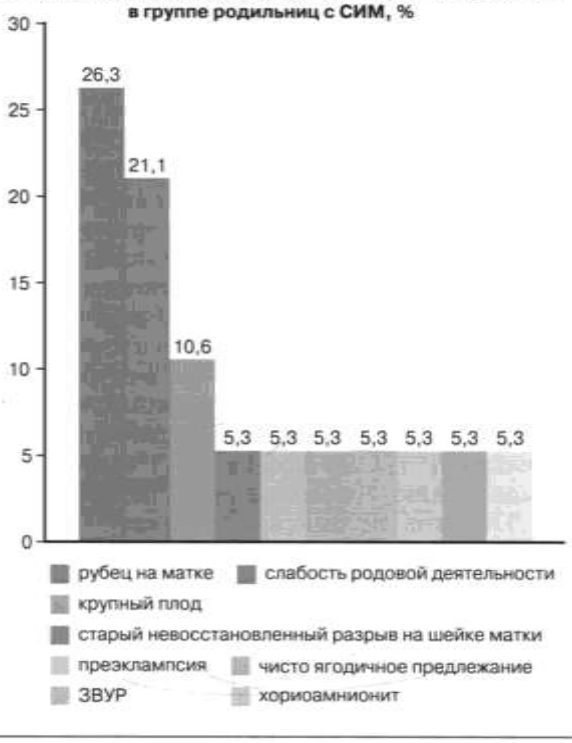
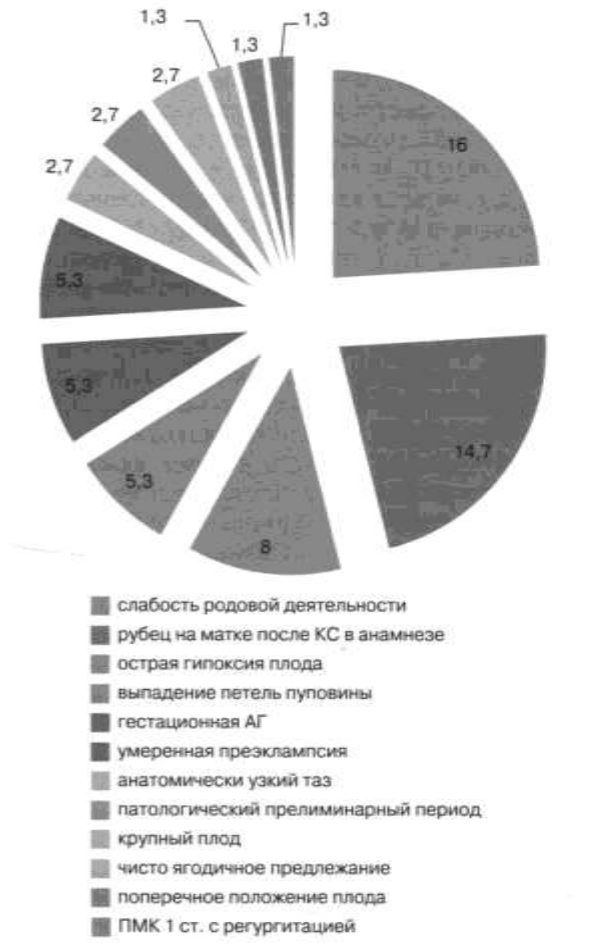


Рис. 3. Показания для родоразрешения путем операции КС в группе родильниц с ПЭ, %



При анализе структуры осложнений во время родов было выявлено, что у пациенток с СИМ слабость родовой деятельности диагностировалась у 7/100 (7%), гипоксия плода – у 8/100 (8%), преждевременный разрыв плодных оболочек – у 1/100 (1%), хориоамнионит – в 2/100 (2%) случаев. При изучении хирургической активности в родах в этой же группе было отмечено, что вскрытие плодного пузыря проводилось в 5/100 (5%), а вакуум-экстракция плода – у 4/100 (4%) рожениц. У пациенток с ПЭ слабость родовой деятельности диагностировалась у 8/100 (8%), у 8/100 (8%) – преэклампсия, а у каждой четвертой – 25/100 (25%) – гипоксия плода ($p>0,05$).

При изучении данных анамнеза в группах исследования было отмечено, что у родильниц с СИМ в анамнезе чаще встречалась слабость родовой деятельности (21,2% против 16%) как показание к выполнению абдоминального родоразрешения ($p=0,031$), что, несомненно, отражает сниженную сократительную способность матки и непосредственно влияет на возникновение субинволютивных изменений в послеродовом периоде.

В группе женщин с СИМ жалобы в среднем наступали на 13-е сутки послеродового периода (после СР – на 13 (9,8; 17,6), после КС – на 13 (11; 19,8) соответственно). В группе сравнения клинические проявления после СР родильницы отмечали раньше: на 9 (6; 13,3) сутки, а после абдоминальных родов – на 8 (8; 12,8) ($p<0,05$).

У женщин с СИМ среди клинических проявлений лидировали: болезненность матки при пальпации (в 18/100 (18%) случаев), кровянистые выделения из половых путей (у 41/100 (41%)), тогда как частота жалоб на гноевидные выделения из половых путей не превышала 24% (24/100). При этом наличие вышеперечисленных жалоб у четверти пациенток с субинволютивными изменениями послеродовой матки позволяет отнести такую форму СИМ к инфицированной, что, несомненно, является высоким фактором риска формирования ПЭ.

В группе сравнения температура при поступлении составляла в среднем 38,5 (38; 38,5)°С, что несколько больше, чем у родильниц с СИМ ($p=0,62$). Боли внизу живота отмечали 94/100 (94%) родильниц с ПЭ, кровянистые выделения – 89/100 (89%); у каждой второй были гноевидные выделения из половых путей – 55/100 (55%), что встречалось статистически значимо чаще, чем у женщин в группе с СИМ ($p<0,05$).

При оценке результатов развернутого анализа крови при поступлении в стационар у родильниц с СИМ обращает на себя внимание относительно невысокий лейкоцитоз – 9,4 (7,6; 11,9)$\times 10^9$/л, СРБ – 55,9 (29,8; 80,3) мг/л, СОЭ – 35 (25; 43) мм/ч, а также наличие анемии легкой степени у большинства родильниц этой группы (отмечена в 54/100 (54%) случаев); при этом среднее значение гемоглобина составило 118,5 (106,8; 126) г/л. У женщин с ПЭ при поступлении были отмечены значимо более высокие показатели лейкоцитов (11 (8,6; 14,4)$\times 10^9$/л), СРБ (43 (9; 105,7) мг/л) и СОЭ (47,5 (32,8; 60) мм/ч), а также более низкие значения гемоглобина, особенно в группе после абдоминальных родов (106 (96; 119) г/л), $p<0,05$.

Всем родильницам до и после лечения проводилась ультразвуковая оценка размеров, объема и содержимого полости матки. Так, при поступлении по результатам УЗИ размеры матки в группе пациенток с СИМ составили: длина 96 (80,5; 106) мм, ширина 74 (64; 85) мм, толщина 90 (80; 99) мм, расширение полости матки за счет гетерогенного аваскулярного содержимого до 15,5 (9,7; 27,8) мм, объем матки – 301,3 (213,4; 415) см^3. Следует отметить, что наличие гематометры/лохиометры было диагностировано практически у каждой третьей больной с СИМ (26/100 (26%)).

У женщин с ПЭ данные УЗИ при поступлении были примерно теми же, что и у пациенток в группе сравнения, и имели следующие значения: длина – 89 (83,5; 108) мм, ширина – 66 (59,5; 75) мм, толщина – 88 (72; 105,5) мм, расширение полости матки до 12,5 (6,5; 15) мм, общий объем матки – 325,8 (180,2; 476,3) см^3 ($p>0,05$). При этом следует отметить, что у пациенток с ПЭ частота субинволютивных изменений матки была диагностирована в 78/100 (78%) случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что объем матки был значимо меньше в подгруппах женщин с СИМ и ПЭ после абдоминальных родов ($p<0,05$).

Таблица. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических, лабораторных и ультразвуковых данных в группах сравнения, % и Me (Q1; Q3)

Параметр	Группа женщин с СИМ после СР (*n*=50) (1)	Группа женщин с СИМ после КС (*n*=50) (2)	Группа женщин с ПЭ после СР (*n*=50) (3)	Группа женщин с ПЭ после КС (*n*=50) (4)	Статистическая значимость в группах сравнения, *p*
Клинико-анамнестические данные					
Возраст, лет	27,5 (22; 30)	33,5 (28,5; 37)	28 (25; 32,8)	30 (25; 33)	p_{1-2}=0,028
Срок родоразрешения, недели	39,7 (38,9; 40)	38,9 (37,5; 40)	39 (39; 41)	40 (39; 41)	значимых различий нет
Появление жалоб, сутки п/родового периода	13 (9,8; 17,6)	13 (11; 19,8)	9 (6; 13,3)	8 (8; 12,8)	p_{1-3}=0,0129 p_{2-4}=0,0122
Температура при поступлении, °С	36,8 (36,7; 37,6)	36,9 (36,6; 37,6)	38,5 (37,9; 38,5)	38,2 (38; 38,7)	значимых различий нет
Кровянистые выделения из половых путей, *n/N* (%)	22/50 (44)	19/50 (38)	42/50 (84)	50/50 (100)	p_{1-2}=0,0124 p_{1-3}=0,013 p_{2-4}=0,0114
Гноевидные выделения из половых путей, *n/N* (%)	12/50 (24)	13/50 (26)	22/50 (44)	33/50 (66)	p_{1-3}=0,0125 p_{2-4}=0,011 p_{3-4}=0,0137
Болезненность матки при пальпации, *n/N* (%)	0	9/50 (18)	43/50 (86)	50/50 (100)	p_{1-2}=0,001 p_{1-3}=0,0122 p_{2-4}=0,0111 p_{3-4}=0,049
Количество проведенных в стационаре койко-дней	7 (6; 8,3)	6,5 (5; 8)	10 (8; 11)	10 (9; 13)	p_{1-3}=0,0124 p_{2-4}=0,0116
Выписка, сутки послеродового периода	17 (15,5; 21)	22 (19,3; 25,5)	20 (17; 24,3)	19 (16,3; 24)	p_{1-2}=0,049 p_{2-4}=0,048
Данные клинического и биохимического анализа крови					
Лейкоциты при поступлении, 10^9/л	8,7 (7,2; 11,5)	9,9 (7,82; 12,8)	10,6 (8,7; 14,1)	11,4 (8,6; 14,6)	p_{1-3}=0,028 p_{2-4}=0,0127
Гемоглобин при поступлении, г/л	121,5 (116; 129)	117 (105,5; 126)	116 (106,3; 126)	106 (96; 119)	p_{1-2}=0,027 p_{3-4}=0,034
Лимфоциты при поступлении, %	17,3 (10,4; 20,3)	23,3 (17,1; 24,1)	11,5 (2,7; 23,5)	14 (6,5; 20,5)	p_{1-3}=0,036 p_{2-4}=0,0124
СРБ при поступлении, мг/л	16,3 (8; 54,3)	62,2 (36,1; 85,1)	45,2 (17,8; 81,6)	80 (26,5; 144,3)	p_{1-3}=0,0117 p_{2-4}=0,0127
СОЭ при поступлении, мм/ч	30,1 (21,8; 41,8)	35 (25; 44)	41 (32; 58)	54,5 (33,5; 60,8)	p_{1-3}=0,036 p_{2-4}=0,0128
Лейкоциты при выписке, 10^9/л	7,1 (5,7; 8,3)	5,9 (4,7; 7)	6,6 (5,8; 7,6)	7,1 (5,8; 8,4)	p_{1-3}=0,036 p_{2-4}=0,027
Гемоглобин при выписке, г/л	126 (116,8; 129,3)	117 (117; 127,3)	118 (109; 131,8)	118 (108,8; 125)	значимых различий нет
Нейтрофилы при выписке, %	54,7 (45,4; 61,5)	53,6 (39,8; 56,4)	53,8 (48,8; 61,5)	45,3 (42,7; 55,4)	значимых различий нет
Лимфоциты при выписке, %	35,4 (27,3; 41,5)	35,9 (31,5; 45,1)	35,1 (27,9; 39,5)	30,7 (25; 35,9)	значимых различий нет
СРБ при выписке, мг/л	8,5 (7,5; 8,5)	7,9 (3,1; 32,4)	10,6 (2,6; 23,9)	23,2 (8,8; 71,3)	p_{1-3}=0,0125 p_{3-4}=0,0112
СОЭ при выписке, мм/ч	21 (16; 28)	30 (14; 33,5)	22,5 (19,3; 27,8)	30 (17; 46)	значимых различий нет
Количество дней антибактериальной терапии	5 (2; 7)	4 (2; 7)	5 (2; 7)	4 (2; 7)	значимых различий нет
УЗИ органов малого таза при поступлении					
Длина, мм	87 (74,8; 108,3)	97 (81; 104)	80,5 (71,3; 91,8)	81 (70,3; 91,5)	p_{1-2}=0,0123
Ширина, мм	71 (64,3; 80,5)	75 (63; 85)	76 (66,5; 87,8)	72,5 (63,3; 85)	значимых различий нет
Толщина, мм	87 (75; 87)	91 (82; 99)	59 (50,3; 65)	58 (50; 66)	p_{1-3}=0,013
Объем матки, $см^3$	314,8 (204,1; 341,8)	289,1 (216,5; 496,9)	335,8 (243,3; 498,4)	313,1 (260,9; 473,1)	p_{1-2}=0,0128 p_{3-4}=0,029

Продолжение таблицы

УЗИ органов малого таза при выписке					
Длина, мм	81 (68; 92)	68 (67; 79)	80,5 (80; 80,5)	60 (55; 60)	p_{1-2}=0,0119 p_{3-4}=0,0116
Ширина, мм	65 (56; 71)	58 (56; 65)	68 (66; 68)	44 (42; 44)	p_{1-2}=0,013 p_{3-4}=0,0116
Толщина, мм	81 (73; 90)	75 (68; 82)	79,5 (76; 79,5)	56 (42; 56)	p_{3-4}=0,0123
Объем полости матки, см^3	205,3 (144,6; 232,8)	159,4 (137,4; 159,4)	196,8 (67,7; 196,8)	189,9 (134,7; 219)	p_{1-2}=0,0124 p_{3-4}=0,036

Примечание: Для выявленных статистически значимых различий проводился апостериорный анализ или попарное сравнение групп с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Число пар сравнения m=8, при этом критический уровень 0,05/4=0,013.

В группе женщин с СИМ антибактериальная терапия проводилась у 75/100 (75%) родильниц, при этом среднее количество дней антибактериальной терапии составило 4,5 (2,3; 7), а наиболее часто назначаемыми препаратами были: метронидазол (58/100 (58%)), цефтриаксон (в 32/100 (32%)), амоксициллин + клавулановая кислота (у 10/100 (10%)). Всем родильницам проводилась утеротоническая терапия с положительным эффектом.

В ходе ретроспективного анализа было отмечено, что средние количества дней антибактериальной терапии у женщин с СИМ и ПЭ были сопоставимы (таблица), при этом в группе с ПЭ в половине случаев (54/100 (54%)) в схемах антибактериальной терапии назначались ингибитор-защищенные аминопенициллины, в 36% (36/100) – ципрофлоксацин, в 10/100 (10%) – цефалоспорины в сочетании с метронидазолом.

При оценке проводимого лечения у родильниц с СИМ было отмечено, что оперативные вмешательства имели место лишь у четверти больных этой группы: гистероскопия проводилась у 26/100 (26%), при этом у 3/100 (3%) родильниц во время гистероскопии визуализировались остатки плацентарной ткани в полости матки. В 2% (2/100) случаев гистероскопия сочеталась с диагностической лапароскопией; при этом показанием для ее проведения было подозрение на несостоятельность рубца на матке по данным УЗИ в группе женщин после абдоминальных родов.

В группе женщин с ПЭ гистероскопия была проведена у 45% (45/100) больных, а у каждой третьей из них (32/100 (32%)) – вакуум-аспирация содержимого полости матки по поводу гематометры и остатков плацентарной ткани. В среднем гистероскопия проводилась на 16 (13; 18) сутки послеродового периода; при этом в 2/100 (2%) случаях она сочеталась с лапароскопией. Следует отметить, что в группе женщин с ПЭ после абдоминального родоразрешения гистероскопия проводилась значимо чаще – в 43/50 (86%), чем в группе больных с ПЭ после СР – 33/50 (66%), p=0,041.

В группе с СИМ и у пациенток с ПЭ размеры и объем матки по УЗИ на фоне проводимой консервативной терапии статистические значимо уменьшились; при этом к моменту выписки общий объем сократился в среднем на 40–50% (p<0,05). Следует отметить, что положительная динамика от лечения была сопоставимой в обеих группах (p>0,05), что подтверждает высокую рецептивную активность миометрия к утеротоническим средствам как у женщин с СИМ, так и у пациенток с ПЭ.

При сравнении двух групп родильниц с СИМ были выявлены статистически значимые различия клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей в зависимости от метода родоразрешения (таблица). Так, у пациенток в группе после абдоминальных родов несколько реже встречались кровянистые выделения из половых путей (в 22/50 (44%)), однако болезненность матки при пальпации отмечали 9/50 (18%) родильниц после КС; тогда как в группе женщин с СИМ после СР таких жалоб не встречалось. При оценке лабораторных показателей обращают на себя внимание несколько более высокие показатели лейкоцитов, СРБ и СОЭ в группе женщин с СИМ после оперативных родов; при этом показатели гемоглобина у них был ниже, чем в группе сравнения. При оценке ультразвуковых данных обращает на себя внимание статистически значимо меньший объем матки в группе женщин после операции КС (289,1 против 314,8 см^3), p=0,043.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что проводимый механический массаж матки после извлечения плода во время выполнения операции КС положительно влияет на количество лохий, размеры и объем матки в послеродовом периоде. Однако наличие самого факта оперативного родоразрешения является ведущим фактором инфекционного риска, что подтверждают показатели как развернутого, так и биохимического анализа крови. Представленные данные позволяют отнести СИМ после операции КС к предстадии ПЭ и классифицировать данную субинволюцию как инфицированную.

Обсуждение

Несомненно, что женщины с субинволютивными изменениями матки имеют ряд схожих клинико-анамнестических особенностей, характерных для ПЭ. Однако у пациенток с диагностированным ПЭ имеется более выраженная клиническая и лабораторная симптоматика: жалобы появляются практически на 4 дня раньше, частота кровянистых и гноевидных выделений, а также болезненность матки при пальпации встречаются значимо чаще (в 86–100%), чем у пациенток с СИМ (p<0,05). По результатам клинического и биохимического анализа крови в группе родильниц с ПЭ (особенно после операции КС) отме-

чены более высокие показатели лейкоцитов, СРБ и СОЭ и более низкие показатели гемоглобина, что обусловлено большей кровопотерей, особенно в случае экстренного родоразрешения.

Однако при анализе данных УЗИ малого таза было выявлено, что объем матки у родильниц, родоразрешенных оперативным путем, был значимо меньшим, чем у женщин после СР ($p<0,05$). На основании полученных данных можно сделать выводы о том, что ручной массаж матки после извлечения плода во время КС может стимулировать сократительную способность миометрия, что приводит к уменьшению ее размеров и объема.

Несомненно, знание особенностей течения СИМ (ранняя манифестация, данные бимануального исследования и УЗИ, субклинические проявления) позволит своевременно принять профилактические меры для профилактики развития в последующем гнойно-воспалительных осложнений.

На сегодняшний день имеется ряд профилактических мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования процесса и развития гнойно-воспалительных осложнений у женщин с субинволютивными изменениями матки. Так, достаточно широко применяют физические методы воздействия на сократительную способность миометрия (электростимуляция, электрофорез, диадинамические токи и др.) [22, 23]; также существуют методики комплексной профилактики СИМ с применением физиотерапии переменным магнитным полем низкой частоты и синусоидально-модулированным током в сочетании с внутримышечным введением окситоцина по 2,5 МЕ через 30 минут по 4 инъекции [27, 28]. Однако целесообразность применения утеротонических средств для улучшения сократительной способности миометрия в случае субинволютивных изменений матки (в особенности в случае истинной СИМ) имеет ряд контраверсионных мнений, которые базируются на сниженной экспрессии окситоциновых рецепторов в такой матке [23].

Также ряд авторов предлагают хирургические методы опорожнения полости матки в случае гемато- или лохиометры, такие как выскабливание полости и аппаратную вакуум-аспирацию содержимого полости матки под контролем гистероскопии [28, 30, 31]. При этом аппаратную вакуум-аспирацию рекомендуется использовать при наличии гетерогенной взвеси по данным УЗИ, а выскабливание полости – при наличии более плотных структур. На сегодняшний день рекомендовано проведение любых внутриматочных вмешательств под контролем гистероскопии [7].

Таким образом, СИМ с позиции диагностики является достаточно сложным изолированным заболеванием пуэрперия, однако, несмотря на ряд схожих с ПЭ клинико-диагностических параметров, далеко не всегда замедленное обратное развитие матки приводит к формированию инфекционного процесса.

Заключение

Таким образом, СИМ имеет ряд клинико-лабораторных особенностей, которые позволяют ее относить к изолированному осложнению пуэрперия. Наличие воспалительных изменений в анализах крови подтверждает преобладание инфекционного компонента над сниженной сократительной функцией миометрия у пациенток с ПЭ после КС; тогда как у женщин после СР преобладает сниженная сократительная функция миометрия без явных клинических проявлений и воспалительных изменений в анализах крови. Результаты представленного исследования еще раз подчеркивают необходимость своевременной диагностики субинволютивных изменений матки.

Литература/References

1. *Баев О.Р., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., Ушкалова Е.А., Шмаков Р.Г.* Антибиотикопрофилактика при проведении абдоминального родоразрешения (кесарево сечение). Клинический протокол. М.; 2011. 5с. [Baev O.R., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L., Ushkalova E.A., Shmakov R.G. Antibiotic prophylaxis during abdominal delivery (caesarean section). Clinical protocol. Moscow; 2011. 5p. (in Russian)].
2. *Коротких И.Н., Бригадирова В.Ю., Корг М.А., Чернов А.В.* Анализ факторов риска развития гнойно-септических осложнений у пациенток после самостоятельных и оперативных родов. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011; 10(2): 349-54. [Korotkich I.N., Brigadirova V.Yu., Korg M.A., Chernov A.V. The risk factors analysis of purulent-septic complications development at pations after independent and operative sorts. Systems Analysis and Control in Biomedical Systems. 2011; 10(2): 349-54. (in Russian)].
3. *Верес И.А., Пересада О.А., Небышинец Л.М., Сокол В.П., Барсуков А.Н., Руткевич С.А., Мазитова С.Э.* Послеродовая субинволюция матки: клинические, эхографические и биохимические аспекты. Медицинский журнал. 2023; 1: 84-93. [Veres I., Peresada O., Nebyshinets L.M., Sokol V.P., Barsukov A.N. et al. Postpartum subinvolution of the uterus: clinical, sonographic and biochemical aspects. Medical Journal. 2023; (1): 84-93. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.51922/1818-426x.2023.1.84.
4. *Агарев А.Е., Коваленко М.С., Здольник Т.Д.* Факторы риска развития донозологических форм послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Вестник Авиценны. 2019; 21(4): 550-5. [Agarev A.E., Kovalenko M.S., Zdolnik T.D. Risk factors of the development of prenosological forms of postpartum pyoinflammatory diseases. Avicenna Bulletin. 2019; 21(4): 550-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-550-554.
5. *Докудаева Ш.А.* Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике послеродового эндометрита. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016; 11(4): 109-15. [Dokudaeva Sh.A. Current concepts of etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnosis of postpartum endometritis. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Centre. 2016; 11(4): 109-15 (in Russian)].
6. *Беженарь В.Ф., Шапкайц В.А., Добровольская И.А.* Возможности ранней диагностики современного акушерского сепсиса. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021; 15(2): 121-31. [Bezhenar V.F., Shapkaitz V.A., Dobrovolskaya I.A., Rukoyatkina E.A., Nesterov I.M. Opportunities for early diagnostics of contemporary obstetric sepsis. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021; 15(2): 121-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.183.
7. *Адамян Л.В., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Тютюнник В.Л., Серов В.Н., Шмаков Р.Г.* Послеродовой эндометрит. Клинические рекомендации. М.; 2016. 31с. [Adamyan L.V., Kan N.E., Lomova N.A., Tyutyunnik V.L., Serov V.N., Shmakov R.G. Postpartum endometritis. Clinical guidelines. Moscow; 2016. 31p. (in Russian)].
8. *Баринов С.В., Блауман Е.С., Тирская Ю.И., Шкабарня Л.Л.* Факторы риска развития и особенности течения послеродового эндометрита. Мать и дитя в Кузбассе. 2017; 2: 22-8. [Barinov S.V., Blauman E.S., Tirskaya Yu.I.,

Shkabarnya L.L. Risk factors and peculiarities of postpartum endometritis. Mother and Child in Kuzbass. 2017; (2): 22-8. (in Russian)].

9. *Шатунова Е.П., Линева О.И., Тарасова А.В., Неганова О.Б.* Послеродовые воспалительные заболевания матки: клинические и диагностические грани проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21(1): 79-83. [Shatunova E.P., Lineva O.I, Tarasova A.V., Neganova O.B. Clinical and diagnostic aspects of postpartum inflammatory diseases. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2021; 21(1): 79-83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20212101179.
10. *Горин В.С., Матвеева И.В., Шаклеин А.В., Попова Ж.Ю., Кугушев А.В.* Оптимизация диагностики и лечения субинволюции матки как одной из форм послеродового эндометрита. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(3): 27-34. [Gorin V.S., Matveeva I.V., Shaklein A.V., Popova Zh.Yu., Kugushev A.V. Optimisation of diagnosis and treatment of uterine subinvolution as a form of postpartum endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2011; 11(3): 27-34. (in Russian)].
11. *Верес И.А., Пересада О.А., Юрага Т.М.* Биохимические критерии послеродовой субинволюции матки. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2019; 8(4): 515-25. [Veres I.A., Peresada O.A., Yuraga T.M. Biochemical criteria of postpartum uterine subinvolution. Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2019; 8(4): 515-25. (in Russian).]
12. *Верес И.А.* Анализ клинических проявлений послеродовой субинволюции матки как предстадии гипотонического послеродового эндометрита. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(5): 84-90. [Veres I.A. Analysis of the clinical manifestations of postpartum subinvolution of the uterus as a pre-stage of hypotonic postpartum endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(5): 84-90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202005184.
13. *Ramkumar S., Kharshiing T.* Vessel subinvolution of the placental implantation site: A case report and review of supportive literature. Cureus. 2021; 13(2): e13472. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.13472.
14. *Triantafyllidou O., Kastora S., Messini I., Kalampokis D.* Subinvolution of the placental site as the cause of hysterectomy in young woman. BMJ Case Rep. 2021; 14(2): e238945. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-238945.
15. *Гребенкин Б.Е., Черемискин В.Г.* Группы риска послеродовых гнойно-септических заболеваний в условиях стационара высокой степени риска. В кн.: Материалы IX Российского форума «Мать и дитя». М.; 2007: 55-6. [Grebenkin B.E., Cheremiskin V.G. Risk groups of postpartum purulent-septic diseases in a high-risk hospital. In: Materials of the IX Russian Forum "Mother and Child". Moscow; 2007: 55-6. (in Russian)].
16. *Шульженко В.Т., Зарицкая Э.Н., Мирлас Е.М., Борзунов М.Н., Мостовая Т.А., Болгова Е.Д., Петров С.Н.* Субинволюция матки и послеродовый эндометрит. Амурский медицинский журнал. 2014; 2(6): 97-100. [Shuljenko V.T., Zaritskaya E.N., Mirlas E.M., Borzunov M.N., Bolgova E.D., Petrov S.N. Subinvolution of uterus and puerperal endometritis. Amur Medical Journal. 2014; 2(6): 97-100. (in Russian)].
17. *Рыскельдиева В.Т.* Субинволюция матки как фактор риска развития послеродового эндометрита. Таврический вестник. 2012; 15(1): 57. [Ryskeldieva V.T. Subinvolution of the uterus as a risk factor for the development of postpartum endometritis. Taurian Bulletin. 2012; 15(1): 57. (in Russian)].
18. *Верес И.А., Пересада О.А., Иванишкина-Кудина О.Л., Куликов А.А., Зновец Т.В., Шиптенко И.Л., Соколовская М.Н.* Эффективность немедикаментозной профилактики послеродовой субинволюции матки. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020; 20(1): 22-30. [Veres I.A., Peresada O.A., Ivanishkina-Kudina O.L., Kulikov A.A., Znovets T.V., Shiptenko I.L., Sokolovskaya M.N. Efficiency of non-medicinal prevention of the postpartum subinvolution of uterus. Reproductive Health. Eastern Europe. 2020; 10(1): 22-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.34883/pi.2020.10.1.017.
19. *Keirse M.J.* Discovering the Holy Grail in postpartum uterine involution. Birth. 2011; 38(1): 80-3. https://dx.doi.org/10.1111/j.1523-536X.2010.00450.x.
20. *Farrugia G.* Interstitial cells of Cajal in health and disease. Neurogastroenterol Motil. 2008; 20(Suppl. 1): 54-63. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01109.x
21. *Новиков Б.Н., Коробков Н.А., Рябцева И.Т.* Хирургическая санация полости послеродовой матки в лечении эндометрита. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 60(6): 45-50. [Novikov N.B., Korobkov N.A., Ryabtseva I.T. Surgical sanation postpartum uterine cavity treatment of endometritis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2011; 60(6): 45-50. (in Russian)].
22. *Popescu L.M., Faussone-Pellegrini M.S.* Telocytes – a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. J. Cell. Mol. Med. 2010; 14(4): 729-40. https://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x.
23. *Grotegut C.A., Feng L., Mao L., Heine R.P., Murtha A.P., Rockman H.A.* β-Arrestin mediates oxytocin receptor signaling, which regulates uterine contractility and cellular migration. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011; 300(3): E468-77. https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00390.2010.
24. *Wakasa T., Wakasa K., Nakayama M., Kuwae Y., Matsuoka K., Takeuchi M.* et al. Change in morphology and oxytocin receptor expression in the uterine blood vessels during the involution process. Gynecol. Obstet. Invest. 2009; 67(2): 137-44. https://dx.doi.org/10.1159/000172805.
25. *Bae H.S., Ahn K.H., Oh M.J., Kim H.J.* Postpartum uterine involution: sonographic changes in the endometrium between 2 and 6 weeks postpartum related to delivery mode and gestational age at delivery. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012; 39(6): 727-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.11069.
26. *Belachew J., Axelsson O., Mulic-Lutvica A., Eurenius K.* Longitudinal study of the uterine body and cavity with three-dimensional ultrasonography in the puerperium. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012; 91(10): 1184-90. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01418.x.
27. *Коноводова Е.Н., Закревская И.В., Кесова М.И., Занозин А.С.* Современные представления о послеродовой субинволюции матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14(1): 48-56. [Konovodova E.N., Zakrevskaya I.V., Kesova M.I., Zanozin A.S. Current views on postpartum subinvolution of the uterus. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2015; 14(1): 48-56 (in Russian)].
28. *Верес И.А., Пересада О.А., Сокол В.П., Зновец Т.В., Юрага Т.М.* Применение электромагнитной стимуляции у родильниц с послеродовой субинволюцией матки. Медицинский журнал. 2022; 2: 59-66. [Veres I.A., Peresada O.A., Sokol V.P., Znovets T.V., Yuraga T.M. The use of electromagnetic stimulation in labouring women with postpartum uterine subinvolution. Medical Journal. 2022; (2): 59-66. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.51922/1818-426x.2022.2.59.
29. *Du R., Davies R., Supramaniam P.R.* Fertility preserving management for postpartum haemorrhage secondary to subinvolution of the placental implantation site. BMJ Case Rep. 2021; 14: e245009. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2021-245009.
30. *Zubor P., Szunyogh N., Dokus K., Scasny P., Kajo K., Galo S.* et al. Application of uterotonics on the basis of regular ultrasonic evaluation of the uterus prevents unnecessary surgical intervention in the postpartum period. Arch. Gynecol. Obstet. 2010; 282(3): 261-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1227-5.
31. *Егорова А.Т., Глебова Т.К., Маисеенко Д.А., Шапошникова Е.В.* Гнойно-воспалительные осложнения в акушерской практике по материалам краевой клинической больницы г. Красноярска. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 4: 47-51. [Egorova A.T., Glebova T.K., Maiseenko D.A., Shaposhnikova E.V. Pyoinflammatory complications in obstetric practice according to the materials of the Regional Clinical Hospital of Krasnoyarsk. Siberian Medical Review. 2015; (4): 47-51. (in Russian)].

Поступила 03.04.2023
Принята в печать 01.08.2023
Received 03.04.2023
Accepted 01.08.2023

Сведения об авторах:
Галкина Дарья Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры оперативной гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(923)376-94-33, dashsemch@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7516-5203, 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой оперативной гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(904)895-47-99, makarenko7777@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2899-8103, 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Фадеева Татьяна Александровна, врач акушер-гинеколог, Красноярская межрайонная клиническая больница № 4, +7(913)587-52-06, tanyachyst9@bk.ru
Дресвянская Татьяна Викторовна, заведующая вторым гинекологическим отделением, Красноярская межрайонная клиническая больница № 4, +7(902)991-82-98, dtw19691@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Дарья Евгеньевна Галкина, dashsemch@mail.ru

Authors' information:
Daria E. Galkina, PhD, Associate Professor at the Department of Operative Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(923)376-94-33, dashsemch@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7516-5203, 660022, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1.
Tatyana A. Makarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Operative Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(904)895-47-99, makarenko7777@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2899-8103, 660022, Russia, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1.
Tatyana A. Fadeeva, obstetrician-gynecologist, Krasnoyarsk Inter-district Clinical Hospital No. 4, +7(913)587-52-06, tanyachyst9@bk.ru
Tatyana V. Dresvyanskaya, Head of the Second Gynecological Department, Krasnoyarsk Inter-district Clinical Hospital No. 4, +7(902)991-82-98, dtw19691@mail.ru
Corresponding author: Daria E. Galkina, dashsemch@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

И.В. МЕНЖИНСКАЯ, А.Г. МЕЛКУМЯН, С.В. ПАВЛОВИЧ, В.Д. ЧУПРЫНИН, Л.В. КРЕЧЕТОВА

СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЯ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ЭНДОМЕТРИОЗА

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

Эндометриоз является хроническим системным воспалительным заболеванием с многофакторным этиопатогенезом, включающим дисрегуляцию иммунного надзора, и имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями. Однако роль аутоантител при эндометриозе недостаточно изучена.

***Цель:** Изучить профиль сывороточных аутоантител у женщин с эндометриоидными кистами яичников и глубоким инфильтративным эндометриозом.*

***Материалы и методы:** С помощью иммуноферментного анализа определяли антитела к тропомиозину 3 (ТПМ), тропомодулину 3 (ТМОД), α-енолазе (ЕНО), эстрадиолу (Э), прогестерону (ПГ), хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), антифосфолипидные (аФЛ) и антинуклеарные (АНА) антитела у пациенток с эндометриомами (группа 1, n=53), глубоким инфильтративным эндометриозом (группа 2, n=21) и у женщин без эндометриоза (группа 3, n=27).*

***Результаты:** У пациенток с эндометриозом антитела к гормонам, эндометриальным антигенам и ЕНО обнаруживались чаще, чем аФЛ и АНА, по сравнению с женщинами без эндометриоза. Три группы различались по частоте выявления антител к Э, ХГЧ, ЕНО и ТПМ. В группе 1 отмечалось повышение уровня IgM-антител к ПГ, Э, ХГЧ и ТПМ и IgG-антител к Э, ХГЧ, ЕНО и ТМОД, в группе 2 – только IgM-антител к ТПМ и ХГЧ. Уровни IgG-антител к Э и ТМОД в группе 1 были выше, чем в группе 2.*

***Заключение**: У пациенток с эндометриозом отмечается повышенная частота выявления антител к гормонам, эндометриальным антигенам и ЕНО. Более широкий спектр антител наблюдается при эндометриомах. Аутоантитела могут вовлекаться в патофизиологию эндометриоза и имеют диагностическое значение.*

***Ключевые слова:** эндометриома, глубокий инфильтративный эндометриоз, профиль аутоантител, патофизиология, неинвазивная диагностика.*

Вклад авторов: Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В. – концепция и дизайн исследования; Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Чупрынин В.Д. – сбор и обработка материала; Менжинская И.В. – статистическая обработка данных; Менжинская И.В., Мелкумян А.Г. – написание текста; Павлович С.В., Чупрынин В.Д., Кречетова Л.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика 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: Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В., Чупрынин В.Д., Кречетова Л.В. Сравнение профиля сывороточных аутоантител у женщин при разных формах эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 78-85
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.105

©A group of authors, 2023

I.V. MENZHINSKAYA, A.G. MELKUMYAN, S.V. PAVLOVICH, V.D. CHUPRYNIN, L.V. KRECHETOVA

COMPARISON OF THE PROFILE OF SERUM AUTOANTIBODIES IN WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF ENDOMETRIOSIS

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

Endometriosis is a chronic inflammatory system disease with multifactorial etiopathogenesis, including dysregulation of immune surveillance. It shares similarities with autoimmune diseases, however, the role of autoantibodies in endometriosis is not well understood.

***Objective:** To study the profile of serum autoantibodies in women with endometrioid ovarian cysts and deep infiltrative endometriosis.*

***Materials and methods:** Using ELISA, antibodies to tropomyosin 3 (TPM), tropomodulin 3 (TMOD), α-enolase (ENO), estradiol (E), progesterone (PG), human chorionic gonadotropin (hCG), antiphospholipid (aPL) and*

antinuclear (ANA) antibodies were determined in patients with endometriomas (group 1, n=53), deep infiltrative endometriosis (group 2, n=21) and in women without endometriosis (group 3, n=27).

Results: *In patients with endometriosis, antibodies to hormones, endometrial antigens and ENO were detected more often compared to aPL and ANA, and more often than in women without endometriosis. The three groups differed in the detection rate of antibodies to E, hCG, ENO and TPM. In group 1, there was an increase in the level of IgM antibodies to PG, E, hCG and TPM and IgG antibodies to E, hCG, ENO and TMOD; whereas in group 2, only the level of IgM antibodies to TPM and hCG was increased. The levels of IgG antibodies to E and TMOD in group 1 were higher than in group 2.*

Conclusion: *Antibodies to hormones, endometrial antigens and α-enolase are more often detected in patients with endometriosis than in healthy women. A wider spectrum of antibodies is observed in endometriomas compared with deep endometriosis. Autoantibodies may be involved in the pathophysiology of endometriosis and have diagnostic value.*

Keywords: *endometrioma, deep infiltrating endometriosis, autoantibody profile, pathophysiology, non-invasive diagnosis.*

Authors' contributions: Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Pavlovich S.V. – developing the concept and design of the study; Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Chuprynin V.D. – collecting and processing the material; Menzhinskaya I.V. – statistical data processing; Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G. – writing the text; Pavlovich S.V., Chuprynin V.D., Krechetova L.V. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was carried out within the framework of the State Program, Ministry of Health of Russia.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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: Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Pavlovich S.V., Chuprynin V.D., Krechetova L.V. Comparison of the profile of serum autoantibodies in women with different forms of endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 78-85 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.105

Эндометриоз – хроническое системное заболевание, которое характеризуется присутствием функциональной, подобной эндометрию эпителиальной и стромальной ткани вне матки и обычно ассоциируется с воспалительным процессом; часто приводит к хронической тазовой боли, дисменорее, диспареунии и бесплодию; существенно влияет на качество жизни женщин и имеет значительные социально-экономические последствия [1, 2]. Эндометриоз распространен у 5–10% женщин репродуктивного возраста, не имеет патогномоничных признаков и симптомов и представляет серьезную проблему из-за трудностей постановки точного диагноза. Из-за того, что у 45–50% больных эндометриозом отмечается бессимптомное течение заболевания, начало лечения задерживается в среднем на 8–10 лет, это способствует прогрессированию болезни, развитию тяжелых форм и осложнений [1, 3].

В зависимости от подтипов и локализации очагов эндометриоза различают поверхностный перитонеальный эндометриоз, эндометриоидную кисту яичника (эндометриому), глубокий эндометриоз, эндометриоз кишечника, мочевого пузыря, экстра-абдоминальный, ятрогенный эндометриоз, перитонеальный спаечный процесс [4, 5]. Эндометриома – наиболее часто встречающаяся форма эндометриоза у женщин репродуктивного возраста; ее частота среди женщин с установленным диагнозом эндометриоза составляет до 55% [6].

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики эндометриоза остается лапароскопическая идентификация эндометриоидных очагов с подтверждением гистологическим исследованием, хотя эта инвазивная процедура имеет ряд ограничений [7]. Диагностические возможности неинвазивных методов, таких как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, являются ограниченными на ранних стадиях эндометриоза. Известные сегодня биомаркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза, такие как CA 125, CA 19-9, интерлейкин-6, эндометриальные антитела, ассоциируются с эндометриозом; однако эти тесты не обладают достаточной чувствительностью и точностью обнаружения ранних стадий заболевания [2, 8].

К ключевым факторам этиопатогенеза эндометриоза относятся воспалительный иммунный ответ и дисрегуляция иммунного надзора, способствующая росту эктопических очагов эндометрия [2, 9, 10]. Эндометриоз имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями, связанное с наличием аутоантител, высокого уровня цитокинов, терапевтического ответа на иммуномодуляторы, клеточно-опосредованных нарушений и другой сопутствующей аутоиммунной патологии [11]. Такие аутоиммунные заболевания, как системная красная волчанка, фибромиалгия, синдром Шегрена и воспалительные заболевания кишечника, как сообщается, более распространены у пациенток с эндометриозом, чем в общей популяции [12]. Эндометриоз ассоциируется с целым рядом аутоиммунных заболеваний [13]. Дисрегуляция иммунной системы, наблюдающаяся при аутоиммунных заболеваниях и приводящая к изменениям клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, способствует развитию эндометриоза. Кроме того, сопутствующий аутоиммунитет обуславливает более тяжелое течение эндометриоза [14].

В ряде исследований у больных эндометриозом продемонстрировано снижение активности клеток, препятствующих имплантации эндометрия, таких как естественные киллерные клетки, CD4+/CD8+ Т-лимфоциты или В-лимфоциты, и увеличение количества иммуносупрессорных клеток, таких как регуляторные Т-лимфоциты, Th2 (Т-хелперные) клетки и MDSCs (супрессорные клетки миелоидного происхождения), что может способствовать имплантации клеток эндометрия и прогрессированию эндометриоза [10, 12]. Многочисленные исследования предполагают участие в патогенезе эндометриоза В-клеток, продуцирующих аутоантитела, такие как антиэндометриальные, антифосфолипидные (аФЛ), антиядерные (АНА) и анти-ДНК, типичные для других аутоиммунных заболеваний [11, 15]. Однако роль аутоантител и В-клеток в развитии заболевания недостаточно изучена. Характерные для эндометриоза эндокринные нарушения с повышенной продукцией стероидных гормонов могут способствовать развитию аутоиммунных процессов [16].

Аутоантитела к молекулам, играющим важную роль в патофизиологии эндометриоза, в частности к специфическим эндометриальным антигенам (тропомиозину, тропомодулину), гликолитическому ферменту α-енолазе, стероидным гормонам, рассматриваются в качестве перспективных маркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза [17, 18]. Более глубокое понимание иммунных аспектов эндометриоза может быть полезно для поиска новых стратегий лечения.

Цель исследования: изучить профиль сывороточных аутоантител у женщин с эндометриоидными кистами яичников и глубоким инфильтративным эндометриозом.

Материалы и методы

Исследуемые группы составили женщины от 20 до 40 лет с эндометриоидными кистами яичников II–IV стадии (группа 1, n=53) и глубоким инфильтративным эндометриозом III–IV стадии без вовлечения яичников (группа 2, n=21). В группу сравнения были включены женщины без эндометриоза (группа 3, n=27). Диагноз эндометриоза был поставлен согласно классификации Американского Общества Репродуктивной медицины на основе лапароскопической идентификации очагов эндометриоза с подтверждением гистологическим исследованием полученного материала. Кровь для определения аутоиммунных маркеров была взята у женщин в пролиферативную фазу менструального цикла.

В исследование не включались пациентки с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, с противопоказаниями для оперативного лечения. Критериями исключения служили острые воспалительные заболевания органов малого таза, инфекционные заболевания, предшествующая гормональная и противовоспалительная терапия в течение последних 3 месяцев до исследования.

Иммунологические методы исследования включали определение аФЛ классов М и G к кардиолипину (КЛ) и β2-гликопротеину-I (β2-ГП-I), АНА класса G с использованием иммуноферментных наборов ORGENTEC Diagnostika (Германия). Определение антител к гормонам (хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), прогестерону (ПГ) и эстрадиолу (Э)) проводили с помощью модификаций непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), описанных ранее [19, 20]. Антитела к тропомиозину 3 (ТПМ), тропомодулину 3 (ТМОД) и α-енолазе 1 (ЕНО) определяли с применением модифицированных вариантов ИФА с использованием соответствующих рекомбинантных протеинов фирмы Abcam (Великобритания), иммобилизованных на микропланшетах Nunc MaxiSorp (Thermo Scientific Nunc, Дания) в концентрации 2–5 мкг/мл [18, 21]. Образцы сыворотки крови исследовали в разведении 1:100. Оптическую плотность (ОП) измеряли на фотометре MULTISKAN EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co., Китай) при длине волны 450 нм. Результат считали положительным, если средняя ОП исследуемого образца превышала среднюю ОП контрольных образцов более чем на два стандартных отклонения (2δ).

Статистический анализ

Полученные данные анализировали с применением пакетов прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010, MedCalc v. 12. Для оценки нормальности распределения значений в выборках использовали W-тест Шапиро–Уилка и тест Колмогорова–Смирнова. При отклонении от нормального распределения количественные данные представляли медианными значениями (Me) с размахом (min; max), количественные данные анализировали с помощью методов непараметрической статистики. Для сравнения данных в двух группах использовали U-тест Манна–Уитни, в трех группах – тест Краскела–Уоллиса с введением поправки Бонферрони для множественного сравнения. Для представления качественных данных приводили абсолютные *(n)* и относительные величины (%), различия между ними оценивали с помощью теста χ^2. Взаимосвязь между переменными выявляли путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки связи между фактором риска и болезнью определяли показатель относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости P<0,05.

Результаты

Проведенный анализ клинико-анамнестических данных трех групп показал, что все три группы сравнимы по возрасту пациенток (табл. 1). Между тремя группами выявлены статистически значимые различия по частоте обнаружения эндометриоидных кист яичников, эндометриоза кишечника, тазовой брюшины/связок, аденомиоза и спаечного процесса в малом тазу; причем эта патология выявлялась значимо чаще в группах 1 и 2, чем в группе 3. При этом в группе 1 у всех пациентов были диагностированы эндометриоидные кисты

яичников, а в группе 2 у всех пациенток – эндометриоз тазовой брюшины/связок. Кроме этого, у пациенток в группе 2 чаще выявлялись эндометриоз кишечника и аденомиоз, чем в группе 1 (P<0,001; P=0,02). У пациенток групп 1 и 2 часто наблюдался спаечный процесс в малом тазу, реже выявлялся эндометриоз мочевого пузыря. Исследуемые группы не различались по частоте первичного и вторичного бесплодия, миомы матки, хронического эндометрита, хронического сальпингоофорита, полипов и гиперплазии эндометрия.

Результаты определения профиля аутоантител показали, что у пациенток с эндометриозом статистически значимо чаще обнаруживались антитела к гормонам (Э, ПГ, ХГЧ), эндометриальным антигенам (ТМОД, ТПМ) и ЕНО, чем аФЛ и АНА (P<0,001 в группе 1; P<0,05 в группе 2). АНА не были обнаружены во всех исследованных группах. Показано, что три группы различались по частоте обнаружения антител к Э, ХГЧ, ЕНО и ТПМ (P<0,025). Эти аутоантитела при эндометриозе выявлялись значимо чаще, чем в группе сравнения у женщин без эндометриоза (табл. 2). При этом значимых различий между группами 1 и 2 по частоте выявления антител не было обнаружено. Однако риск обнаружения антител к ПГ, Э, ХГЧ, ЕНО, ТПМ, за исключением антител к ТМОД, у пациенток с эндометриоидными кистами яичников был в 3,4–5,4 раза выше по значениям показателя относительного риска (ОР), чем у женщин без эндометриоза (P<0,05). В то же время у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом без поражения яичников отмечался высокий риск обнаружения только антител к Э, ЕНО и ТПМ, который был в 4,3–4,7 раза выше, чем в группе сравнения (P<0,05).

При определении частоты выявления антител классов М и G в исследуемых группах и группе сравнения были найдены различия в частоте обнаружения IgM- и IgG-антител к Э и IgM-антител к ПГ (P≤0,025) (табл. 3). При попарном сравнении групп 1 и 2 значимых различий в частоте детекции аутоантител не было выявлено (P>0,05). Однако при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 у пациенток в группе 1 была показана значимо более высокая частота выявления антител классов М и G к Э, IgM-антител к ПГ (P<0,01), а в группе 2 – значимо более высокая частота обнаружения IgM-антител к Э и IgG-антител к ТПМ, чем в контрольной группе (P<0,025). При этом по значениям показателя ОР при эндометриоидных кистах яичников отмечался высокий риск обнаружения IgM- и IgG-антител к Э (ОР=10,7; 95% ДИ [1,5; 75,3]; P=0,02; ОР=3,6; 95% ДИ [1,2; 10,9]; P=0,03) и IgM-антител к ПГ (ОР=8,7; 95% ДИ [1,2; 61,7], P=0,03). При глубоком инфильтративном эндометриозе без поражения яичников наблюдался высокий риск обнару-

Таблица 1. Характеристика пациенток исследуемых групп

Показатель	Группа 1, n=53	Группа 2, n=21	Группа 3, n=27	Значение P***
Возраст, лет*	31 (20; 38)	33 (23; 38)	30 (21; 39)	0,21
Эндометриоидные кисты яичников**	53 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
Аденомиоз**	11 (20,8%)	10 (47,6%)	0 (0%)	<0,001
Эндометриоз тазовой брюшины/связок**	36 (67,9%)	21 (100%)	0 (0%)	<0,001
Эндометриоз кишечника**	7 (13,2%)	18 (85,7%)	0 (0%)	<0,001
Эндометриоз мочевого пузыря**	2 (3,8%)	2 (9,5%)	0 (0%)	0,24
Спаечный процесс в малом тазу**	22 (41,5%)	8 (38,1%)	0 (0%)	<0,001

Примечание: * – Me (min; max), тест Краскела–Уоллиса; **– n (%), тест χ^2; *** – при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 различия значимы с учетом поправки Бонферрони при P<0,025.

Таблица 2. Суммарная частота выявления аутоантител разной специфичности в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп

Параметры	Группа 1, n=53	Группа 2, n=21	Группа 3, n= 27	Значение P*
анти-ПГ	20 (37,7%)	6 (28,6%)	3 (11,1%)	0,045
анти-Э	30 (56,6%)	10 (47,6%)	3 (11,1%)	<0,001
анти-ХГЧ	21 (39,6%)	5 (23,8%)	2 (7,4%)	0,01
анти-ЕНО	23 (43,4%)	11 (52,4%)	3 (11,1%)	0,004
анти-ТМОД	22 (41,5%)	6 (28,6%)	7 (25,9%)	0,31
анти-ТПМ	22 (41,5%)	10 (47,6%)	3 (11,1%)	0,01
анти-КЛ	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0,63
анти-β2-ГП-I	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0,63

Примечание: Данные представлены в формате n (%), тест χ^2; * – при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 различия значимы с учетом поправки Бонферрони при значении P<0,025.

Таблица 3. Частота выявления аутоантител классов M и G в сыворотке крови у пациенток с разными формами эндометриоза (группы 1 и 2) и без эндометриоза (группа 3)

Параметры	Группа 1, *n*=53	Группа 2, *n*=21	Группа 3, *n*= 27	Значение *P**
анти-ПГ IgG	10 (18,9%)	3 (14,3%)	2 (7,4%)	0,39
анти-ПГ IgM	17 (32,1%)	5 (23,8%)	1 (3,7%)	0,02
анти-Э IgG	21 (39,6%)	5 (23,8%)	3 (11,1%)	0,025
анти-Э IgM	21 (39,6%)	8 (38,1%)	1 (3,7%)	0,003
анти-ХГЧ IgG	15 (28,3%)	4 (19%)	2 (7,4%)	0,09
анти-ХГЧ IgM	12 (22,6%)	3 (14,3%)	1 (3,7%)	0,09
анти-ЕНО IgG	14 (26,4%)	4 (19%)	2 (7,4%)	0,13
анти-ЕНО IgM	13 (24,5%)	7 (33,3%)	5 (18,5%)	0,49
анти-ТМОД IgG	17 (32,1%)	4 (19%)	3 (11,1%)	0,10
анти-ТМОД IgM	9 (16,9%)	2 (9,5%)	4 (14,8%)	0,72
анти-ТПМ IgG	11 (20,8%)	6 (28,6%)	1 (3,7%)	0,06
анти-ТПМ IgM	14 (26,4%)	4 (19%)	2 (7,4%)	0,13

Примечание: Данные представлены в формате *n* (%), тест χ^2; * – при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 различия значимы с учетом поправки Бонферрони при значении *P*<0,025.

Таблица 4. Уровень аутоантител (ед. ОП) в сыворотке крови у пациенток с разными формами эндометриоза (группа 1 и 2) и без эндометриоза (группа 3)

Параметры	Группа 1, *n*=53	Группа 2, *n*=21	Группа 3, *n*=27	Значение *P**
анти-ПГ IgG	0,260 (0,124; 1,48)	0,198 (0,134; 0,471)	0,256 (0,157; 0,447)	0,08
анти-ПГ IgM	0,350 (0,154; 0,891)	0,241 (0,164; 0,871)	0,212 (0,146; 0,466)	<0,001
анти-Э IgG	0,346 (0,129; 1,19)	0,249 (0,174; 0,513)	0,261 (0,154; 0,572)	0,002
анти-Э IgM	0,318 (0,098; 0,772)	0,246 (0,154; 0,838)	0,220 (0,115; 0,495)	0,001
анти-ХГЧ IgG	0,262 (0,183; 0,925)	0,219 (0,150; 0,683)	0,229 (0,136; 0,421)	0,047
анти-ХГЧ IgM	0,240 (0,133; 0,494)	0,217 (0,155; 0,467)	0,172 (0,122; 0,362)	<0,001
анти-ЕНО IgG	0,305 (0,167; 0,777)	0,279 (0,177; 0,606)	0,215 (0,111; 0,385)	0,046
анти-ЕНО IgM	0,235 (0,113; 0,990)	0,285 (0,153; 0,640)	0,280 (0,146; 0,547)	0,07
анти-ТМОД IgG	0,306 (0,120; 0,907)	0,232 (0,134; 0,650)	0,210 (0,132; 0,636)	0,01
анти-ТМОД IgM	0,222 (0,118; 0,630)	0,192 (0,130; 0,542)	0,209 (0,106; 0,650)	0,89
анти-ТПМ IgG	0,273 (0,143; 0,273)	0,307 (0,144; 0,577)	0,220 (0,130; 0,474)	0,11
анти-ТПМ IgM	0,278 (0,144; 0,765)	0,247 (0,161; 0,700)	0,160 (0,116; 0,540)	<0,001

Примечание: Данные представлены в формате Me (min; max), тест Краскела-Уоллиса; * – при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 различия значимы с учетом поправки Бонферрони при значении *P*<0,025.

жения IgM-антител к Э (ОР=10,3; 95% ДИ [1,4; 75,9]; *P*=0,02) и IgG-антител к ТПМ (ОР=7,7; 95% ДИ [1,0; 59,26]; *P*=0,049) по сравнению с группой без эндометриоза. Высокие показатели ОР (>1,0) свидетельствовали о наличии прямой связи между данными аутоантителами и исследованными формами эндометриоза.

При сравнении сывороточных уровней антител в группах 1 и 2 с группой 3 было выявлено значимое различие в уровнях IgM-антител к ПГ, Э, ХГЧ и ТПМ, а также IgG-антител к Э и ТМОД (*P*<0,025) (табл. 4). У пациенток с эндометриоидными кистами яичников отмечались более высокие уровни IgM-антител к ПГ, Э, ХГЧ и ТПМ, а также IgG-антител к Э, ХГЧ, ЕНО и ТМОД, чем у женщин без эндометриоза (*P*<0,025). У пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом без поражения яичников наблюдалось повышение уровней IgM-антител к ТПМ и ХГЧ по сравнению с группой без эндометриоза (значения *P*<0,001; 0,01). При сравнении групп пациенток с разными формами эндометриоза в группе 1 отмечались более высокие уровни IgG-антител к Э и ТМОД, чем в группе 2 (значения *P*<0,01; 0,02).

У пациенток с эндометриоидными кистами яичников между уровнями антител классов M и G к Э и ПГ, а также между уровнями IgM-антител к ТПМ и ТМОД была выявлена сильная прямая корреляционная связь (значения *r* соответственно 0,92; 0,75 и 0,85; *P*<0,001). В остальных случаях между уровнями IgG-антител разной специфичности корреляционная связь не наблюдалась, а между уровнями IgM-антител отмечалась прямая корреляционная связь со значениями *r*<0,7, более выраженная между антителами к гормонам, а также между антиэндометриальными антителами и антителами к ЕНО.

При глубоком инфильтративном эндометриозе наблюдалась прямая корреляционная связь между IgG-антителами к ТПМ и ТМОД (*r*=0,5; *P*=0,04), а также между IgG-антителами к Э и ЕНО (*r*=0,52; *P*=0,02) или ТМОД (r=0,54; *P*=0,01). Следует отметить, что прямая корреляционная связь выявлялась также между IgM-антителами к гормонам, ТПМ и ТМОД (*r*>0,7; *P*<0,001).

Обсуждение

В настоящее исследование были включены пациентки с разными формами эндометриоза, включающими эндометриоидные кисты яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз. У всех пациенток в группе 1 были диагностированы эндометриоидные кисты яичников, которые наиболее часто выявлялись в сочетании с эндометриозом тазовой брюшины/связок, реже с эндометриозом кишечника, аденомиозом и эндометриозом мочевого пузыря. В группе 2 у всех пациенток был диагностирован глубокий инфильтративный эндометриоз; при этом эндометриоз кишечника и аденомиоз имели место значимо чаще в группе 2, чем в группе 1. У пациенток обеих групп с высокой частотой наблюдался ассоциированный с эндометриозом спаечный процесс в малом тазу.

Следует отметить, что патофизиология эндометриоза до конца не изучена; при этом существует множество теорий патогенеза эндометриоза. Нет единого мнения о том, имеют ли разные формы эндометриоза общий патогенез, и может ли один тип эндометриоза вызывать другой. Считается, что причина глубокого эндометриоза, скорее, эмбриологическая; следовательно, иммунная система имеет меньшее значение в его развитии [10]. Тогда как поверхностный перитонеальный эндометриоз и эндометриомы яичников обычно рассматриваются как последствия имплантации клеток эндометрия, перенесенных в брюшную полость по маточным трубам в результате ретроградной менструации. При этом нарушение иммунного ответа и дисрегуляция иммунного надзора являются критическими факторами, приводящими к развитию эндометриоза и возможных последствий, включая бесплодие.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую частоту выявления и широкий спектр аутоантител при эндометриозе, особенно при эндометриоидных кистах яичников, включающий антитела к эндометриальным антигенам (ТМОД, ТПМ), стероидным и гонадотропным гормонам (Э, ПГ, ХГЧ) и ферменту ЕНО. Следует отметить, что эти антитела были найдены у пациенток с эндометриозом значимо чаще, чем аФЛ и АНА и по сравнению с женщинами без эндометриоза.

Полученные результаты согласуются с данными систематического обзора (2017), согласно которому, в большинстве из 22 исследований, изучавших роль В-лимфоцитов при эндометриозе, были выявлены повышенное присутствие и/или активация В-клеток, а также избыточная продукция антител и провоспалительных цитокинов у пациенток с эндометриозом [15]. Наличие антиэндометриальных антител ранее было показано как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости [22]. Считается, что аутоантитела могут способствовать развитию эндометриоза, стимулируя иммунную систему и поддерживая воспаление. Однако их роль в развитии заболевания, а также связь с клиническими симптомами, локализацией и тяжестью заболевания пока недостаточно исследована.

При сравнении трех групп значимые различия были найдены в частоте обнаружения антител (M, G) к Э, ХГЧ, ЕНО и ТПМ, которые выявлялись чаще при эндометриозе. Хотя группы 1 и 2 по частоте выявления антител значимо не различались, у пациенток с эндометриоидными кистами яичников наблюдался высокий риск обнаружения антител к ПГ, Э, ХГЧ, ЕНО, ТПМ, тогда как у пациенток без поражения яичников – только антител к Э, ЕНО и ТПМ по сравнению с женщинами без эндометриоза. В группе 1 значимо чаще выявлялись антитела (M, G) к Э и IgM-антитела к ПГ, а в группе 2 – IgM-антитела к Э и IgG-антитела к ТПМ. При этом в группе 1 отмечался высокий риск обнаружения антител к Э и ПГ и прослеживалась выраженная прямая связь антител к стероидным гормонам с эндометриоидными кистами яичников, а при глубоком инфильтративном эндометриозе наблюдался высокий риск обнаружения не только антител к Э, но также антител к ТПМ.

Повышенному образованию антител к стероидным гормонам у больных эндометриозом может способствовать избыточная продукция эстрогенов в яичниках, эктопических очагах эндометрия, периферической жировой ткани, а также повышенная продукция ПГ стромальными клетками в эндометриоидных гетеротопиях [23]. Известно, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, при котором локальный биосинтез эстрадиола в очагах эндометриоидного поражения в сочетании с выраженным воспалением в брюшной полости создают аномальное иммунно-эндокринное микроокружение, способствующее росту и выживанию клеток в эктопических очагах [9].

Кроме того, при эндометриозе выявлена аномальная передача сигналов ПГ в эндометрии, что играет важную роль в нарушении децидуализации и развитии эктопических очагов поражения [24]. Как известно, действие ПГ имеет решающее значение для уменьшения воспаления в эндометрии, а аномальная передача сигналов ПГ приводит к провоспалительному фенотипу. Следствием нарушения действия ПГ при эндометриозе может быть резистентность к ПГ, которая является ключевым эндометриальным фактором в патогенезе ассоциированного с эндометрио-

зом бесплодия, а также приводит к неэффективности гормональной терапии у части больных. Выявленная в настоящем исследовании высокая позитивность пациенток на антитела к ПГ (37,7% в группе 1 и 28,6% в группе 2) позволяет предположить, что антитела к ПГ могут вносить свой вклад в патофизиологию эндометриоза, в развитие резистентности эндометрия к ПГ и, как следствие, неэффективности гормональной терапии у серопозитивных пациенток.

Полученные результаты демонстрируют повышение сывороточного уровня широкого спектра аутоантител разной специфичности у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, а именно IgM-антител к ПГ, Э, ХГЧ и ТПМ, а также IgG-антител к Э, ХГЧ, ЕНО и ТМОД, по сравнению с женщинами без эндометриоза. Тогда как у пациенток с глубоким эндометриозом без поражения яичников наблюдалось значимое повышение уровня только IgM-антител к ТПМ и ХГЧ. В группе 1 отмечались значимо более высокие уровни IgG-антител к Э и ТМОД, чем в группе 2.

Аутоантитела могут вовлекаться в патофизиологию эндометриоза. Связываясь с антигенами на поверхности клеток или образуя иммунные комплексы с растворимыми антигенами, аутоантитела могут усиливать воспаление и тканевое повреждение посредством рекрутирования нейтрофилов и других миелоидных и лимфоидных клеток в очаги поражения, активации комплемента по классическому пути через взаимодействие C1q компонента с Fc доменами антител в иммунных комплексах, а также изменения функции и активации иммунных клеток, в том числе эффекторных, несущих на поверхности Fcγ-рецепторы, таких как моноциты, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и натуральные киллеры, и повышения продукции провоспалительных цитокинов. Повышенный цитокиновый фон в эктопических очагах эндометриоза, обусловленный воспалением, в свою очередь, стимулирует выработку аутоантител В-лимфоцитами.

Особо следует отметить обнаружение при эндометриозе антител к эндометриальным антигенам (ТПМ, ТМОД) и ЕНО, которые участвуют в важных механизмах патогенеза эндометриоза, связанных с подвижностью и миграцией клеток, инвазией и адгезией на эктопических участках, цитоскелетной динамикой, переходом к стационарной морфологии, апоптозом и некрозом [25, 26]. Гликолитический фермент ЕНО содействует инвазии клеток эндометрия в эктопических очагах путем обеспечения активации плазмина и деградации внеклеточного матрикса [27].

По-видимому, образованию антител к этим молекулам способствует их повышенная экспрессия в эндометриоидных клетках. Эта гипотеза подтверждается результатами исследования белков – лизатов эндометриальной ткани, полученной из поверхностных и глубоких очагов эндометриоза, продемонстрировавшими разную экспрессию многочисленных белков, участвующих в имплантации клеток за пределами эндометрия и вовлеченных в прогрессирование заболевания [28]. В частности, были показаны повышенная экспрессия ТПМ в эктопической ткани эндометрия по сравнению с эутопической и ее увеличение в секреторной фазе цикла, а также повышенная экспрессия ТПМ в очагах глубокого эндометриоза, по-видимому, обусловленная более высоким содержанием в них гладкомышечных клеток. Можно предположить, что этим объясняется наблюдаемое нами значительное повышение уровня антител к ТПМ у пациенток с глубоким эндометриозом.

Результаты исследования согласуются с данными, полученными другими исследователями, о возможности использования антител к ЕНО в качестве диагностического маркера эндометриоза [29] и более высокой эффективности определения антител к эпитопам ТМОД и ТПМ для диагностики эндометриоза на ранних стадиях (I–II) по сравнению с СА 125 и СА 19-9 [17].

Заключение

Таким образом, при эндометриозе с высокой частотой выявлялись сывороточные аутоантитела к эндометриальным антигенам, ЕНО, стероидным и гонадотропным гормонам, по сравнению с женщинами без эндометриоза. При этом повышения частоты аФЛ и АНА не отмечалось. Профиль антител различался при разных формах эндометриоза. При эндометриоидных кистах яичников наблюдался более широкий спектр антител, включающий антитела к гормонам, ТПМ, ТМОД и ЕНО, тогда как при глубоком эндометриозе преобладали антитела к ТПМ. Антитела к стероидным гормонам в большей степени ассоциировались с эндометриомами. Антитела к ПГ могут способствовать развитию резистентности эндометрия к ПГ. Аутоантитела могут вовлекаться в патофизиологию эндометриоза и служить диагностическими маркерами эндометриоза.

Литература/References

1. *Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A.* Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. Lancet. 2021; 397(10276): 839-52. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
2. *Gajbhiye R.K.* Endometriosis and inflammatory immune responses: Indian Experience. Am. J. Reprod. Immunol. 2023; 89: e13590. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13590.
3. *O D.F., Flores I., Waelkens E., D'Hooghe T.* Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 50: 72-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.001.
4. *Tomassetti C., Johnson N.P., Petrozza J., Abrao M.S., Einarsson J.I., Horne A.W.* et al.; International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES. An international terminology for endometriosis, 2021. Hum. Reprod. Open. 2021; 2021(4): hoab029. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoab029.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines Endometriosis. 2020. (in Russian)].
6. *Гаспарян С.Н., Василенко И.А., Попова О.С., Лифенко Р.А.* Эндометриома: новая парадигма диагностики и лечебной тактики. Проблемы репродукции. 2019; 25(6): 78-85. [Gasparyan S.A., Vasilenko I.A., Popova O.S., Lifenko R.A. Endometrioma: a new paradigm of diagnostics and therapeutic tactics. Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(6): 78 85. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20192506178.
7. *Becker C.M., Attila Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L.* et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(2): hoac009. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009.

8. *Nisenblat V., Bossuyt P.M.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S.* et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 5: CD012179. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012179.
9. *Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., Marks R.M., Liblik K., Koti M., Tayade C.* The immunopathophysiology of endometriosis. Trends Mol. Med. 2018; 24(9):748-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004.
10. *Maksym R.B., Hoffmann-Młodzianowska M., Skibińska M., Rabijewski M., Mackiewicz A., Kieda C.* Immunology and immunotherapy of endometriosis. J. Clin. Med. 2021; 10(24): 5879. https://dx.doi.org/10.3390/jcm10245879.
11. *Greenbaum H., Galper B.-E. L., Decter D.H., Eisenberg V.H.* Endometriosis and autoimmunity: Can autoantibodies be used as a non-invasive early diagnostic tool? Autoimmun. Rev. 2021; 20(5): 102795. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102795.
12. *Greenbaum H., Weil C., Chodick G., Shalev V., Eisenberg V.H.* Evidence for an association between endometriosis, fibromyalgia, and autoimmune diseases. Am. J. Reprod. Immunol. 2019; 81(4): e13095. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13095.
13. *Shigesi N., Kvaskoff M., Kirtley S., Feng Q., Fang H., Knight J.C.* et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2019; 25(4): 486-503. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz014.
14. *Vanni V.S., Villanacci R., Salmeri N., Papaleo E., Delprato D., Ottolina J.* et al. Concomitant autoimmunity may be a predictor of more severe stages of endometriosis. Sci. Rep. 2021; 11(1): 15372. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-94877-z.
15. *Riccio L.G.C., Baracata E.C., Chapron C., Batteux F., Abrão M.S.* The role of the B lymphocytes in endometriosis: a systematic review. J. Reprod. Immunol. 2017; 123: 29-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.001.
16. *Taneja V.* Sex hormones determine immune response. Front. Immunol. 2018; 9: 1931. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931.
17. *Gajbhiye R., Bendigeri T., Ghuge A., Bhusane K., Begum S., Warty N.* et al. Panel of autoimmune markers for noninvasive diagnosis of minimal-mild endometriosis. Reprod. Sci. 2017; 24(3): 413-20. https://dx.doi.org/10.1177/1933719116657190.
18. *Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В., Чупрынин В.Д., Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Аутоиммунные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза у женщин. Биомедицинская химия. 2020; 66(2): 162-6. [Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Pavlovich S.V., Chuprynin V.D., Vanko L.V., Sukhikh G.T. Autoimmune markers for noninvasive diagnosis of endometriosis in women. Biomedical Chemistry. 2020; 66(2): 162-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18097/PBMC20206602162.
19. *Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.* Антипрогестероновые антитела в клинике привычной потери беременности Иммунология. 2008; 29(1): 34-7. [Menzhinskaya I.V., Gladkova K.A., Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Antiprogesterone antibodies in the clinic of reccurent pregnancy loss. Immunology. 2008; 29(1): 34-37 (in Russian)].
20. *Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности. Иммунология. 2015; 36(1): 30-5. [Menzhinskaya I.V., Kashentseva M.M., Vanko L.V., Sukhikh G.T. Immunochemical properties of autoantibodies to chorionic gonadotropin in women with pregnancy loss. Immunology. 2015; 36(1): 30-5 (in Russian)].
21. *Gajbhiye R., Sonawani A., Khan S., Suryawanshi A., Kadam S., Warty N.* et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis. Hum. Reprod. 2012; 27(2): 408-17. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der410.
22. *Yeol S.G., Won Y.S., Kim Y.I., Lee J.W., Choi Y.J., Park D.C.* Decreased Bcl-6 and increased Blimp-1 in the peritoneal cavity of patients with endometriosis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2015; 42(2): 156-60.
23. *Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S.* et al. Endometriosis. Endocr. Rev. 2019; 40(4): 1048-79. https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00242.
24. *Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N.* Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017; 96(6): 623-32. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13156.
25. *Manstein D.J., Meiring J.C.M., Hardeman E.C., Gunning P.W.* Actin–tropomyosin distribution in non muscle cells. J. Muscle Res. Cell. Motil. 2020; 41(1):11-22. https://dx.doi.org/10.1007/s10974-019-09514-0.
26. *Parreno J., Fowler V.M.* Multifunctional roles of tropomodulin-3 in regulating actin dynamics. Biophys. Rev. 2018; 10(6): 1605-15. https://dx.doi.org/10.1007/s12551-018-0481-9.
27. *Cappello P., Principe M., Bulfamante S., Novelli F.* Alpha-Enolase (ENO1), a potential target in novel immunotherapies. Front. Biosci. (Landmark Ed). 2017; 22(5): 944-59. https://dx.doi.org/10.2741/4526.
28. *Irungu S., Mavrelos D., Worthington J., Blyuss O., Saridogan E., Timms J.F.* Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. Clin. Proteomics. 2019; 16: 14. https://dx.doi.org/10.1186/s12014-019-9235-3.
29. *Nabeta M., Abe Y., Kagawa L., Haraguchi R., Kito K., Ueda N.* et al. Identification of anti-α-enolase autoantibody as a novel serum marker for endometriosis. Proteomics Clin. Appl. 2009; 3(10): 1201-10. https://dx.doi.org/10.1002/prca.200900055.

Поступила 21.04.2023
Принята в печать 14.07.2023
Received 21.04.2023
Accepted 14.07.2023

Сведения об авторах:
Менжинская Ирина Владимировна, д.м.н., в.н.с., лаборатория клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, i_menzinskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мелкумян Арика Гагиковна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-52-25, dr.melkumyan@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-52-25, s_pavlovich@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-35-75, v_chuprynin@oparina4.ru, 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. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-11-83, l_krechetova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Irina V. Menzhinskaya, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, 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, i_menzinskaya@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Arika G. Melkumyan, postgraduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-52-25, dr.melkumyan@gmail.com, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Stanislav V. Pavlovich, PhD, Scientific Secretary, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-52-25, s_pavlovich@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-35-75, v_chuprynin@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Lubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of 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, l_krechetova@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

©Коллектив авторов, 2023

П.О. СОЦКИЙ[1], О.Л. СОЦКАЯ[1,2], М.Д. САФАРЯН[2], А.Г. МХИТАРЯН[2,3], А.С. АЙРАПЕТЯН[1,2]

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

[1]Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, Ереван, Армения
[2]Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Ереван, Армения
[3]Армяно-Германский научно-практический Центр патологии «Гистоджен», Ереван, Армения

Цель: *Изучить распространенность лапароскопических находок при бесплодии у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ), женским генитальным туберкулезом (ЖГТБ) и без ССЛ и ЖГТБ.*

Материалы и методы: *Проведено одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование 204 пациенток с бесплодием. Сформированы 3 группы исследования: 1) основная группа – 50 женщин с ССЛ (медианный возраст – 29 лет (26; 31,8)); 2) группа сравнения – 44 женщины с ЖГТБ (медианный возраст – 29 лет (25; 33)); 3) группа контроля – 110 пациенток без ССЛ и ЖГТБ (медианный возраст – 32 года (28; 36)).*

Результаты: *У пациенток с ССЛ и ЖГТБ, по сравнению с контролем, установлено повышение частоты выявления спаек малого таза (ОР=2,83 [95% ДИ: 1,97; 4,07]; p<0,001 и 3,3 [95% ДИ: 2,34; 4,66]; p<0,001 соответственно), свободной жидкости (ОР=3,3 [95% ДИ: 1,93; 5,65]; p<0,001 и 3,12 [95% ДИ: 1,79; 5,45]; p<0,001 соответственно), высыпаний на брюшине (p<0,001) и реже – выявление генитального эндометриоза (ОР=0,46 [95% ДИ: 0,27; 0,78]; p=0,002 и 0,22 [95% ДИ: 0,09; 0,51]; p<0,001 соответственно). При ЖГТБ окклюзия маточных труб встречалась чаще, чем в контроле и в группе ССЛ (ОР=5,63 [95% ДИ: 3,5; 9,04]; p<0,001 и 2,41 [95% ДИ: 1,6; 3,63]; p<0,001 соответственно); в группе с ССЛ – чаще, чем в контроле (ОР=2,34 [95% ДИ: 1,29; 4,24]; p=0,009). Трубно-перитонеальное бесплодие диагностировалось преимущественно при ССЛ (ОР=2,59 [95% ДИ: 1,99; 3,38]; p<0,001 и ЖГТБ (ОР=2,76 [95% ДИ: 2,13; 3,56]; p<0,001). Перенесенные повторные оперативные вмешательства на органах малого таза наблюдались у пациенток с ССЛ чаще, чем с ЖГТБ (p<0,001) и в контроле (p<0,001); в группе ЖГТБ чаще, чем в контроле (p=0,006). В группах ССЛ и ЖГТБ чаще выполнялись операции: коагуляция/каутеризация поликистозных яичников (p=0,009 и <0,001 соответственно) и резекция яичников (p<0,001).*

Заключение: *ССЛ и ЖГТБ ассоциируются с повышением риска выявления спаечного процесса в малом тазу, окклюзии маточных труб, жидкости, высыпаний на брюшине и трубно-перитонеального бесплодия. При ССЛ и ЖГТБ наблюдается повышенная частота повторных операций на органах малого таза, коагуляции/каутеризации поликистозных яичников, резекции яичников.*

Ключевые слова: *семейная средиземноморская лихорадка, лапароскопия, женский генитальный туберкулез, амилоидоз, трубно-перитонеальное бесплодие, патоморфологическое исследование, молекулярно-генетическое тестирование.*

Вклад авторов: Соцкий П.О. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; Соцкий П.О., Соцкая О.Л. – сбор и обработка материала; Соцкая О.Л., Сафарян М.Д., Мхитарян А.Г., Айрапетян А.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено комитетом по этике Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Соцкий П.О., Соцкая О.Л., Сафарян М.Д., Мхитарян А.Г., Айрапетян А.С. Роль лапароскопии в диагностике бесплодия у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 86-94
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.47

©A group of authors, 2023

P.O. SOTSKIY[1], O.L. SOTSKAYA[1,2], M.D. SAFARYAN[2], A.G. MKHITARYAN[2,3], H.S. HAYRAPETYAN[1,2]

THE ROLE OF LAPAROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF INFERTILITY IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

[1]Center for Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia
[2]Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
[3]Armenian-German Scientific and Practical Center of Pathology "Histogen», Yerevan, Armenia

Objective: *To investigate the prevalence of infertility-related laparoscopic findings among patients with familial Mediterranean fever (FMF), female genital tuberculosis (FGTB), and those without FMF or FGTB.*
Materials and methods: *This cross-sectional study included 204 patients with infertility. The patients were divided into a group of 50 women with FMF, median age 29 (26; 31.8) years, a comparison group of 44 women with FGTB, median age 29 (25; 33) years, and a control group of 110 patients without FMF or FGTB, median age 32 (28; 36) years.*
Results: *Compared with control subjects, patients with FMF and FGTB had higher incidence of pelvic adhesions (RR=2.83 [95% CI: 1.97; 4.07]; p<0.001 and 3.3 [95% CI: 2.34; 4.66]; p<0.001, respectively), free fluid (RR=3.3 [95% CI: 1.93; 5.65]; p<0.001 and 3.12 [95% CI: 1.79; 5.45]; p<0.001, respectively), and peritoneal lesions (p<0.001). Conversely, they were less likely to have genital endometriosis (RR=0.46 [95% CI: 0.27; 0.78]), p=0.002 and 0.22 [95% CI: 0.09, 0.51]; p<0.001, respectively). Tubal occlusion was more common in patients with FGTB than in controls and patients with FMF (RR=5.63 [95% CI: 3.5; 9.04]; p<0.001 and 2.41 [95% CI: 1.6; 3.63]; p<0.001, respectively). In the FMF group tubal occlusion was more common than in the control group (RR=2.34 [95% CI: 1.29; 4.24], p=0.009). Tubal peritoneal infertility was predominantly diagnosed in patients with FMF (RR=2.59 [95% CI: 1.99; 3.38]; p<0.001 and FGTB (RR=2.76 [95% CI: 2.13; 3.56]; p<0.001). Repeated pelvic surgery was more common in FMF patients than in patients with FGTB (p<0.001) and in controls (p<0.001); in the FGTB group it was observed more often than among controls (p=0.006) Patients with FMF and FGTB were more likely to undergo coagulation/cauterization of polycystic ovaries (p=0.009 and <0.001, respectively) and ovarian resection (p<0.001).*
Conclusion: *FMF and FGTB are associated with an increased risk of pelvic adhesion, tubal occlusion, free fluid, peritoneal lesions, and tubal peritoneal infertility. Both conditions often require repeated pelvic surgery such as coagulation/cauterization of polycystic ovaries and ovarian resection.*

Keywords: *familial Mediterranean fever, laparoscopy, female genital tuberculosis, amyloidosis, tubal-peritoneal infertility, pathomorphological examination, molecular genetic testing.*

Authors' contributions: Sotskiy P.O. – conception and design of the study, statistical analysis, manuscript drafting; Sotskiy P.O., Sotskaya O.L. – data collection and analysis; Sotskaya O.L., Safaryan M.D., Mkhitaryan A.G., Hayrapetyan H.S. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Center for Medical Genetics and Primary Health Care.
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: Sotskiy P.O., Sotskaya O.L., Safaryan M.D., Mkhitaryan A.G., Hayrapetyan H.S. The role of laparoscopy in the diagnosis of infertility in patients with familial Mediterranean fever. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 86-94 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.47

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – наследственное, этнически детерминированное аутовоспалительное заболевание с характерной клинической картиной в виде периодических приступов лихорадки и серозитов [1–7]. Идентификация гена *MEFV* в 1997 г. двумя независимыми консорциумами улучшила понимание молекулярной и генетической основы ССЛ [1]. Ген *MEFV* расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p 13,3) и состоит из 10 экзонов. Большинство связанных с ССЛ миссенс-мутаций находятся в экзонах 2, 3, 5 и 10. Наиболее частыми являются M694V, M680I, V726A, M694I в экзоне 10 и E148Q в экзоне 2. В публикациях, посвященных исследованию проблем фертильности при ССЛ, было показано, что периодические эпизоды перитонита могут привести к спайкам в брюшной полости и фиброзу и тем самым стать причиной непроходимости кишечника, блокирования маточных труб и дисовуляции [1, 7–9]. Накопление сывороточного амилоида A1 (CAA1), Serum amyloid A1 (SAA1), происходит преимущественно в печени, почках и кишечнике, но может затрагивать и мочеполовую систему [1, 10, 11]. Исследований, систематически тестирующих репродуктивную систему у пациентов с ССЛ, очень мало [1, 4–9, 12]. Лапароскопия является наиболее часто используемым методом визуализации при обследовании бесплодия [13–17]. По данным различных авторов,

чувствительность и специфичность ее в диагностике патологий матки и маточных труб варьирует в широких пределах [13, 14]. Взаимосвязь между ССЛ и бесплодием изучена недостаточно; исследований, посвященных значению лапароскопии в диагностике бесплодия у пациенток с ССЛ, в доступной литературе нам не встретилось. Поэтому мы решили изучить этот вопрос в когорте пациенток с высоким уровнем распространения ССЛ.

Цель: изучить распространенность лапароскопических находок при бесплодии у пациенток с ССЛ, женским генитальным туберкулезом (ЖГТБ) и без ССЛ и ЖГТБ.

Материалы и методы

Проведено одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование 204 пациенток с бесплодием. Сформированы 3 группы исследования: 1) основная группа – 50 женщин с ССЛ (медианный возраст – 29 лет (26; 31,8)); 2) группа сравнения – 44 женщины с ЖГТБ (медианный возраст – 29 лет (25; 33)); 3) группа контроля – 110 пациенток без ССЛ и ЖГТБ (медианный возраст – 32 года (28; 36)). Начальный процесс консультирования пациентов включал полное клиническое обследование с заполнением общепринятой, специально разработанной анкеты, в которую включены характеристика симптомов болезни (лихорадка, перитонит, плеврит, артрит и артралгии, кожные высыпания в виде псевдоэризипелоидной сыпи, протеинурия, амилоидоз почек и т.д.), демографические параметры (пол, возраст, этническое происхождение), семейные случаи.

Критерии Tel-Hashomer как метод клинической диагностики ССЛ. Диагноз ССЛ был подтвержден с использованием международных критериев Tel-Hashomer и молекулярно-генетическим анализом 12 наиболее распространенных MEFV-мутаций в армянской популяции [18].

Молекулярно-генетические методы диагностики ССЛ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено под руководством заведующей лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний Центра медицинской генетики, д.б.н., проф. А.С. Айрапетян. Материалом для определения мутаций генов *MEFV* и *SAA1* служила цельная периферическая кровь. Забор крови проводили из локтевой вены в специальные пробирки с EDTA для предотвращения свертывания крови и деградации ДНК. Для выделения ДНК использовались специальные наборы MOBIO laboratories (UltraCleanBlood DNA IsolationKit, USA). Мутации определялись методом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализацией мутаций с помощью ферментативной реакции (ViennaLab FMF&SAA1 Assay).

Гибридизация продуктов амплификации с тестовой полоской, содержащей аллель-специфичные пробы олигонуклеотидов, иммобилизированных как тест параллельных линий. Анализ охватывал следующие 12 мутаций *MEFV*: E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H.

Гинекологическое обследование включало данные общего и акушерско-гинекологического анамнеза, характеристику жалоб, особенностей менструальной и репродуктивной функций. Всем пациенткам проводилось бимануальное, общеклиническое, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.

Лапароскопия с хромосальпингоскопией выполнялась по стандартной методике.

Другие методы обследования. С целью выявления микобактерий туберкулеза в Национальной референс-лаборатории диагностики туберкулеза выполнялись следующие исследования: окраска мазков по Цилю–Нильсену и флюоресцентная микроскопия, посевы на среду Левенштейна–Йенсена или BACTEC 460 или mycobacteria growth inhibitor tube (MGIT). Объектом исследования служил операционный материал – образцы тканей яичников, маточных труб, брюшины, сальника, спаек. Патоморфологическое исследование выполнялось в Армяно-Германском научно-практическом Центре патологии «Гистоджен» под руководством к.м.н., доцента, врача-патолога, заведующего лабораторией «Фонд Армяно-Американский Центр здоровья» А.Г. Мхитаряна в соответствии с общепринятыми критериями [19–21]. При подозрении на амилоидоз использовалось гистологическое исследование образцов тканей яичников, маточных труб, брюшины, сальника, паренхиматозных органов, спаек [10, 11]. Окраска производилась конго-красным, оценка препаратов осуществлялась световой и поляризационной микроскопией. Под морфологическими признаками хронического неспецифического продуктивного воспаления маточных труб мы понимали диффузную или периваскулярную лимфо-плазмоклеточную инфильтрацию, распространяющуюся на наружные отделы стенки маточной трубы или в сочетании с воспалением в строме складок эндосальпинкса, неравномерное распределение волокон в мышечном слое трубы; диффузную или крупноочаговую лимфо-плазмоклеточную инфильтрацию в серозном слое трубы и фиброзно-жировой ткани мезосальпинкса; укорочение и утолщение складок фимбриальных отделов трубы, фиброз, склероз их стромы; признаки хронического перисальпингита с изменением всех слоев стенки или в сочетании с хроническим воспалением в серозном слое трубы, или в изолированном варианте. Гистопатологическому признаку туберкулезного воспаления соответствовало обнаружение эпителиоидных гранулем [22–24].

Критерии включения: данные комплексного обследования репродуктивной системы, лапароскопия, репродуктивный период, согласие на вовлечение в исследование, подтверждение диагноза ССЛ с помощью международных критериев Tel-Hashomer и молекулярно-генетическим тестированием, верификация диагноза ЖГТБ патоморфологическим и/или культуральным методом. Критерии исключения: злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые, аутоиммунные заболевания.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютной и относительной частот (*n* (%)), для количественных переменных – в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me (Q1; Q3)). Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Холма. Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений применялись тест χ^2 и точный тест Фишера (при количестве наблюдений в ячейке таблицы сопряженности менее 5 хотя бы в одной из ячеек), для контроля инфляции частоты ошибок I рода использовалась процедура Холма, в качестве оценки силы ассоциации использовался относительный риск (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование включены 204 пациентки с бесплодием. В таблице 1 представлена сравнительная демографическая и анамнестическая характеристика участниц исследования. У пациенток с бесплодием, ассоциированным с ССЛ и ЖГТБ, медианный репродуктивный возраст был сопоставим – 29 (26; 31,8) и 29 лет (25; 33) ($p=0,097$) соответственно. Пациентки в контроле были старше – 32 года (28; 36). При изучении особенностей становления менструальной функции было установлено, что медианный возраст наступления менархе в контрольной группе составлял 12 лет (12; 13), что было статистически значимо меньше по сравнению с медианным возрастом менархе у пациенток с ССЛ – 13 лет (12; 14) ($p=0,006$) и ЖГТБ – 14 лет (12; 15) ($p<0,001$). Анализ репродуктивной функции показал, что беременность наступала реже в группах ССЛ и ЖГТБ: у 22/50 (44,0%) и у 21/44 (47,7%) пациентки по сравнению с контрольной группой – у 74/110 (67,3%) ($p=0,027$ и 0,077 соответственно). Наличие в анамнезе родов установлено у 9/50 (18%) женщин в группе ССЛ, что статистически значимо ниже по сравнению с контролем – у 46/110 (41,8%) ($p=0,017$). Различий между группами в отношении частоты самопроизвольных выкидышей ($p=0,417$), неразвивающейся ($p=0,987$) и внематочной беременности ($p=0,747$) выявлено не было. Первичное бесплодие среди пациенток с ССЛ – у 28/50 (56,0%) и ЖГТБ – у 23/44 (52,3%) статистически значимо выявлялось чаще, чем в контроле – у 26/110 (23,6%) ($p<0,001$ и 0,002 соответственно). Пациентки с ЖГТБ характеризовались большей продолжительностью бесплодия – 8 лет (3; 10) по сравнению с пациентками с ССЛ – 2 года (1; 7,5) ($p<0,001$) и в контрольной группе – 5 лет (3; 6), ($p=0,014$). При сравнительном анализе выявлена статистически значимо меньшая длительность бесплодия среди пациенток с ССЛ по сравнению с контрольной группой ($p=0,028$). Медианный возраст установления диагноза среди пациенток с ССЛ был наименьшим – 26 лет (21; 30) по сравнению с ЖГТБ – 29 лет (25; 32,5) ($p=0,027$) и контролем – 30 лет (26,5; 33) ($p<0,001$). До проведения лапароскопии женщины наблюдались в общей лечебной сети, центрах планирования семьи и репродукции по поводу бесплодия, а также

Таблица 1. Демографическая и анамнестическая характеристика участниц исследования

Характеристика	ССЛ	ЖГТБ	Контроль	*p*
Количество участниц	***n*=50**	***n*=44**	***n*=110**	
Возраст, лет	29 (26; 31,8)	29 (25; 33)	32 (28; 36)	0,004[1]
Возраст менархе, лет	13 (12; 14)	14 (12; 15)	12 (12; 13)	<0,001[1]
Возраст установления основного диагноза, лет	26 (21; 30)	29 (25; 32,5)	30 (26,5; 33)	<0,001[1]
Длительность бесплодия, лет	2 (1; 7,5)	8 (3; 10)	5 (3; 6)	<0,001[1]
Задержка диагностики основного заболевания, лет	6 (3; 10,5)	8,5 (3,5; 12)	3 (2; 5)	<0,001[1]
Перенесенные повторные оперативные вмешательства на органах малого таза	49 (98%)	18 (40,9%)	20 (18,2%)	<0,001[2]
Беременность в анамнезе	22 (44%)	21 (47,7%)	74 (67,3%)	0,008[2]
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	6 (12%)	3 (6,8%)	16 (14,5%)	0,417[2]
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	3 (6%)	3 (6,8%)	7 (6,4%)	0,987[2]
Внематочная беременность в анамнезе	4 (8%)	2 (4,5%)	6 (5,5%)	0,747[2]
Роды в анамнезе	9 (18%)	12 (27,3%)	46 (41,8%)	0,008[2]
Первичное бесплодие	28 (56%)	23 (52,3%)	26 (23,6%)	<0,001[2]

Примечание. [1]*p*-значения получены с использованием теста Краскела–Уоллиса;
[2]*p*-значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона.

в Центре медицинской генетики по поводу ССЛ. Возраст манифестации ССЛ у 35/50 (70,0%) женщин был <20 лет, у 15/50 (30,0%) – >20 лет. Возраст манифестации ЖГТБ совпал с началом половой жизни у 31/44 (70,5%), у 10/44 (22,7%) – с самопроизвольным прерыванием беременности или после родов и у 4/44 (9,1%) – с возрастом менархе; в контрольной группе у большинства – с началом половой жизни. Медианная продолжительность задержки диагноза ССЛ и ЖГТБ составила 6 (3; 10,5) и 8,5 (3,5; 12) лет, что отличалось от продолжительности задержки диагноза основного заболевания в контрольной группе – 3 года (2; 5), (p<0,001). Обнаружена повышенная частота перенесенных повторных оперативных вмешательств на органах малого таза: в группе ССЛ – у 49/50 (98,0%), в группе ЖГТБ – у 18/44 (40,9%), что было статистически значимо выше по сравнению с группами ЖГТБ (p<0,001) и контролем (p<0,001); в группе ЖГТБ она была также выше по сравнению с контрольной группой (p=0,006).

В таблице 2 представлена частота лапароскопических находок в группах пациентов. При сравнительном анализе у пациенток с ССЛ и ЖГТБ нами была установлена статистически значимо более высокая частота выявления спаек таза, перитубарных и периовариальных спаек (отношение рисков (ОР)=2,83 [95% ДИ: 1,97; 4,07]; p<0,001 и 3,3 [95% ДИ: 2,34; 4,66]; p<0,001 соответственно), свободной жидкости в малом тазу (ОР=3,3 [95% ДИ: 1,93; 5,65]; p<0,001 и 3,12 [95% ДИ: 1,79; 5,45]; p<0,001 соответственно), высыпаний на брюшине (p<0,001) и статистически значимо меньшая частота выявления генитального эндометриоза (ОР=0,46 [95% ДИ: 0,27; 0,78]; p=0,002 и 0,22 [95% ДИ: 0,09; 0,51]; p<0,001 соответственно). Кроме того, у пациенток с ССЛ частота выявления трубной внематочной беременности была несколько выше по сравнению с контрольной группой (p=0,065). Пациентки с ЖГТБ по сравнению с пациентками контрольной группы и ССЛ характеризовались более высокой частотой выявления хронического сальпингоофорита (ОР=1,89 [95% ДИ: 1,34; 2,67]; p=0,004 и 1,77 [95% ДИ: 1,15; 2,72]; p=0,027 соответственно), пио- или казеосальпинкса (ОР=3,33 [95% ДИ: 1,23; 9,05]; p=0,05 и 9,09 [95% ДИ: 1,18; 70]; p=0,034 соответственно) и синдрома Хью–Фитц–Кертиса (ОР=2,5 [95% ДИ: 1,44; 4,34]; p=0,005 и 4,09 [95% ДИ: 1,66; 10,1]4 p=0,004 соответственно). Также в данной группе пациенток отмечена тенденция к более высокой частоте выявления истмического нодозного сальпингита по сравнению с контрольной группой (p=0,066).

В результате проведенной лапароскопической диагностики (табл. 3) окклюзия маточных труб чаще устанавливалась у пациенток с ЖГТБ, по сравнению с контрольной группой и пациентками с ССЛ

Таблица 2. Структура лапароскопических находок

Результаты лапароскопии	ССЛ	ЖГТБ	Контроль	p^1
	n=50	n=44	n=110	
Спайки таза/перитубарные/периовариальные спайки	36 (72%)	37 (84,1%)	28 (25,5%)	<0,001
Хронический сальпингоофорит	18 (36%)	28 (63,6%)	37 (33,6%)	0,002
Гидросальпинкс (одно-/двусторонний)	5 (10%)	9 (20,5%)	23 (20,9%)	0,228
Пиосальпинкс/казеосальпинкс	1 (2%)	8 (18,2%)	6 (5,5%)	0,006
Тубоовариальное образование	5 (10%)	11 (25%)	25 (22,7%)	0,116
Истмический нодозный сальпингит	1 (2%)	5 (11,4%)	2 (1,8%)	0,016
Трубная внематочная беременность	17 (34%)	10 (22,7%)	18 (16,4%)	0,044
Свободная жидкость в малом тазу	24 (48%)	20 (45,5%)	16 (14,5%)	<0,001
Осумкованная жидкость в малом тазу (серозоцеле)	9 (18%)	11 (25%)	13 (11,8%)	0,123
Синдром Хью–Фитц–Кертиса	5 (10%)	18 (40,9%)	18 (16,4%)	<0,001
Амилоидоз брюшины/яичников	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	–
Высыпания на брюшине	8 (16%)	14 (31,8%)	0 (0%)	<0,001
Казеозные массы на брюшине	0 (0%)	3 (6,8%)	0 (0%)	0,004
Апоплексия яичника	10 (20%)	7 (15,9%)	8 (7,3%)	0,053
Поликистоз яичников	7 (14%)	6 (13,6%)	31 (28,2%)	0,046
Кисты яичников	10 (20%)	11 (25%)	25 (22,7%)	0,844
Доброкачественные образования яичников	2 (4%)	5 (11,4%)	6 (5,5%)	0,292
Генитальный эндометриоз	12 (24%)	5 (11,4%)	57 (51,8%)	<0,001
Миома матки	5 (10%)	5 (11,4%)	26 (23,6%)	0,052
Аномалия развития матки	1 (2%)	1 (2,3%)	4 (3,6%)	0,815

Примечание.
[1]p-значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

(ОР=5,63 [95% ДИ: 3,5; 9,04]; p<0,001 и 2,41 [95% ДИ: 1,6; 3,63]; p<0,001 соответственно) и у пациенток с ССЛ по сравнению с контрольной группой (ОР=2,34 [95% ДИ: 1,29; 4,24]; p=0,009). Свободная жидкость в малом тазу и трубно-перитонеальное бесплодие чаще диагностировались в группах пациенток с ССЛ (ОР=3,3 [95% ДИ: 1,93; 5,65]; p<0,001 и 2,59 [95% ДИ: 1,99; 3,38]; p<0,001 соответственно) и ЖГТБ (ОР=3,12 [95% ДИ: 1,79; 5,45]; p<0,001 и 2,76 [95% ДИ: 2,13; 3,56]; p<0,001 соответственно) по сравнению с контрольной группой.

Амилоидоз яичников и брюшины был обнаружен у 3/50 (6,0%) женщин (рис. 1а). В стенках сосудов маточных труб, сальника и брюшины наблюдались выраженные утолщения, связанные со скоплением аморфных амилоидных масс (рис. 1б, г). У 5/50 (10,0%) пациенток обнаружены следующие изменения на серозном покрове матки, труб, яичнике и

Рис. 1. (а, б) Семейная средиземноморская лихорадка, мутация гена *M694V/M694V* в гомозиготном состоянии, Serum amyloid A 1 (SAA 1), β/β изоформа. Манифестация – с 1 года. Вторичный амилоидоз брюшины и сальника. Лапароскопия: брюшина и маточные трубы с утолщенными инъецированными сосудами. Перитубарные и периовариальные спайки. Экссудат в малом тазу. Хромосальпингоскопия – маточные трубы частично блокированы перитубарными спайками. Сальпингоовариолизис. (в, г) Патогистологическая картина сосудов брюшины и сальника. Исходное увеличение ×200. Окраска конго-красным (справа) – аморфные отложения амилоидного белка окрашены в метахроматичный кирпично-красный цвет, тот же препарат при исследовании под поляризованным светом (слева) – описывается феномен двойного лучепреломления амилоида

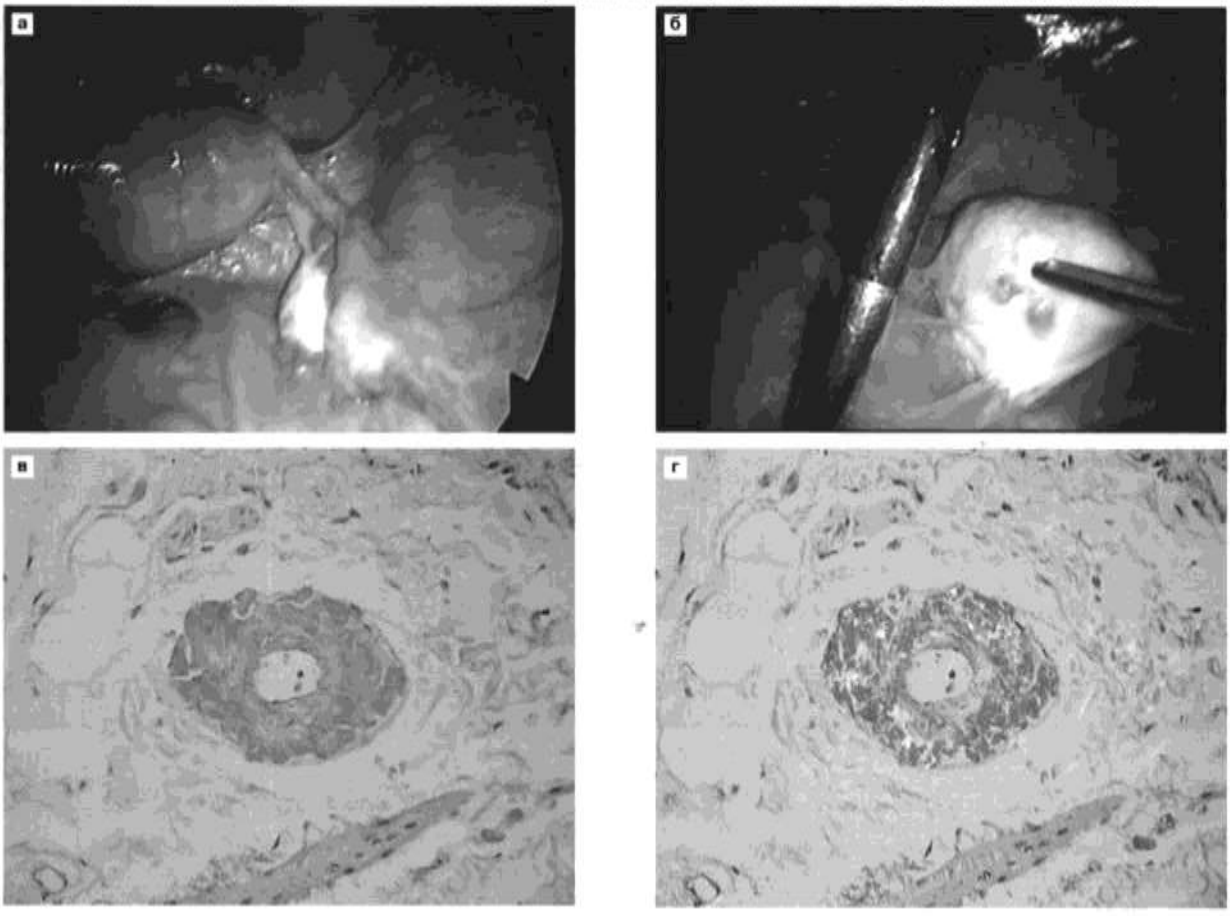


Таблица 3. Сравнительная характеристика выявленных лапароскопических изменений в трех группах

Результаты лапароскопии	ССЛ	ЖГТБ	Контроль	p^1
	n=50	n=44	n=110	
Окклюзия маточных труб	17 (34%)	36 (81,8%)	16 (14,5%)	<0,001
Спайки таза/перитубарные/периовариальные	36 (72%)	37 (84,1%)	28 (25,5%)	<0,001
Хронический сальпингоофорит	18 (36%)	28 (63,6%)	37 (33,6%)	0,002
Свободная жидкость в малом тазу	24 (48%)	20 (45,5%)	16 (14,5%)	<0,001
Трубно-перитонеальное бесплодие	46 (92%)	43 (97,7%)	39 (35,5%)	<0,001

Примечание.
[1] p-значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

между петлями кишечника: кистоподобные прозрачные высыпания, содержащие серозную жидкость, размерами от 0,5 см до 0,9 см в диаметре (рис. 2). Мы сопоставили лапароскопическую картину с патоморфологической, полученной при биопсии стенки матки, маточной трубы, яичника и серозного покрова кишечника. Высыпания на матке микроскопически соответствовали гранулемам с гиперплазией мезотелия и очаговыми инвагинациями мезотелия в серозный слой с формированием инклюзионных кист.

В таблице 4 представлен спектр лапароскопических оперативных вмешательств в группах пациенток. Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах статистически значимо чаще проводились пациентам с ЖГТБ по сравнению с контрольной группой и группой пациенток с ССЛ (p=0,004 и 0,027 соответственно). Одно- или двусторонняя тубэктомия статистически значимо чаще проводилась пациенткам с ЖГТБ по сравнению с контролем и с пациентками с ССЛ (p<0,001 и 0,044 соответственно); при этом частота проведения тубэктомии среди последних была также статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (p=0,034). Лапароскопия при трубной беременности (тубэктомия, выдавливание плодного яйца, сальпинготомия) несколько чаще проводилась у пациенток с ССЛ по сравнению с контрольной группой (p=0,065). Пациенткам с ССЛ и ЖГТБ по сравнению с контрольной группой статистически значимо чаще проводились коагуляция или каутеризация поликистозных яичников (p=0,009 и <0,001 соответственно) (рис. 3) и резекция яичников

Рис. 2. Семейная средиземноморская лихорадка, мутация гена *V726A/F 479L* в компаунд-гетерозиготном состоянии, SAA I β/β. Лапароскопия: на серозном покрове матки высыпания по типу инклюзионных кист, размерами 0,2×0,2 см в диаметре. Маточные трубы утолщены, в спайках, с инъецированными сосудами

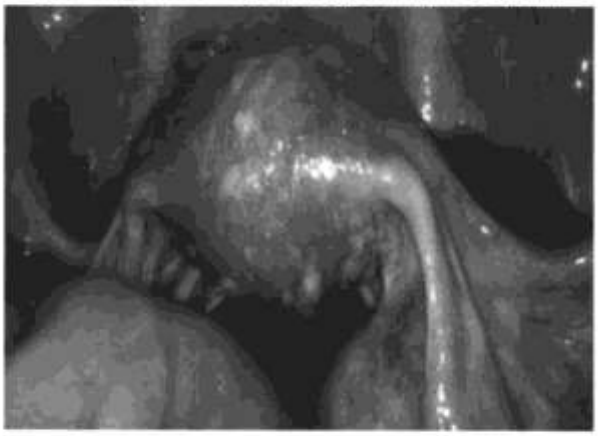


Рис. 3. Семейная средиземноморская лихорадка, мутация гена *M694V/M694V* в гомозиготном состоянии, Serum amyloid A 1 (SAA 1), α /β изоформа. Манифестация – с 3 лет. Лапароскопия: правая маточная труба увеличена, утолщена, в спайках, с инъецированными сосудами. Яичник увеличен, капсула плотная, белесоватой окраски. Хромосальпингоскопия – маточные трубы проходимы. Сальпинголизис, каутеризация поликистозных яичников

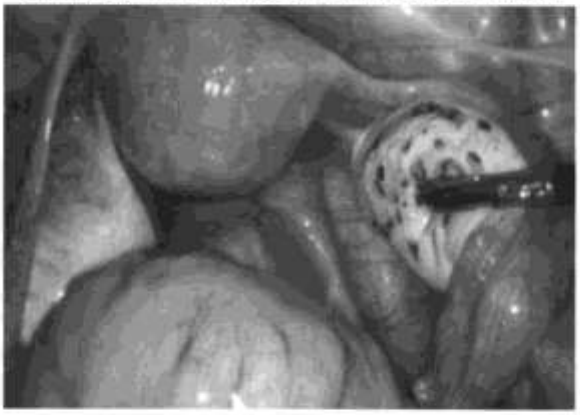


Таблица 4. Спектр лапароскопических операций в группах пациентов

Операция	ССЛ	МГТБ	Контроль	p'
	n=50	n=44	n=110	
Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах: сальпингоовариолизис, сальпингостомия, сальпингонеостомия, фимбриопластика	18 (36%)	28 (63,6%)	37 (33,6%)	0,002
Одно-/двусторонняя тубэктомия	17 (34%)	25 (56,8%)	18 (16,4%)	<0,001
Лапароскопия при трубной беременности (тубэктомия, выдавливание плодного яйца, сальпинготомия)	17 (34%)	10 (22,7%)	18 (16,4%)	0,044
Лапароскопия при апоплексии яичника (коагуляция/резекция/цистэктомия)	10 (20%)	6 (13,6%)	8 (7,3%)	0,062
Одно-/двусторонняя аднексэктомия	3 (6%)	5 (11,4%)	10 (9,1%)	0,651
Цистэктомия (кистэктомия)	9 (18%)	5 (11,4%)	25 (22,7%)	0,262
Овариэктомия	2 (4%)	6 (13,6%)	6 (5,5%)	0,126
Коагуляция или каутеризация поликистозных яичников	7 (14%)	3 (6,8%)	40 (36,4%)	<0,001
Коагуляция очагов эндометриоза	13 (26%)	8 (18,2%)	75 (68,2%)	<0,001
Резекция яичников	27 (54%)	25 (56,8%)	12 (10,9%)	<0,001
Лапароскопическая миомэктомия	4 (8%)	2 (4,5%)	22 (20%)	0,017

Примечание.
[1]p-значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

(p<0,001) и реже – коагуляция очагов эндометриоза (p<0,001).

Обсуждение

Лапароскопия играет важную роль в диагностике причин бесплодного брака [13–17, 22–24]. С позиции доказательной медицины лапароскопия является золотым стандартом диагностики трубно-перитонеального бесплодия (чувствительность – 95,7%, специфичность – 100%) (IA) и диагностики бесплодия, ассоциированного с эндометриозом (IA) [13]. Общим недостатком большинства исследований следует считать явное или скрытое представление о лапароскопии как золотом стандарте обследования бесплодия, которым она не является [13]. В гинекологической практике ССЛ распознать трудно, если врач не знает о существовании данного заболевания. Пациенты часто подвергаются исчерпывающим обследованиям, но диагноз не проясняется на протяжении многих лет [1, 3–6]. При повторных лапароскопиях диагностируются трубно-перитонеальное бесплодие и спаечный процесс в малом тазу. Отсутствие основного диагноза и лечения, как правило, приводит к рецидивированию заболевания и неэффективности реконструктивно-пластических операций. Недостаточное использование патоморфологического и микробиологического метода исследования маточных труб и брюшины у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и ЖГТБ приводит к запоздалой диагностике, генерализации туберкулезного процесса [23, 25, 26]. Амилоидоз был серьезным осложнением ССЛ до начала эры лечения колхицином [10, 11]. Заболевание может сопровождаться развитием массивного асцита без кишечной непроходимости [10]. Чтобы выявить амилоидоз, необходимо провести целенаправленное патоморфологическое обследование. Другие осложнения включают перитонеальные спайки из-за рецидивирующего перитонита, приводящие к тонкокишечной непроходимости, бесплодию, перитонеальному фиброзу, инкапсулирующему перитониту. Как уже упоминалось авторами Ehrenfeld E.N. et al., причинами бесплодия у пациенток с ССЛ были овуляторная дисфункция (46%), перитонеальная адгезия (31%) и необъяснимое (23%) бесплодие [7]. Zayed A. et al. сообщили, что 24,3% бесплодных женщин с ССЛ имели ановуляторные циклы. У большинства (56,67%) пациенток было скопление чрезмерного количества прозрачной перитонеальной жидкости в малом тазу из-за локального воспаления [8]. Тем не менее Nabil H. et al. утверждали, что причины бесплодия у пациентов с ССЛ не отличаются от ожидаемых в общей популяции [9]. По всей вероятности, это наблюдение верно для пациенток с ССЛ, которых лечат колхицином, способным предотвращать осложнения, приводящие к бесплодию.

Для диагностики ЖГТБ лапароскопия и хромосальпингоскопия являются наиболее надежным инструментом [22–26]. Несмотря на очевидное сходство пациенток с ССЛ и ЖГТБ по частоте вовлеченности в процесс брюшины, имеются существенные различия в отношении степени повреждения маточных труб – от поверхностного воспаления серозных оболочек при ССЛ до воспаления всех слоев труб с окклюзией их при ЖГТБ. Инкапсулированные межспаечные кисты – сероцеле наиболее часто встречаются у пациентов с ЖГТБ и ССЛ как признак поражения брюшины. Инкапсулирующий перитонит описан в литературе под названиями: хронический фиброзный инкапсулятный перитонит, склерозирующий перитонит, склерозирующий инкапсулирующий перитонит [27]. Таким образом, наши результаты сопоставимы с большинством вышеупомянутых исследований. Тем не менее оставшиеся различия могут быть объяснены неодинаковыми размерами исследуемых групп, дизайном исследования и режимом лечения.

Заключение

ССЛ и ЖГТБ ассоциируются с повышением риска выявления спаечного процесса в малом тазу, окклюзии маточных труб, жидкости, высыпаний на брюшине и трубно-перитонеального бесплодия. При ССЛ и ЖГТБ наблюдается повышенная частота повторных операций на органах малого таза, коагуляции/каутеризации поликистозных яичников, резекции яичников.

Литература/References

1. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann. Rheum. Dis. 2003; 62(10): 916-9. https://dx.doi.org/10.1136/ard.62.10.916.
2. *Özen S., Batu E.D., Demir S.* Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Front. Immunol. 2017; 8: 253. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.0025.
3. *Sönmez H.E., Batu E.D., Özen S.* Familial Mediterranean fever: current perspectives. J. Inflamm. Res. 2016; 9: 13-20. https://dx.doi.org/10.2147/JIR.S91352.
4. *Atas N., Armagan B., Bodakci E., Kasifoglu T., Satis H., Sari A.* et al. Familial Mediterranean fever associated infertility and underlying factors with fertility [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (Suppl. 10).
5. *Ben-Chetrit E.* Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever. UpToDate. May 22, 2018. Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/print
6. *Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T.* Familial Mediterranean fever: an updated review. Eur. J. Rheumatol. 2014; 1(1): 21-33. https://dx.doi.org/10.5152/eurjrheum.2014.006.
7. *Ehrenfeld E.N., Polishuk W.Z.* Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterrranean fever, periodic disease). Isr. J. Med. Sci. 1970; 6(1):9-13.
8. *Zayed A., Nabil H., State O., Badawy A.* Subfertility in women with familial Mediterranean fever. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(10): 1240-4. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01857.x.
9. *Nabil H., Zayed A., State O., Badawy A.* Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 32(8): 756-9. https://dx.doi.org/10.3109/01443615.2012.698667.
10. *Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H.* Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. Am. J. Med. 1967; 43(2): 227-53. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2.
11. *Huzmeli C., Candan F., Bagci G., Alaygut D., Bagci B., Yildiz E.* et al. Evaluation of 61 secondary amyloidosis patients: a single-center experience from turkey. J. Clin. Anal. Med. 2016; 7(5): 695-700. https://dx.doi.org/10.4328/JCAM.448.

12. *Sotskiy P.O., Sotskaya O.L., Hayrapetyan H.S., Sarkisyan T.F., Yeghiazaryan A.R., Atoyan S.A., Ben-Chetrit E.* Infertility causes and pregnancy outcome in patients with Familial Mediterranean fever and controls. J. Rheumatol. 2021; 48(4): 608-14. https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200574.
13. *Радзинский В.Е.*, ред. Бесплодный брак: версии и контраверсии. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 432с. [Radzinsky V.E., ed. Infertile marriage: versions and counter-versions. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 432p. (in Russian)].
14. *Сухих Г.Т., Назаренко Т.А.*, ред. Бесплодный брак. Современный подход к диагностике и лечению. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 774с. [Sukhikh G.T., Nazarenko T.A., eds. Infertile marriage. A modern approach to diagnosis and treatment: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 774p. (in Russian)].
15. *Савельева Г.М., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1088с. [Savelyeva G.M., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., eds. Gynecology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1088c. (in Russian)].
16. *Краснопольская К.В., Назаренко Т.А.* Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 376с. [Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A. Clinical aspects of treatment of infertility in marriage. Diagnosis and therapeutic programs using methods of restoration of natural fertility and assisted reproductive technologies: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 376p. (in Russian)].
17. *Фальконе Т., Херд В.В.* Репродуктивная медицина и хирургия. Пер. с англ., под ред. Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 948с. (in Russian)].
18. *Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Zaks N., Kees S., Lidar T.* et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997; 40(10): 1879-85. https://dx.doi.org/10.1002/art.1780401023.
19. *Серов В.Н., Звенигородский И.Н.* Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ; Лаборатория знаний; 2003. [Serov V.N., Zvenigorodsky I.N. Diagnosis of gynecological diseases with a course of pathological anatomy. Moscow: BINOM; Knowledge Laboratory; 2003. (in Russian)].
20. *Хмельницкий О.К.* Патология маточных труб. В кн.: Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС; 1994: 286-333. [Khmel'nitskii O.K. Pathology of the fallopian tubes. In: Pathomorphological diagnosis of gynecological diseases. Saint Petersburg: SOTIS; 1994: 286-333. (in Russian)].
21. *Бродский Г.В., Адамян Л.В., Сухих Г.Т.* Маточные трубы при генитальной патологии и интратубарная терапия женского бесплодия. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 74-8. [Brodsky G.V., Adamyan L.V., Sukhikh G.T. The fallopian tubes in genital pathology and intratubal therapy for female infertility. Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 74-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.74-78.
22. *Малушко А.В., Кольцова Т.В., Ниаури Д.А.* Туберкулез половых органов и спаечная болезнь: факторы риска репродуктивных потерь и женского бесплодия. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2013; 3: 3-9. [Malushko A.V., Kol'tsova T.V., Niauri D.A. Tuberculosis of genital organs and adhesions: risk factors for reproductive losses and female infertility. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases. 2013; (3): 3-9. (in Russian)].
23. *Sharma J.B.* Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. J. Obstet. Gynaecol. India. 2015; 65(6): 362-71. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-015-0780-z.
24. *Sharma J.B., Sneha J., Singh U.B., Kumar S., Roy K.K., Singh N.* et al. Comparative study of laparoscopic abdominopelvic and fallopiantube findings before and after antitubercular therapy in female genital tuberculosis with infertility. J. Minim. Invasive Genicol. 2016; 23(2): 215-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.09.023.
25. *Grace G.A., Devaleenal D.B., Natrajan M.* Genital tuberculosis in females. Indian J. Med. Res. 2017; 145(4): 425-36. https://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
26. *Djuwantono T., Permadi W., Septiani L., Faried A., Halim D., Parwati I.* Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review. BMC Res. Notes. 2017; 10(1): 683. https://dx.doi.org/10.1186/s13104-017-3057-z.
27. *Dabak R., Uygur-Bayramiçli O., Aydin D.-K., Dolapçioglu C., Gemici C., Erginel T.* et al. Encapsulating peritonitis and familial Mediterranean fever. World J. Gastroenterol. 2005; 11(18): 2844-6. https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i18.2844.

Поступила 20.02.2023
Принята в печать 11.08.2023
Received 20.02.2023
Accepted 11.08.2023

Сведения об авторах:
Соцкий Павел Олегович, к.м.н., акушер-гинеколог, Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, +374 41 188888, pavel.sotskiy@gmail.com, ул. Абовян 34/3, 0001, Ереван, Армения.
Соцкая Ольга Леонтьевна, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии, акушер-гинеколог, фтизиогинеколог, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения; Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, ул. Абовян 34/3, 0001, Ереван, Армения, +374 94 008177, olga.sotskajay@gmail.com
Сафарян Марина Дмитриевна, заслуженный врач Армении, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения, +374 10 582532, marina.safaryan@gmail.com
Мхитарян Армен Геворкович, к.м.н., доцент, врач-патолог Армяно-Германского научно-практического Центра патологии «Гистоджен», ул. Адонца 6/1, 0001, Ереван, Армения; заведующий лабораторией «Фонд Армяно-Американский Центр Здоровья», главный патологоанатом г. Еревана; старший преподаватель кафедры патологии, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения. +374 94 911503, armpath@gmail.com
Айрапетян Асмик Суреновна, д.б.н., профессор кафедры медицинской генетики, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, ул. Корюна 2, 0025, Ереван, Армения; заведующая лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья, ул. Абовян 34/3, 0001, Ереван, Армения, 374 91 432107, hasmik.hayrapetyan@cmg.am
Автор, ответственный за переписку: Павел Олегович Соцкий, pavel.sotskiy@gmail.com

Authors' information:
Pavel O. Sotskiy, PhD, obstetrician-gynecologist, Center for Genetics and Primary Health Care, str. Abovyan 34/3, 0001, Yerevan, Armenia, +374 41 188888, pavel.sotskiy@gmail.com
Olga L. Sotskaya, PhD, Associate Professor at the Department of Phthisiology, obstetrician-gynecologist, phthisiogynecologist, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, str. Koryun 2, 0025, Yerevan, Armenia; Center for Genetics and Primary Health Care, str. Abovyan 34/3, 0001, Yerevan, Armenia, +374 94 008177, olga.sotskaya@gmail.com
Marina D. Safaryan, Honored Doctor of Armenia, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Phthisiology, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, str. Koryun 2, 0025, Yerevan, Armenia, +374 10 582532, marina.safaryan@gmail.com
Armen G. Mkhitaryan, PhD, Associate Professor, Pathologist at the Armenian-German Scientific and Practical Center for Pathology "Histogen", str. Adonts 6/1, 0001, Yerevan, Armenia; Head of the Laboratory, Armenian-American Health Center Foundation, Chief Pathologist of Yerevan; Senior Lecturer, Department of Pathology, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, str. Koryun 2, 0025, Yerevan, Armenia, +374 94 911503, armpath@gmail.com
Hasmik S. Hayrapetyan, Dr. Bio. Sci., Professor at the Department of Medical Genetics, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, srt. Koryun 2, 0025, Yerevan, Armenia; Head of the Laboratory of Genetics of Autoinflammatory Diseases, Center for Medical Genetics and Primary Health Care, str. Abovyan 34/3, 0001, Yerevan, Armenia, +374 91 432107, hasmik.hayrapetyan@cmg.am
Corresponding author: Pavel O. Sotskiy, pavel.sotskiy@gmail.com

XI МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

MOLDx
Molecular Diagnostix

14-16 НОЯБРЯ 2023
Москва, ГК «Космос»

«Молекулярная диагностика» – ключевое событие в области молекулярной диагностики и смежных направлений науки и медицины в России.

Конференция «МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2023» – это:

- Все регионы России
- Иностранные спикеры
- 35 научных секций
- Более 10 сателлитных симпозиумов
- Более 2000 делегатов
- Более 40 компаний-экспонентов

Традиционно в конференции участвуют руководители и заместители руководителей организаций, заведующие лабораториями, врачи-лаборанты, сотрудники ведущих научно-исследовательских институтов и другие специалисты медицинской и научной сферы.

В последние годы конференция вызывает большой интерес среди представителей средств массовой информации.

Email: info@mdconf.ru
www.mdxconf.ru

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2023

В.С. ЛАПИНА, Б.А. МАРТАЗАНОВА, Э.Р. ДУРИНЯН, Т.С. АМЯН,
А.И. КОРОЛЬКОВА, А.А. ГАВИСОВА

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ДОНОРОВ ООЦИТОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ 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 гормональный профиль фолликулогенеза при стимуляции яичников у доноров ооцитов в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 30 доноров ооцитов, прошедших овариальную стимуляцию дважды: в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. Всего было проанализировано 60 циклов стимуляции доноров. Оценивали уровни гормонов (ЛГ, эстрадиола, прогестерона) в день начала стимуляции, на 6-й день стимуляции, в день введения триггера овуляции и в день трансвагинальной пункции яичников (ТВП). Также оценивали число полученных ооцитов и МII ооцитов.*

Результаты: *Статистически значимые различия в значениях уровней ЛГ, эстрадиола и прогестерона были выявлены в день начала стимуляции суперовуляции. Значимых различий в значениях уровня эстрадиола на 6-й день стимуляции, в день введения триггера, день ТВП между группами отмечено не было ($p>0,05$). Уровень прогестерона был значительно выше при овариальной стимуляции в лютеиновую фазу в день начала стимуляции функции яичников ($p<0,001$) и на 6-й день стимуляции ($p<0,001$); однако ко дню введения триггера овуляции концентрации прогестерона в исследуемых группах выравниваются; в день ТВП концентрации прогестерона также сопоставимы, независимо от фазы стимуляции. Статистически значимых различий в числе полученных ооцитов и зрелых ооцитов при стимуляции доноров в различные фазы цикла не отмечено ($p>0,1$).*

Заключение: *Овариальная стимуляция в лютеиновую фазу менструального цикла у доноров ооцитов имеет значимые отличия от овариальной стимуляции в фолликулярную фазу менструального цикла по гормональному профилю. Однако выявленные особенности не оказывают негативного влияния на ответ яичников и получение «качественных» ооцитов.*

Ключевые слова: *доноры ооцитов, бесплодие, овариальная стимуляция, лютеиновая фаза.*

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 ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава Роёсии.
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. Гормональный профиль доноров ооцитов при стимуляции яичников в разные фазы менструального цикла. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 96-102
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.152

©A group of authors, 2023

V.S. LAPINA, B.A. MARTAZANOVA, E.R. DURINYAN, T.S. AMYAN,
A.I. KOROLKOVA, A.A. GAVISOVA

HORMONAL PROFILE OF OOCYTE DONORS DURING OVARIAN STIMULATION 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 hormonal profile of folliculogenesis in oocyte donors during ovarian stimulation in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle.*

Materials and methods: *This study included 30 oocyte donors who underwent ovarian stimulation in both the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. Sixty donor stimulation cycles were analyzed. Hormone levels (LH, estradiol, progesterone) were measured on the day of stimulation, day 6 of stimulation, day of ovulation*

trigger administration, and day of transvaginal ovarian puncture (TOP). The number of retrieved oocytes and the MII of oocytes were also evaluated.

Results: *Statistically significant differences were observed between the groups in the levels of LH, estradiol, and progesterone on the day of the superovulation stimulation. There were no significant differences in estradiol levels on day 6 of stimulation, on the day of ovulation trigger administration, or on the day of TOP ($p>0.05$). Progesterone levels were significantly higher during the luteal phase ovarian stimulation on the day of ovarian stimulation ($p<0.001$) and on day 6 of stimulation ($p<0.001$). However, on the day of ovulation trigger administration, the progesterone levels in the study groups were similar, and on the day of TOP, progesterone levels were also comparable, regardless of the stimulation phase. There were no statistically significant differences in the number of retrieved oocytes and mature oocytes during the stimulation of donors in the different phases of the cycle ($p>0.1$).*

Conclusion: *Ovarian stimulation in the luteal phase of the menstrual cycle in oocyte donors is significantly different from ovarian stimulation in the follicular phase of the menstrual cycle in terms of the hormonal profile. However, the characteristics identified do not adversely affect the ovarian response and the production of quality oocytes.*

Keywords: *oocyte donor, infertility, ovarian stimulation, luteal phase.*

Authors' contributions: Lapina V.S., Martazanova B.A., Durinyan E.R., Amyan T.S., Korolkova A.I., Gavisova A.A. – the conception and design of the study, review of relevant literature, data collection, statistical analysis, manuscript drafting, 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.
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. Hormonal profile of oocyte donors during ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 96-102 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.152

Традиционно овариальная стимуляция в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) всегда начиналась с первых дней менструального цикла женщины. В соответствии с преобладающей на протяжении нескольких десятилетий концепцией фолликулогенеза рекрут единственной волны антральных фолликулов имеет место лишь в конце лютеиновой фазы предшествующего менструального цикла. Вслед за регрессией желтого тела, снижением продукции эстрадиола и ингибина происходит рост уровня циркулирующего фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который, в свою очередь, ответственен за стимуляцию (или предотвращение атрезии) когорты 2–5 мм антральных фолликулов в яичниках [1, 2].

Несмотря на существующие работы, указывающие на отсутствие видимых изменений в количестве антральных фолликулов на протяжении менструального цикла, доминировала точка зрения, что фолликулы, рекрутированные в другие фазы менструального цикла, подвергаясь влиянию желтого тела, находились преимущественно в состоянии атрезии, содержали меньшее количество гранулезных клеток и секретировали меньше эстрадиола, в сравнении с фолликулами в начале фолликулярной фазы.

Некоторые работы подтверждают, что антральные фолликулы 2–5 мм в течение менструального цикла появляются постоянно, в то время как другие свидетельствуют о циклических волнах или когортах развития фолликулов в течение цикла. В большом исследовании на протяжении менструального цикла у здоровых женщин зафиксировано появление двух или трех волн от 4 до 14 фолликулов ⩾4–5 мм [2, 3]. В настоящее время считается, что 68% женщин имеют 2 волны рекрута фолликулов в течение интраовуляторного интервала, а 32% – 3 волны [2].

Таким образом, имеются данные о возможности успешной овариальной стимуляции в программе ЭКО с инициацией в конце фолликулярной/начале или середине лютеиновой фазы менструального цикла [4].

Тем не менее не всеми исследователями получены сопоставимые результаты при проведении стимуляции в разные фазы менструального цикла; были случаи отмены протокола ввиду отсутствия ответа яичников [5, 6]. До настоящего времени не в полной мере определены протоколы стимуляции, выбор гонадотропинов, методов предотвращения спонтанного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и лютеинизации фолликулов при инициации стимуляции яичников в поздней фолликулярной, ранней/средней лютеиновой фазах. При этом не совсем понятна роль преовуляторного фолликула, процессов атрезии фолликулов и желтого тела в формировании фолликулярного пула и качества ооцитов. Также неизвестна роль гормональных маркеров овариального резерва в выборе тактики стимуляции, гонадотропинов и т.д. при овариальной стимуляции с началом протокола в разные фазы менструального цикла.

Цель исследования: сравнить гормональный профиль доноров ооцитов при овариальной стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.

Материалы и методы

Было проведено проспективное рандомизированное исследование на базе 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. В исследование были включены 30 доноров ооцитов, каждому из них овариальная стимуляция была произведена дважды (на первом этапе в фолликулярную фазу, затем повторно через 3 месяца в лютеиновую фазу), что предполагало стратификацию их на 2 группы в зависимости от фазы проведения овариальной стимуляции:

- I группа (n=30) представлена донорами ооцитов, которым овариальная стимуляция осуществлялась в фолликулярную фазу менструального цикла;
- II группа (n=30) – те же доноры ооцитов, но проведение овариальной стимуляции осуществлялось в лютеиновую фазу менструального цикла.

Таким образом, было проанализировано 60 циклов овариальной стимуляции доноров.

Критерии включения: возраст от 18 до 35 лет; базальная концентрация 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.

Пациенткам I группы программу проводили в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). Со 2–3-го дня менструального цикла проводилась овариальная стимуляция препаратами рекомбинантного ФСГ и/или человеческого менопаузального гонадотропина, дозы которых определялись индивидуально. После достижения фолликулами диаметра ⩾14 мм по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза с целью предупреждения преждевременного пика ЛГ осуществлялось ежедневное введение антГнРГ до завершения овариальной стимуляции. Для определения дня введения триггера овуляции донорам было произведено УЗИ органов малого таза с целью визуализации диаметра антральных фолликулов; при достижении не менее тремя из них ⩾18 мм в качестве триггера были использованы агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Трансвагинальная пункция яичников (ТВП) производилась через 36 ч после введения триггера овуляции. Был произведен забор периферической крови в день начала овариальной стимуляции, в день введения антГнРГ и в день введения триггера овуляции с целью определения концентраций прогестерона, эстрадиола и ЛГ.

Спустя 3 месяца после проведения овариальной стимуляции в фолликулярную фазу менструального цикла доноры ооцитов вступали в программу повторно. Критериями для начала овариальной стимуляции в лютеиновую фазу было наличие в каждом яичнике ⩾5 антральных фолликулов диаметром 3–8 мм. При достижении лидирующими фолликулами диаметра ⩾14 мм и до дня ТВП был назначен норэтистерон (норколут) 10 мг с целью предотвращения менструальноподобной реакции. При визуализации по данным УЗИ органов малого таза в яичниках ⩾3 фолликулов диаметром ⩾18 мм также вводились аГнРГ в качестве триггера овуляции. ТВП производилась через 36 ч после введения триггера овуляции.

Аналогично проводилось исследование гормонального профиля в крови в 1-й день введения препаратов для овариальной стимуляции, день назначения норэтистерона, в день введения триггера овуляции, а также ТВП яичников. Методом твердофазного иммунохемилюминесцентного анализа в сыворотке крови были измерены концентрации ЛГ, эстрадиола и прогестерона на анализаторе IMMULITE 2000 с использованием тест-систем Progesterone, LH, Estradiol (Siemens, США).

Исследование одобрено этической комиссией биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета статистического анализа для Microsoft Office Excel 2007 и SPSS V22.0. Статистическая обработка производилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее арифметическое значение (M), стандартное среднеквадратичное отклонение (SD), данные представлены 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). Для оценки различий в группах при нормальном виде распределения данных применялись методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), при распределении, отличном от нормального, применялись методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни). Различия считали значимыми при p<0,05.

Объем выборки

Объем выборки не рассчитывался ввиду отсутствия аналоговых исследований на донорах ооцитов на момент начала набора материала.

Первичные точки исследования: число зрелых ооцитов, полученных у донора ооцитов. Вторичные точки исследования: концентрации ЛГ, эстрадиола и прогестерона.

Результаты

Клинико-анамнестические данные доноров

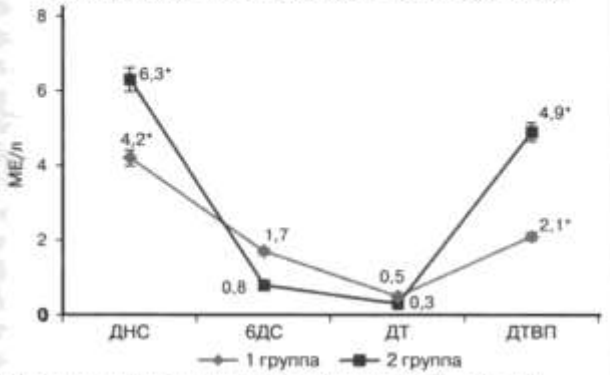
Возраст доноров ооцитов составил 27,7 (4,2) года, средний индекс массы тела – 21,1 (3,1) кг/м^2.

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 регулярный менструальный цикл. Средний возраст менархе составил 12,5 (0,5) года.

При сравнении параметров проведения овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла не было обнаружено статистически значимой разницы: в стартовой дозе гонадотропинов, которая составила в I группе 271,2 (37,2) МЕ, во II группе – 283,7 (32,2) МЕ (p>0,05); суммарной дозе гонадотропинов: в I группе – 2556,0 (399,8) МЕ, во II группе – 2898,8 (511,5) МЕ (p>0,05). При анализе длительности стимуляции в I группе – 10,1 (0,8) дня, во II группе – 10,8 (1,4) дня также не было выявлено статистически значимой разницы (p>0,05); базальная концентрация ФСГ в I группе составила 4,6 (3,2) МЕ/мл, во II группе – 3,8 (2,9) МЕ/мл (p>0,05).

Рис. 1. Динамика концентрации ЛГ в сыворотке крови

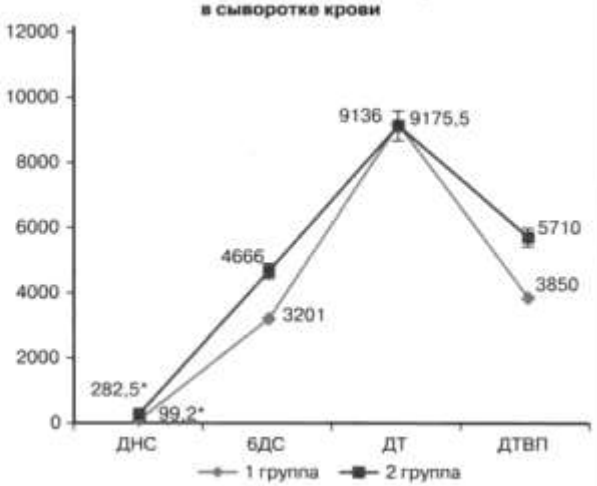


ДНС – день начала овариальной стимуляции, 6ДС – 6-й день овариальной стимуляции, ДТ – день введения триггера, ДТВП – день трансвагинальной пункции яичников.

В таблице 2 представлены концентрации ЛГ, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови у женщин, проходивших овариальную стимуляцию в различные фазы менструального цикла.

В 1-й день овариальной стимуляции были выявлены статистически значимые отличия для концентраций ЛГ (рис. 1), эстрадиола (рис. 2) и прогестерона (рис. 3), что обусловлено началом стимуляции в лютеиновую фазу цикла при ультразвуковой диагностике произошедшей овуляции (p<0,05). При

Рис. 2. Динамика концентрации эстрадиола в сыворотке крови



ДНС – день начала овариальной стимуляции, 6ДС – 6-й день овариальной стимуляции, ДТ – день введения триггера, ДТВП – день трансвагинальной пункции яичников.

Таблица 1. Характеристика менструального цикла доноров

Параметры	Доноры (n=30)
Возраст менархе, лет	12,5 (0,5)
Длительность менструального цикла, количество дней	5,3 (0,8)
Продолжительность менструального цикла, количество дней	30,3 (1,9)

Примечание: данные представлены в формате M (SD).

Таблица 2. Концентрации гормонов в сыворотке крови доноров ооцитов исследуемых групп

Гормоны	Группы	День начала стимуляции	6-й день стимуляции	День введения триггера	День ТВП
ЛГ, МЕ/л	I	4,2 (2,6; 5,7)	1,7 (1,2; 2,3)	0,5 (0,2; 1)	2,1 (1; 2,9)
	II	6,3 (5,1; 13,6)	0,8 (0,3; 1,8)	0,3 (0,2; 0,5)	4,9 (2,5; 6,1)
	p	0,01*	0,06	0,48	0,03*
Эстрадиол, пмоль/л	I	99,2 (78,4; 147,5)	3201 (2137; 4310)	9175,5 (6332; 12478)	3850 (3036; 4680,5)
	II	282,5 (211,9; 445,2)	4666 (2026; 5668)	9136 (7309; 14567)	5710 (3302; 6200,5)
	p	<0,001*	0,31	0,48	0,26
Прогестерон, нмоль/л	I	1,7 (1,4; 2,1)	1,7 (1,3; 2,5)	3,5 (2; 5,4)	31,4 (17,7; 47,9)
	II	12,7 (3,9; 23,9)	7,8 (5; 13)	4,5 (3,7; 6,8)	28,6 (12,1; 49,9)
	p	<0,001*	<0,001*	0,05	0,83

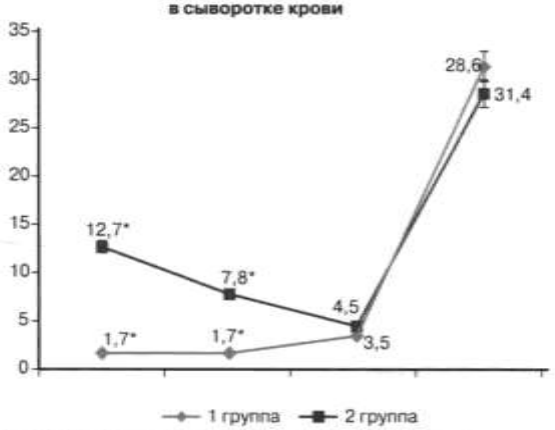
Примечание: данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, (Q1; Q3) – межквартильный размах.
p – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп, критерий Манна–Уитни.
* – значение статистически значимо при сравнении I и II групп.

Таблица 3. Характеристики параметров оогенеза в исследуемых группах

Параметры	I группа Фолликулярная фаза (n=30)	II группа Лютеиновая фаза (n=30)	Уровень значимости различий между группами, p_{I-II}
Общее количество ооцитов	15,9 (6,4)	18,5 (7,6)	0,17
Количество ооцитов MII	13,0 (5,6)	14,2 (6,8)	0,51
Среднее число донированных ооцитов на реципиента	6,17 (2,3)	5,7 (2,01)	0,57

Примечание: данные представлены в формате M (SD); p – уровень значимости различий показателей у женщин обследованных групп (t-критерий Стьюдента).

Рис. 3. Динамика концентрации прогестерона в сыворотке крови



ДНС – день начала овариальной стимуляции, 6ДС – 6-й день овариальной стимуляции, ДТ – день введения триггера, ДТВП – день трансвагинальной пункции яичников.

анализе тех же значений в последующих точках (на 6-й день стимуляции, день введения триггера, день ТВП яичников) выявлено постепенное, однако статистически незначимое (p>0,05), увеличение сывороточного эстрадиола между группами, сопровождающее рост фолликулов (рис. 2). Концентрации прогестерона (рис. 3) были статистически значимо выше в день начала стимуляции (p<0,001) и на 6-й день (p<0,001) во II группе (лютеиновая фаза), что можно объяснить продолжающейся гормональной активностью желтых тел. Однако концентрации прогестерона в исследуемых группах выравниваются в день введения триггера овуляции, вероятно, в связи с угасанием активности желтых тел. В день ТВП уровни прогестерона также сопоставимы, независимо от фазы менструального цикла, в которую была проведена овариальная стимуляция.

При сравнении параметров оогенеза в обеих группах не было выявлено статистически значимых различий в числе полученных, зрелых и донированных ооцитов (табл. 3).

Обсуждение

Для изучения влияния овариальной стимуляции в разные фазы менструального цикла на параметры оогенеза нами была выбрана программа донор-реципиент, так как именно доноры являются идеальной моделью для изучения влияния периода начала стимуляции суперовуляции на качество ооцитов и эмбрионов, поскольку они представлены группой здоровых, потенциально или доказано фертильных женщин, которые добровольно проходят программу стимуляции яичников.

В нашем исследовании при изучении динамики изменений концентраций половых гормонов в период проведения программы у доноров ооцитов в разные фазы менструального цикла была выявлена статистически значимая разница в концентрации ЛГ в первый день введения препаратов для овариальной стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла, что является отражением произошедшего овуляторного пика ЛГ и старта программы сразу после визуализации наличия желтого тела по данным УЗИ органов малого таза. В I группе уровень ЛГ в день начала стимуляции составил 4,2 (2,6; 5,7) МЕ/л, во II группе – 6,3 (5,1; 13,6) МЕ/л (p<0,05). При дальнейшем анализе динамики концентрации уровня ЛГ статистически значимых различий выявлено не было. Важной особенностью протокола овариальной стимуляции, проводимого в лютеиновую фазу менструального цикла, стало отсутствие паразитарного пика ЛГ при сопоставимом уровне эстрадиола на 6-й день введения гонадотропных препаратов (в I группе уровень эстрадиола на 6-й день стимуляции составил 3201 (2137; 4310 пмоль/л, во II группе – 4666 (2026; 5668) пмоль/л (p>0,05). Лютеиновая фаза цикла отличается высокой концентрацией прогестерона на день начала овариальной стимуляции: в I группе его уровень составил 1,7 (1,4; 2,1) нмоль/л, во II группе – 12,7 (3,9; 23,9) нмоль/л (p<0,001). На 6-й день овариальной стимуляции в I группе уровень прогестерона составил 1,7 (1,3; 2,5) нмоль/л, во II группе – 7,8 (5; 13) нмоль/л (p<0,001). Однако ко дню введения триггера овуляции концентрация прогестерона снижается, достигая значений, сопоставимых с таковыми в I группе (I группа – 3,5 (2; 5,4) нмоль/л, II группа – 4,5 (3,7; 6,8) нмоль/л (p>0,05)). С целью предупреждения менструальноподобной реакции в лютеиновую фазу цикла женщины получали по 10 мг/сут норэтистерона, концентрация которого в сыворотке не определялась применяемыми нами тест-системами. Похожие данные были также представлены у Wei L.-H. et al. [7], где исследуемой группой были пациенты со сниженным овариальным резервом, прошедшие двойную овариальную стимуляцию в рамках одного менструального цикла.

В нашем исследовании не было выявлено негативного влияния высоких концентраций прогестерона на качество полученных ооцитов, что подтверждается числом полученных и зрелых ооцитов при стимуля-

ции как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазы (число зрелых ооцитов (MII) в I группе составило 13,0 (5,6), во II группе – 14,2 (6,8)). Эти данные, вероятно, можно объяснить отсутствием прогестероновых рецепторов в ооцит-кумулюсных комплексах [8].

Исходя из вышеизложенных данных, нами сделан вывод о том, что овариальная стимуляция в лютеиновую фазу менструального цикла позволяет обеспечить гормональный профиль и параметры фолликулогенеза, сопоставимые с таковыми при стимуляции в фолликулярную фазу цикла.

Высокие концентрации прогестерона и ЛГ в сыворотке крови, наблюдающиеся при овариальной стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла, не оказывают у доноров негативного влияния на параметры оогенеза, что подтверждается в нашем исследовании отсутствием статистически значимой разницы между числом полученных и зрелых ооцитов в двух группах.

Возможность начала овариальной стимуляции в любую из фаз менструального цикла согласуется с мультиволновой теорией фолликулогенеза [9]. Предыдущие исследования не выявили различий в количестве и компетенции ооцитов, полученных при проведении программы ЭКО в лютеиновую фазу, по сравнению с обычной стимуляцией [10–14]; более того, часть авторов продемонстрировали увеличение числа полученных ооцитов при стимуляции в лютеиновую фазу [13, 14].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что овариальная стимуляция в лютеиновую фазу цикла у доноров ооцитов имеет значимые отличия по гормональному профилю от овариальной стимуляции в фолликулярную фазу менструального цикла, выявленные особенности не оказывают негативного влияния на овариальный ответ, параметры фолликуло- и оогенеза и в результате – на получение «качественных» донорских ооцитов.

Литература/References

1. *Gougeon A.* Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum. Reprod. 1986; 1(2): 81-7. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136365.
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. *Mishieva N., Martazanova B., Bogatyreva Kh., 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.
5. *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.
6. *Wang N., Wang Y., Chen Q., Dong J., Tian H., Fu Y.* et al. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: a large retrospective cohort study. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2016; 84(5): 720-8. https://dx.doi.org/10.1111/cen.12983.
7. *Wei L.-H., Ma W.-H., Tang N., Wei J.-H.* Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: a retrospective study. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2016; 55(1): 50-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.07.001.
8. *Iliodromiti S., Kelsey T.W., Wu O., Anderson R.A., Nelson S.M.* The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(4): 560-70. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu003.
9. *de Mello Bianchi P.H., Serafini P., Monteiro da Rocha A., Hassun P.A., Alves da Motta E.L., Baruselli P.S., Baracat E.C.* Review: follicular waves in the human ovary: a new physiological paradigm for novel ovarian stimulation protocols. Reprod. Sci. 2010; 17(12): 1067-76. https://dx.doi.org/10.1177/1933719110366483.
10. *Kuang Y., Hong Q., Chen Q., Lyu Q., Ai A., Fu Y., Shoham Z.* Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. Fertil. Steril. 2014; 101(1): 105-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.007.
11. *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.
12. *Martínez F., Clua E., Devesa M., Rodríguez I., Arroyo G., González C.* et al. Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes. Fertil. Steril. 2014; 102(5): 1307-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.741.
13. *Kalra S.K., Ratcliffe S., Gracia C.R., Martino L., Coutifaris C., Barnhart K.T.* Randomi zed 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.
14. *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.

Поступила 15.06.2023
Принята в печать 07.08.2023
Received 15.06.2023
Accepted 07.08.2023

Сведения об авторах:
Лапина Вера Сергеевна, акушер-гинеколог I-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., 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 National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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 National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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., Clinical Care Supervisor at the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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 at the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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 at the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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 National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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

Н.В. БАШМАКОВА[2], О.Ю. СЕВОСТЬЯНОВА[1], Т.В. ЧУМАРНАЯ[1], Т.А. ОБОСКАЛОВА[1]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

[1]ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[2]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[3]ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», Екатеринбург, Россия

Цель: *Изучить эпидемиологическую ситуацию заболеваемости и распространенности доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) среди женщин Уральского федерального округа (УФО) в 2012–2021 гг.*

Материалы и методы: *Проведено эпидемиологическое описательное исследование заболеваемости и распространенности ДДМЖ в УФО в 2012–2021 гг. Анализировали показатели взрослого женского населения, в том числе женщин старше трудоспособного возраста.*

Результаты: *В 2012–2019 гг. отмечено увеличение показателей заболеваемости и распространенности ДДМЖ у взрослого женского населения УФО. Средний темп прироста (СТП) заболеваемости составил 3,37%, распространенности – 5,29%. В этот же период времени динамика заболеваемости ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста характеризовалась умеренной тенденцией роста, распространенности – выраженной. СТП был равен 1,91 и 6,03% соответственно. В 2020–2021 гг. зарегистрированы интенсивное уменьшение показателей и отрицательная направленность СТП. Во время первых двух лет пандемии новой коронавирусной инфекции СТП заболеваемости ДДМЖ взрослого женского населения в УФО составил -17,80%, распространенности – -7,79 % вследствие ограничительных мероприятий, приостановления плановой медицинской помощи и профилактических мероприятий (диспансеризация, профилактические осмотры), прежде всего на амбулаторном этапе.*

Заключение. *Информация о динамике заболеваемости и распространенности ДДМЖ среди взрослого женского населения УФО в 2012–2021 гг. рекомендуется для исследования факторов, определивших рост показателей в допандемийный период, планирования и совершенствования медицинской помощи в будущем для повышения качества жизни пациентов с учетом региональных особенностей, включая малонаселенные и сельские территории.*

Ключевые слова: *доброкачественная дисплазия молочной железы, заболеваемость, распространенность, Уральский федеральный округ.*

Вклад авторов: Башмакова Н.В. – редактирование; Севостьянова О.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Чумарная Т.В. – статистическая обработка данных, подготовка иллюстрационного материала (графики); Обоскалова Т.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Дополнительное финансирование не проводилось.
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., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Обоскалова Т.А. Распространенность доброкачественной дисплазии молочной железы в Уральском федеральном округе. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 103-110
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.131

©A group of authors, 2023

N.V. BASHMAKOVA[2], O.YU. SEVOSTYANOVA[1], T.V. CHUMARNAYA[3], T.A. OBOSKALOVA[1]

THE PREVALENCE OF BENIGN BREAST DISEASE IN THE URAL FEDERAL DISTRICT

[1]Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
[2]Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
[3]Institute of Immunology end Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Science, Yekaterinburg, Russia

Objective: *To investigate the epidemiological situation regarding the incidence and prevalence of benign breast disease (BBD) among women in the Ural Federal District (UFD) between 2012 and 2021.*

Materials and methods: *This descriptive epidemiological study analyzed the incidence and prevalence of BBD in the UFD from 2012 to 2021. The study included adult women, including those older than working age.*

Results: *From 2012 to 2019, an increase in the incidence and prevalence of BBD was observed among adult women in the UFD. The average growth rates (AGR) of incidence and prevalence were 3.37% and 5.29%, respectively. During the same period, the incidence of BBD in women beyond working age showed a moderate upward trend and higher prevalence. The AGR was 1.91% and 6.03%, respectively. However, 2020–2021 witnessed a significant decrease in these indicators, with a negative AGR. This decline can be attributed to restrictive measures, suspended medical care, decreased preventive examinations, outpatient medical supervision, and outpatient care owing to the COVID-19 pandemic.*

Conclusion: *This study of the dynamics of BBD incidence and prevalence among adult women in the UFD from 2012 to 2021 provides valuable information for understanding the factors contributing to the pre-pandemic growth of these indicators. This knowledge can aid in the future planning and improvement of medical care, particularly with the aim of enhancing the quality of life of patients. It is important to consider regional characteristics, including sparsely populated and rural areas, when implementing such plans.*

Keywords: *benign breast disease, incidence, prevalence, Ural Federal District.*

Authors' contributions: Bashmakova N.V. – manuscript editing; Sevostyanova O.Yu. – conception and design of the study, acquisition and analysis of data, drafting of the manuscript; Chumarnaya T.V. – statistical analysis, preparation of illustrative material (graphics); Oboskalova T.A. – 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: Bashmakova N.V., Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Oboskalova T.A. The prevalence of benign breast disease in the Ural Federal District. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 103-110 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.131

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) объединяет группу заболеваний, которые характеризуются широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов [1]. ДДМЖ в Российской Федерации (РФ) рассматривается как самостоятельное заболевание и в сочетании с другими болезнями репродуктивной системы, преимущественно с доброкачественными пролиферативными заболеваниями и нейроэндокринными синдромами. Доля пациенток, имеющих симптоматику ДДМЖ, среди гинекологических больных составляет от 40 до 87% и увеличивается с возрастом [2, 3].

Патологии молочной железы уделяется пристальное внимание в связи с распространенностью рака молочной железы (РМЖ) и схожестью клинических проявлений на определенном этапе, который лидирует среди злокачественных новообразований (ЗНО) в мире и РФ [4, 5]. В то же время комплексный подход в здравоохранении в течение последнего десятилетия способствовал увеличению выявления первой и второй стадии РМЖ в РФ, уменьшению доли пациенток с запущенными формами данного ЗНО [6, 7].

С 2012 г. акушерско-гинекологической службе были поручены организация и оказание медицинской помощи при доброкачественных заболеваниях молочной железы. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» предусматривал развертывание специализированных кабинетов по раннему выявлению заболеваний молочных желез в женских консультациях, квалификационные требования к врачу акушеру-гинекологу данного приема, алгоритм постановки диагноза, лечения и наблюдения женщин [8, 9]. Для учета ДДМЖ использовали Международную классификацию болезней 10-го пересмотра, код N60, и форму №12 Федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (ФСН №12) [10], которая является документом официальной отраслевой статистики и предназначена для учета числа заболевших пациентов по обращаемости, а также случаев заболеваний, выявленных при профилактических осмотрах и диспансеризации взрослого населения. ФСН №12 заполняется медицинской организацией, имеющей прикрепленное население, и в последующим оформляется органом управления здравоохранения субъекта РФ, используется для формирования показателей на уровне федерального округа и страны по итогам календарного года. Форма является основанием для расчета показателей заболеваемости населения.

Онкологическая настороженность и повышение качества жизни пациентов являются основными подходами при организации и оказании медицинской помощи женщинам с доброкачественными заболеваниями молочной железы [7, 11]. Исходя из этого, полагаем, что эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности ДДМЖ в Уральском федеральном округе (УФО) покажет не только уровень женского здоровья в популяции, но и будет полезен при планировании и оценке эффективности медицинской помощи у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить эпидемиологическую ситуацию заболеваемости и распространенности ДДМЖ в УФО в 2012–2021 гг.

Материалы и методы

Проведено эпидемиологическое описательное исследование распространенности и заболеваемости ДДМЖ в УФО с 2012 по 2021 гг. Исследовали

заболеваемость ДДМЖ с диагнозом, установленным впервые в жизни, и распространенность среди женского взрослого населения, в том числе женщин старше трудоспособного возраста. Использовали показатели РФ, УФО и шести регионов округа: Курганской, Свердловской, Тюменской, Челябинской областей, Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО), Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), опубликованные в статистических материалах Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЦНИИОИЗ) на сайтах министерства за 2011–2017 гг. (https://minzdrav.gov.ru/) и института за 2018–2021 гг. (https://mednet.ru/) [12–34]. Показатели выражены в просантимиллях ($^0/_{0000}$). В статье при описании заболеваемости использовали терминологию, которая применяется в клинической эпидемиологии и является синонимами понятий, указанных в источниках Федеральной службы государственной статистики, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ ЦНИИОИЗ [35, 36]. Понятию «заболеваемость ДДМЖ с диагнозом, впервые установленным в жизни», соответствует термин «заболеваемость» («incidence»), общей заболеваемости – «распространенность» («prevalence») [37]. С учетом действия второй редакции Порядка по профилю «акушерство и гинекология» показатели ДДМЖ в 2012 г. рассматривали как исходные. В 2020–2021 гг. наблюдалось массовое распространение новой коронавирусной инфекции (НКВИ) на территории РФ, что сопровождалось ограничением плановой медицинской помощи, включая профилактические осмотры и диспансеризацию взрослого населения, и концентрацией усилий на преодолении высококонтагиозного вирусного заболевания. Поэтому при анализе выделяли допандемийный период (2012–2019 гг.) и этап распространения НКВИ (2020–2021 гг.).

Статистический анализ

Обработку показателей проводили с помощью Microsoft Office Excel 2016 и SPSS 27.0 (IBM, США). Данные о заболеваемости и распространенности представлены интенсивными относительными показателями в просантимиллях ($^0/_{0000}$). Анализ проведен с применением описательной статистики. Для описания динамики заболеваемости и распространенности анализировали динамические ряды и учитывали абсолютный прирост (убыль), темп роста (снижения), темп прироста (снижения) при базисном и цепном основании, средний темп прироста (снижения) (СТП). Темп роста, темп прироста и СТП выражали в %. Многолетнюю тенденцию распределения показателей определяли с помощью среднего темпа прироста. Если СТП имел значение до ±1%, то считали, что тенденция динамики показателя отсутствует, от ±1 до ±5% – умеренная, более 5% – выраженная. Знак указывает направленность тенденции [38].

Результаты и обсуждение

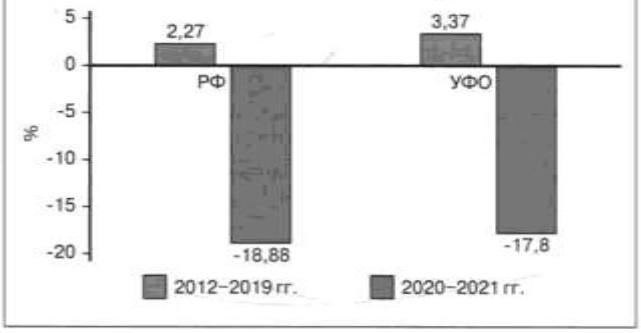
В УФО входят 6 субъектов РФ: Курганская, Тюменская, Свердловская и Челябинская области, ХМАО и ЯНАО с женским населением 6579,056 тыс. человек в 2021 г. [39]. В 2012 г. в УФО диагноз ДДМЖ впервые был установлен у 27 081 женщины. Показатель заболеваемости составил $508{,}20^0/_{0000}$ и последовательно увеличивался в 2013–2019 гг. по сравнению с 2012 г. (табл. 1).

В 2019 г. отмечено наибольшее число впервые установленных диагнозов ДДМЖ – 33 572 случая, что выразилось в максимальной величине показателя – 641,0 на 100 тыс. взрослого женского населения. Превышение показателя 2012 г. составило 26%. В допандемийный период СТП заболеваемости ДДМЖ в округе был 3,37% и соответствовал умеренной тенденции роста (рис. 1). При сравнении заболеваемости ДДМЖ в УФО со среднероссийским показателем следует отметить, что в 2012–2017 гг. их значения были сопоставимы. В 2018–2019 гг. окружной показатель превышал среднероссийский: в 2018 г. – на 14,92%, в 2019 г. – на 13,80%, что определялось ростом заболеваемости в трех регионах: ЯНАО, Курганской и Свердловской областях. В 2012–2019 гг. СТП составил в ЯНАО – 10,31%, в Курганской области – 7,62%, в Свердловской – 5,23%. В 2020–2021 гг. наблюдалось интенсивное уменьшение заболеваемости ДДМЖ женского взрослого населения в УФО (рис. 1).

В первый год пандемии (2020 г.) отмечено наиболее выраженное снижение темпа прироста заболеваемости ДДМЖ в УФО (-34%) и в РФ (-29%). В 2020–2021 гг. СТП в УФО имел отрицательное значение, соответствовал российской ситуации и выраженной тенденции динамики показателя (рис. 1).

Показатель распространенности отражает не только эффект накопления патологии в популяции и зависит от продолжительности заболевания, его этиологии и других объективных факторов, но и учитывает субъективные моменты, к которым относят доступность и качество оказания медицинской помощи. В 2012 г. распространенность ДДМЖ женщин в УФО составляла $1369{,}9^0/_{0000}$ (табл. 2). В течение всего допандемийного периода показатель распространенности ежегодно увеличивался по сравнению с исходным 2012 г.; в 2019 г. достиг максимального

Рис. 1. СТП заболеваемости ДДМЖ взрослого женского населения в УФО, %



значения, превысив уровень 2012 г. на 40,7%. Рост среднероссийского показателя распространенности был менее интенсивным и составил 34,4%, что также подтверждается меньшим значением СТП распространенности ДДМЖ взрослого женского населения в РФ (рис. 2).

Наибольший СТП распространенности ДДМЖ наблюдался в 4 регионах УФО: в ЯНАО – 8,68%, Свердловской области – 7,75%, Курганской области – 5,59%, ХМАО – 4,43% на фоне отсутствия динамики в Тюменской и Челябинской областях: 0,93 и 0,65% соответственно. Следует отметить, что величина распространенности ДДМЖ взрослого женского населения, так же, как и заболеваемости в 2012–2017 гг., была сопоставима со среднероссийским показателем. Уровень распространенности ДДМЖ в 2012–2019 гг. определялся величиной показателя заболеваемости в этот же период. В 2020–2021 гг. в УФО и РФ также наблюдалось интенсивное уменьшение распространенности ДДМЖ по сравнению с 2019 г. В 2020 г. темп прироста распространенности составил -20,0% и -17,0% соответственно. СТП распространенности ДДМЖ взрослого женского населения УФО в течение первых двух лет пандемии также имел отрицательные значения и соответствовал выраженной динамике (рис. 2).

Рис. 2. СТП распространенности ДДМЖ взрослого женского населения в УФО, %

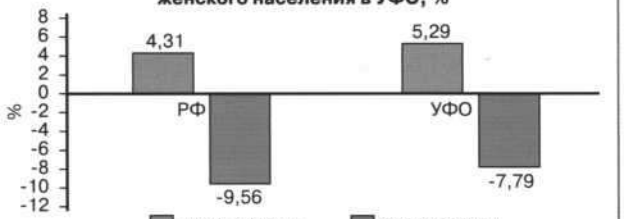


Таблица 1. Заболеваемость ДДМЖ в УФО в 2012–2021 гг.

Период наблюдения, годы	Заболеваемость ДДМЖ, ‰			
	Женское взрослое население		Женщины старше трудоспособного возраста	
	РФ	УФО	РФ	УФО
2012	481,1	508,2	321,2	322,6
2013	526,4	531,6	366,6	325,5
2014	541,8	561,0	370,6	332,5
2015	569,6	560,6	427,0	343,5
2016	564,0	591,8	403,3	340,1
2017	539,6	545,9	390,3	292,5
2018	536,1	616,0	402,6	355,7
2019	563,1	641,0	419,2	368,2
2020	399,9	424,9	289,3	245,1
2021	370,5	433,1	256,9	229,8

Таблица 2. Распространенность ДДМЖ в УФО в 2012–2021 гг.

Период наблюдения, годы	Распространенность ДДМЖ, ‰			
	Женское взрослое население		Женщины старше трудоспособного возраста	
	РФ	УФО	РФ	УФО
2012	1408,5	1369,9	1144,9	941,2
2013	1515,1	1466,8	1265,2	1048,5
2014	1624,9	1559,9	1337,9	1145,5
2015	1694,4	1645,7	1462,6	1175,4
2016	1711,9	1771,5	1464,0	1206,1
2017	1762,4	1807,3	1522,4	1341,3
2018	1827,1	1923,3	1585,1	1392,0
2019	1892,9	1964,8	1637,2	1418,2
2020	1572,1	1577,2	1319,9	1147,3
2021	1548,2	1670,7	1273,3	1158,5

Возраст является одним из ведущих факторов риска ДДМЖ и РМЖ, поэтому вопросам заболеваемости женщин старше трудоспособного возраста уделяется особое внимание [5]. В 2012 г. диагноз ДДМЖ был впервые установлен 5888 женщинам данной возрастной группы в УФО. Заболеваемость в округе составила 322,6 на 100 тыс. соответствующего населения. Доля женщин старше трудоспособного возраста среди всех впервые заболевших ДДМЖ была 21,74%. Окружной показатель не отличался от среднероссийского (табл. 1). В 2019 г. в УФО заболеваемость ДДМЖ в группе старше трудоспособного возраста составила 368,2 на 100 тыс. женщин соответствующего возраста и была на 14% меньше, чем в РФ (табл. 1), что подчеркивает СТП заболеваемости – 1,91%. Среднероссийский показатель превышал его в 2 раза и равнялся 3,88%. В 2020–2021 гг. наблюдалось интенсивное уменьшение заболеваемости ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста в УФО. СТП имел отрицательные значения и был практически одинаковым для округа и РФ: -21,0 и -21,72% соответственно.

Распространенность ДДМЖ среди женщин старше трудоспособного возраста в УФО в 2012 г. составила 941,20 на 100 тыс. женщин соответствующего возраста. В 2013–2019 гг. показатель также характеризовался ростом. Распространенность ДДМЖ среди женщин старшей возрастной группы имела максимальное значение в 2019 г. (табл. 2). СТП для данной группы женщин в допандемийный период составлял 6,03% и соответствовал выраженной динамике показателя. Тем не менее в 2012–2019 гг. распространенность ДДМЖ в старшей возрастной группе в УФО ежегодно была меньше на 13–24%, чем в РФ. При этом СТП в РФ был равен 5,24%. В 2020–2021 гг. СТП распространенности в УФО и РФ имел отрицательные значения и характеризовал выраженную динамику показателя: -9,62 и -11,81% соответственно.

Ретроспективный анализ позволил получить представления о многолетней динамике распространенности и заболеваемости ДДМЖ в популяции женщин УФО. В доступной литературе мы не нашли информации по данному вопросу для РФ и ее субъектов, что ограничивает обсуждение результатов. Большинство публикаций посвящено когортным исследованиям встречаемости ДДМЖ у женщин с заболеваниями репродуктивной системы и экстрагенитальными эндокринопатиями [1, 2, 40].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о нестабильной эпидемиологической ситуации по распространенности и заболеваемости ДДМЖ в округе, что наиболее ярко проявилось в 2018–2021 гг. Показатели, изучаемые в статье, обладают несколькими функциями, но, прежде всего, они характеризуют состояние репродуктивного здоровья женщин. Поэтому полученная информация может быть полезной для исследования факторов, определивших динамику показателей в регионах округа, а также для прогноза распространенности заболевания и планирования медицинской помощи женщинам в будущем. В этой связи оправданной является концентрация усилий и медико-организационных технологий по персонифицированной профилактике, своевременной диагностике ДДМЖ в ходе системных профилактических мероприятий (диспансеризация, профилактические осмотры). К эффективным резервам следует отнести качество диспансерного наблюдения пациентов и преемственность этапов медицинской помощи, междисциплинарное взаимодействие служб (врачей-специалистов). Реализация перечисленных этапов продолжится в УФО, включая малонаселенные и сельские регионы округа. Другим итогом проведенного анализа явилось синхронное падение показателей распространенности и заболеваемости ДДМЖ в период пандемии НКВИ (2020–2021 гг.), что наглядно отражает вклад доступности медицинской помощи, прежде всего на амбулаторном этапе (по обращаемости, диспансерное наблюдение, профилактические осмотры, диспансеризация взрослого населения), в диагностику ДДМЖ.

Заключение

Информация о динамике заболеваемости и распространенности ДДМЖ среди взрослого женского населения УФО в 2012–2021 гг. рекомендуется для исследования факторов, определивших рост показателей в допандемийный период, планирования и совершенствования медицинской помощи в будущем с целью повышения качества жизни пациентов и с учетом региональных особенностей, включая малонаселенные и сельские территории.

Литература/References

1. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. М.; 2020. 77с. [Benign breast dysplasia: clinical recommendations. Moscow; 2020. 77p. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru
2. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., eds. Gynecology. National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1008p. (in Russian)].
3. *Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S.* Benign breast disease in women. Dtsch. Arztebl. Int. 2019; 116(33-34): 565-74. https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2019.0565.
4. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень от 26 марта 2021г. [World Health Organization. Newsletter of March 26, 2021. (in Russian)]. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
5. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.*, ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России; 2022. 252с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research of the Ministry of Health of Russia; 2022. 252p. (in Russian)].
6. *Адамян Л.В., Олина А.А., Григорян И.Э., Асатурова А.В.* Онкопрофилактика в гинекологии с учетом анализа международного опыта. Проблемы и пути решения. Проблемы репродукции. 2021; 27(6): 70-80. [Adamyan L.V., Olina A.A., Grigoryan I.E., Asaturova A.V. Oncoprophylaxis in gynecology taking into account the analysis of international experience. Problems and solutions. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(6): 70-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20212706170.

7. *Оразов М.Р., Долгов Е.Д., Москвичева В.С.* 10 лет в наших руках! Передача молочных желез в ведение акушеров и гинекологов: уроки и перспективы. Информационный бюллетень. Радзинский В.Е., ред. М.: StatusPraesens; 2023. 20с. [Orazov M.R., Dolgov E.D., Moskvicheva V.S. 10 years in our hands! Transfer of mammary glands to obstetricians and gynecologists: lessons and prospects. Newsletter. Radzinsky V.E., ed. Moscow: StatusPraesens; 2023. 20p. (in Russian)].
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)». М.; 2012. 344с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Order N 572n dated November 1, 2012 «On approval of the Procedure for providing medical care in the profile «obstetrics and gynecology» (with the exception of assisted reproductive technologies)». Moscow; 2012. 344p. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru
9. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. М.; 2018. 37с. [Benign breast dysplasia: clinical recommendations. Moscow; 2018. 37p. (in Russian)]. Available at: http://uklcrb.ru/doc/010419_1521.pdf
10. Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 29 декабря 2011 г. № 520 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения». М.; 2011. 22с. [Federal State Statistics Service. Order N 520 dated December 29, 2011 «On the approval of statistical tools for the organization of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of federal statistical monitoring of the activities of healthcare institutions». Moscow; 2011. 22p. (in Russian)]. Available at: https://base.garant.ru/70113850
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 26 октября 2017г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». М.; 2017. 25с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Order N 869n dated October 26, 2017 «On approval of the procedure for medical examination of certain groups of the adult population». Moscow; 2017. 25p. (in Russian)]. Available at: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043
12. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н.* и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2013. 164с. [Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2012. Statistical materials. Moscow: RIH; 2013. 164p. (in Russian)].
13. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н.* и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2013. 164с. [Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2012. Statistical materials. Moscow: RIH; 2013. 164p. (in Russian)].
14. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н.* и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2015. 165с. [Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2014. Statistical materials. Moscow: RIH; 2015. 165p. (in Russian)].
15. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н.* и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2015. 164с. [Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2014. Statistical materials. Moscow: RIH; 2015. 164p. (in Russian)].
16. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Беляева И.М.* и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2017. 161с. [Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2016. Statistical materials. Moscow: RIH; 2017. 161p. (in Russian)].
17. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Беляева И.М.* и др. Общая заболеваемость взрослого населения в России в 2016 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2017. 160с. [Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2016. Statistical materials. Moscow: RIH; 2017.160p. (in Russian)].
18. *Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А.* Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2018. 160с. [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. Moscow: RIH; 2018. 160p. (in Russian)].
19. *Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А.* Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2019. 160с. [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Total incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. Moscow: RIH; 2018. 160p. (in Russian)].
20. *Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А.* Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2020. 160с. [Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. Incidence of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Moscow: RIH; 2020. 160p. (in Russian)].
21. *Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А.* Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2020. 160с. [Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. Total incidence general morbidity of the adult population of Russia in 2019. Statistical materials. Moscow: RIH; 2020. 160p. (in Russian)].
22. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В.* и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. 163с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Moscow: RIH; 2022. 163p. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/978-5-94116-073-0-2022.
23. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А, Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В.* и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. 163с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Moscow: RIH; 2022. 163p. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/978-5-94116-074-7-2022.
24. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н.* и др. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2012 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2013. 183с. [Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al. Incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2012. Statistical materials. Moscow: RIH; 2013. 183p. (in Russian)].

25. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н.* и др. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2012 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2013. 193с. [Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al. Total incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2012. Statistical materials. Moscow: RIH; 2013. 193p. (in Russian)].

26. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубев Н.А., Кадулина Н.А., Белиев И.М.* и др. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2014 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2015. 183с. [Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V., Golubev N.A., Kadulina N.A., Belyaev I.M. et al. Incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2014. Statistical materials. Moscow: RIH; 2015. 183p. (in Russian)].

27. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубев Н.А., Кадулина Н.А., Белиев И.М.* и др. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2014 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2015. 193с. [Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V., Golubev N.A., Kadulina N.A., Belyaev I.M. et. al. Total incidence of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2014. Statistical materials. Moscow: RIH; 2015. 193p. (in Russian)].

28. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Белиева И.М.* и др. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2016 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2017. 183с. [Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M. et al. Incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2016. Statistical materials. Moscow: RIH; 2017. 183p. (in Russian)].

29. *Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А.* и др. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2018. 193с. [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. et al. Total incidence of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2017. Statistical materials. Moscow: RIH; 2018. 193p. (in Russian)].

30. *Александрова Г.А., Голубев Н.А., Поликарпов А.В., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2019. 183с. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Polikarpov A.V., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Incidence of the population older than working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2018 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Moscow: RIH; 2019. 183p. (in Russian)].

31. *Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В.* и др. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2019 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2020. 196с. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. et al. Total incidence of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2019: statistical materials. Moscow: RIH; 2020. 196 p. (in Russian)].

32. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И.* и др. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2021. 184с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I. et al. Incidence of the population over the working age in Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Moscow: RIH; 2021. 184p. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/978-5-94116-046-4.

33. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В.* и др. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. 184с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V. et al. Incidence of the population over the working age in Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Moscow: RIH; 2022. 184p. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/978-5-94116-088-4-2022.

34. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В.* и др. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2021 году. Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. 196с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V. et al. Total incidence of the population over the working age in Russia in 2021. Statistical materials. Moscow: RIH; 2022. 196p. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21045/978-5-94116-089-1-2022.

35. Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 22 ноября 2010г. № 409 «Об утверждении практического пособия по статистике здравоохранения». М.; 2010. 102с. [Federal State Statistics Service. Order N 409 dated November 22, 2010 «On the approval of the Practical Manual on Health Statistics». Moscow; 2010. 102p. (in Russian)].

36. *Леонов С.А., Сон И.М., Савина А.А.* Руководство по анализу основных статистических показателей состояния здоровья населения и деятельности медицинских организаций. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2015. 53с. [Leonov S.A., Son I.M., Savina A.A. Guidelines for the analysis of the main statistical indicators of the health status of the population and the activities of medical organizations. Moscow: RIH; 2015. 53p. (in Russian)].

37. *Кучеренко В.З.*, ред. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 256с. [Kucherenko V.Z., ed. Application of statistical analysis methods for the study of public health and healthcare: A textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 256p. (in Russian)].

38. *Слободенюк А.В., Косова А.А., Ан Р.Н.* Эпидемиологический анализ. Учебное пособие. Екатеринбург; 2015. 36с. [Slobodenyuk A.V., Kosova A.A., An R.N. Epidemiological analysis. Textbook. Yekaterinburg; 2015. 36p. (in Russian)].

39. Федеральная служба государственной статистики. Демография. [Federal State Statistics Service. Demography. (in Russian)]. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

40. *Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р.* Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития. Уральский медицинский журнал. 2022; 21(5): 128-37. [Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Tursumetov D.S., Mukhametdinov M.R. Benign breast tumors and risk factors for their development. Ural Medical Journal. 2022; 21(5): 128-37. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137.

Поступила 22.05.2023
Принята в печать 02.08.2023
Received 22.05.2023
Accepted 02.08.2023

Сведения об авторах:
Башмакова Надежда Васильевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(343)371-86-43, BashmakovaNV@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0002-9938-7684, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Севостьянова Ольга Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(922)211-79-16, olsyava@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0828-0479, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Чумарная Татьяна Владиславовна, к.б.н., с.н.с., Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, chumarnaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7965-2364, 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 56.
Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, oboskalova.tat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0711-7869, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Автор, ответственный за переписку: Ольга Юрьевна Севостьянова, olsyava@gmail.com

Authors' information:
Nadezhda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Ural Research Institute of Maternal and Child Care, Ministry of Health of Russia, +7(343)371-86-43, BashmakovaNV@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0002-9938-7684, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 1.
Olga Yu. Sevostyanova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(922)211-79-16, olsyava@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0828-0479, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 3.
Tatiana V. Chumarnaya, PhD, Senior Researcher, Institute of Immunology end Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Science, chumarnaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7965-2364, 620049, Russia, Yekaterinburg, Pervomayskaya str., 56.
Tatiana A. Oboskalova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, oboskalova.tat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0711-7869, 620028, Russia, Yekaterinburg, Repin str., 3.
Corresponding author: Olga Yu. Sevostyanova, olsyava@gmail.com

МАКЭГ 2023

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

Междисциплинарные аспекты клинической и эстетической гинекологии

Конгресс «выходного дня»

ONLINE OFFLINE

Более 20 часов вещания о вопросах диагностики и лечения заболеваний шейки матки, эстетической гинекологии, вульвологии, патоморфологии, сексологии, эндокринологии и других смежных областей медицины

Очное присутствие российских и зарубежных лидеров мнений

Более 7 практических авторских мастер-классов от ведущих российских и зарубежных специалистов индустрии в области онкогинекологии, эстетической гинекологии, anti-age терапии

Живые дискуссии

Выставка медицинского оборудования

RADISSON BLU OLYMPIYSKIY MOSCOW

30.09 – 01.10

+ 7 995 222 07 79

info@gin-kongress.ru

www.medalliance-expert.ru

www.medalliance-group.ru

gin-kongress.ru

Спонсоры:

KAPS, МедАльянсГрупп. Доверие. Надежность. Инновации., ZEISS

При поддержке:

ЖЕН PRO СВЕТ

РЕКЛАМА

МЕДИЦИНА И ПРАВО

©Коллектив авторов, 2023

Е.А. МАТЕЙКОВИЧ[1,2], М.С. МАТЕЙКОВИЧ[3,4], И.Ф. ШОЛОМОВ[1], Т.П. ШЕВЛЮКОВА[1], А.В. АБРАМОВА[1]

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ: «ВРАЧЕБНЫЕ» ДЕЛА, ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ АКУШЕРСКИХ ИСХОДОВ, ОТВЕТСТВЕННОСТЬ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СУДЕБНОЙ ПРАКТИКИ

[1]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация
[2]ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Российская Федерация
[3]Второй кассационный суд общей юрисдикции, Москва, Российская Федерация
[4]ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», Тюмень, Российская Федерация

Цель исследования – ознакомить практикующих врачей акушеров-гинекологов с критериями уголовной, гражданской, административной ответственности за неблагоприятные исходы оказания медицинской помощи и связанные с ними репродуктивные потери; показать, как можно избежать повторения чужих ошибок; провести «разбор» наиболее ярких клинических случаев материнской и перинатальной смертности глазами юриста и врача одновременно; продемонстрировать положительный и негативный зарубежный опыт, заглянуть в будущее и поискать оптимальный путь развития законодательства (в широком смысле, включая клинические рекомендации) и судебной практики. При написании данной работы авторы использовали открытые источники опубликования обезличенных судебных решений: базы данных Государственной автоматизированной системы «Правосудие» (https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html), портал «Судебные и нормативные акты Российской Федерации» (https://sudact.ru), справочную правовую систему «Консультант плюс». Отобранные судебные решения оценивались по их информативности для медицинского сообщества, точности и полноте отражения медицинской документации, тематической принадлежности к акушерской проблематике. Поиск литературных источников осуществлялся по отечественным и зарубежным электронным библиотекам: eLibrary (https://www.elibrary.ru), Elsevier (https://www.elsevier.com), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

***Заключение:** В рамках заявленной темы авторы не претендуют на подробное освещение всех аспектов поднятой проблемы и предлагают вместе с участниками первого международного конгресса «Право на жизнь», состоявшемся в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России 18–20 апреля 2023 г., продолжить откровенный разговор о врачебных ошибках и об их последствиях на самых крупных научных площадках и, прежде всего, с участием медицинского сообщества.*

***Ключевые слова:** медицинская помощь, медицинские услуга, репродуктивные потери, неблагоприятные акушерские исходы, врачебные ошибки, юридическая ответственность, судебно-медицинская экспертиза.*

Вклад авторов: Матейкович Е.А., Матейкович М.С., Шаломов И.Ф. – концепция и дизайн исследования; Матейкович Е.А., Абрамова А.В., Матейкович М.С. – сбор и обработка материала; Шевлюкова Т.П. – статистическая обработка данных; Матейкович Е.А., Матейкович М.С. – написание текста; Шевлюкова Т.П., Матейкович М.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Матейкович Е.А., Матейкович М.С., Шоломов И.Ф., Шевлюкова Т.П., Абрамова А.В. Репродуктивные потери: «врачебные» дела, экспертная оценка неблагоприятных акушерских исходов, ответственность, перспективы развития судебной практики. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 112-122
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.113

©A group of authors, 2023

E.A. MATEYKOVICH[1,2], M.S. MATEYKOVICH[3,4], I.F. SHOLOMOV[1],
T.P. SHEVLYUKOVA[1], A.V. ABRAMOVA[1]

REPRODUCTIVE LOSSES: "THE DOCTORS'" CASES, EXPERT ASSESSMENT OF UNFAVORABLE OBSTETRIC OUTCOMES, RESPONSIBILITY, PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF JURIDICAL PRACTICE

[1]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation
[2]Perinatal Center, Tyumen, Russian Federation
[3]The Second Cassation Court of General Jurisdiction
[4]Tyumen State University, Tyumen, Russian Federation

Objective of the study – to familiarize practicing obstetricians/gynecologists with the criteria of criminal, civil, and administrative responsibility for adverse outcomes of medical care and related reproductive losses; to show how it is possible to avoid repeating other people's mistakes; to "analyze" the most striking clinical cases of maternal and perinatal mortality through the eyes of a lawyer and a doctor at the same time; to demonstrate positive and negative foreign experience, to look into the future and to search for the best way to develop legislation (in a broad sense, including clinical recommendations) and judicial practice. When writing this paper, the authors used open sources of publication of impersonal court decisions: databases of the state automated system "Justice" (https://bsr.sudrf.ru/bigs/portal.html), the portal "Judicial and regulatory acts of the Russian Federation" (https://sudact.ru), the legal reference system "Consultant plus". The selected court decisions were evaluated according to their informative value for the medical community, the accuracy and completeness of the reflection of medical documentation, the topical belonging to obstetric issues. The literature sources were sought for, by using the Russian and foreign electronic libraries (https://www.elibrary.ru), Elsevier (https://www.elsevier.com), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

***Conclusion:** Within the framework of the stated topic, the authors do not pretend to provide detailed coverage of all aspects of the raised problem and they propose together with the participants of the First International Congress "The Right to Life" held at the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation on April 18–20, 2023, to continue a frank conversation about medical errors and their consequences on the largest scientific platforms and, above all, with the participation of the medical community.*

***Keywords:** medical care, medical service, reproductive losses, unfavorable obstetric outcomes, medical errors, juridical responsibility, forensic medical examination.*

Authors' contributions: Mateykovich E.A., Mateykovich M.S., Shalomov I.F. – concept and design of the investigation; Mateykovich E.A., Abramova A.V., Mateykovich M.S. – material collection and processing; Shevlyukova T.P. – statistical data processing; Mateykovich E.A., Mateykovich M.S. – writing the text; Shevlyukova T.P., Mateykovich M.S. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
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: Mateykovich E.A., Mateykovich M.S., Sholomov I.F., Shevlyukova T.P., Abramova A.V. Reproductive losses: "the doctors'" cases, expert assessment of unfavorable obstetric outcomes, responsibility, prospects for the development of juridical practice. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 112-122 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.113

Врачебная ошибка: кто отвечает, за что отвечает, как отвечает?

По оценкам экспертов, смертность от врачебных ошибок только в США ежегодно на рубеже прошедшего и текущего столетий составляла до 98 000 человек. Это больше смертности, обусловленной не менее резонансными причинами: дорожно-транспортными происшествиями, раком молочной железы или СПИДом [1]. За 20 лет, прошедших с момента публикации этих данных, ситуация существенно не изменилась. Предотвратимый медицинский ущерб сейчас ставится на 14-е место в структуре причин смертности и тяжелой инвалидности (сопоставимо с ущербом от малярии) [2].

Акушерство относится к числу самых рискованных с точки зрения ответственности врача сфер медицины [3]. Очень просто и доступно этот феномен объяснил академик Г.Т. Сухих: «Во многих видах хирургии специалист потенциально может потерять одну жизнь, а в акушерстве – две жизни одновременно: ребенка и его мамы. Поэтому акушерство – удивительная специальность, которая объединяет целую линейку субспециальностей» [4].

Господствующий в зарубежной организации здравоохранения подход, при котором любое наруше-

ние интересов (пациента, общества) в медицинской сфере влечет за собой принятие решения о привлечении к гражданской и (или) уголовной ответственности [5], привел к последствиям, имеющим негативное значение для самих пациентов: 1) рост числа обращений в различные надзорные и контролирующие органы, усиливаемый простотой и доступностью механизма подачи таких обращений с использованием информационно-телекоммуникационных технологий [6]; 2) «потребительский экстремизм» (стремление к незаконному обогащению за счет медицинских организаций при отсутствии реального вреда здоровью или вины врача) породил во всем мире феномен defensive medicine («оборонительной медицины») – ответную реакцию со стороны медицинского сообщества в виде чрезмерного внимания к оформлению документации, нежелания вести пациентов с прогностически неблагоприятным исходом, отказа от оправданного риска в пользу наиболее безопасного варианта лечения с точки зрения наступления юридической ответственности [7–9]; 3) усиление кадрового дефицита в клинической медицине, обусловленное, в том числе, решениями о дисквалификации врачей, признанных виновными в неблагоприятном исходе лечения [10]; сокращение бюджета медицинской организации, обусловленное применением в отношении нее финансовых санкций, само по себе создает серьезную угрозу безопасности пациентов [11].

Это явление в разной степени затрагивает все страны: самый низкий рост числа претензий, исков зафиксирован в Великобритании, Скандинавии, странах Балтии и Восточной Европы (>50%), а в лидерах – Германия, Италия, страны Пиренейского полуострова и Средиземноморья (>200–500%), за исключением Франции [12].

Увеличение предотвратимого риска неблагоприятных исходов оказания медицинской помощи может быть результатом внедрения сомнительных моделей ее организации, в том числе в акушерстве и гинекологии. Так, в Канаде в 1980-е гг. на фоне дефицита врачей – «узких» специалистов было принято решение ограничить практику акушеров-гинекологов консультациями. Родовспоможение на госпитальном этапе было поручено врачам общей практики, которые, по данным, полученным в провинции Онтарио, приняли более 90% неосложненных и около 60% осложненных родов [13]. Кроме того, канадское законодательство допускает родовспоможение акушеркой, без врача. Современные ретроспективные исследования, которые бы оценивали результаты такой практики в сравнении, не столь значительны, как хотелось бы, и посвящены они преимущественно экономическим аспектам использования каждого из вариантов. Однако даже ограниченные данные по исходам 24 662 беременностей в период с 2013 по 2017 гг. свидетельствуют о том, что акушерами-гинекологами принято только 46,5% родов, остальные приходятся на врачей общей практики (50,4%) и акушерок, без врача (3,1%). Врачами общей практики выполняются как родоразрешение через естественные родовые пути, так и операции кесарева сечения; частота оперативных родов у врачей акушеров-гинекологов в 2 раза выше, чем у врачей общей практики (RR (95% CI) 2,20 (1,78–2,75)). При этом в исходах родов, принятых врачами общей практики, более высокая, по сравнению с акушерами-гинекологами доля новорожденных с оценкой по шкале Апгар ⩽6 (1,72% против 1,66%) и выше частота послеродовых кровотечений (8,68% против 6,01%) [14]. Другое, параллельно проведенное исследование показало увеличение числа жалоб в канадские регулирующие органы на практикующих врачей за 10-летний период с 5,4 на 1000 жителей в 2008 г. до 7,9 на 1000 жителей в 2017 г. (p=0,003) [15]. Что касается кадровой ситуации, то она в результате внедрения специфических практик организации медицинской помощи ухудшилась: до 70% работающих акушеров-гинекологов предпенсионного и пенсионного возраста, большой отток молодых специалистов в США, дефицит врачей в отдаленных районах и малонаселенных местностях [16].

Анализ 232 судебных решений, вынесенных в 2006–2010 гг. судами Германии, показал, что больше всего заявлений о халатности подавалось в отношении травматологов и ортопедов (30,2%; n=70), стоматологов (16,4%; n=38), хирургов (12,1%; n=28) и акушеров-гинекологов (7,8%; n=18); на остальные медицинские дисциплины приходится 38,8% заявлений; n=90. Подавляющее большинство (65,6%, n=152) дел завершилось мировым соглашением. 18,9% (n=44) дел окончены отзывом заявлений, 11,2% (n=26) – отказом и только 2,6 % (n=6) – уголовным приговором [17].

Иная картина наблюдалась в 2011–2013 гг. в Китае. Здесь по 726 проанализированным делам, возбужденным по заявлениям о врачебной халатности, обвинительный вердикт вынесен по 607 делам (83,7%). Дисциплиной, чаще всего связанной с претензиями о халатности, стало акушерство и гинекология; наиболее частым исходом стали материнская смерть и неонатальная гибель плода. Средний размер компенсации составил 163 тыс. юаней [18].

В Италии заявления об уголовном преследовании в отношении акушеров-гинекологов составили 64% (n=465) из 727 проанализированных сообщений за 2000–2014 гг. При этом обвинительные приговоры были вынесены только по 24 (3%) случаям привлечения врачей к уголовной ответственности. Назначенные наказания варьировались от уплаты штрафа и судебных издержек до лишения свободы (минимум – 2 месяца, максимум – 9 месяцев) [19].

Дефекты медицинской помощи становятся объектом внимания правоохранительных органов по разным критериям. Иногда в действиях медицинского персонала усматривается умысел, и тогда применяются, пожалуй, самые суровые нормы уголовного закона: ст. 238 УК РФ (оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности) или ст. 124 УК РФ (неоказание помощи больному) – норма, порождающая бесконечный спор: должен или не должен врач акушер-гинеколог, оказавшись на борту самолета, оказывать экстренную помощь

пассажиру, например, с выраженной неврологической симптоматикой. Неосторожные преступления (в частности, причинение смерти, тяжкого вреда здоровью по неосторожности – ст. ст. 109, 118 УК РФ, халатность – ст. 293 УК РФ) встречаются чаще, но обычно имеют место врачебные (медицинские) ошибки, которые влекут только гражданскую ответственность [20], или несчастные случаи (казусы, не влекущие никакой ответственности специалистов в силу отсутствия взаимосвязи между исходом и действиями врача) [21].

Однако, несмотря на внешнюю простоту приведенной градации, на практике казус может быть расценен как умысел, а очевидная халатность – как несчастный случай. В зарубежной литературе предложены 5 критериев, по которым врачебная ошибка может быть расценена, как преступная неосторожность и повлечь уголовное преследование медицинского работника: 1) сознательный отказ от надзора, означающий, что субъект осознанно превышает свой фактический уровень компетенции; если же надзор осуществляется, но халатно, то ответственность несут те, кто допустил риск неопытного врача; 2) осознанное неустранение выявленного недостатка в знаниях, игнорирование достижений медицины – «преступное невежество», причинившее вред другим лицам; 3) отсутствие необходимых навыков и продолжение медицинского вмешательства, несмотря на осознание такого отсутствия, равно как и неосторожность, допущенная вследствие усталости, рассеянности; 4) «безрассудство», равнодушие к безопасности, действие, вопреки риску, при осознании такого риска; 5) грубая, серьезная, «распущенная» халатность – резкое отклонение от ожидаемой нормы. Все перечисленные случаи выходят за рамки вопроса о компенсации вреда, то есть гражданско-правовой ответственности, поскольку не только нарушают права пациента, но и посягают на интересы общества [22].

Нормы и практика их применения в Российской Федерации

В Российской Федерации медицинская помощь – это комплекс мероприятий, имеющих целью сохранить здоровье, то есть поддержать его или восстановить. Юридически эти мероприятия, как правило, выражаются в предоставлении медицинских услуг [23]. Получатель этих медицинских услуг, даже если они оплачены в рамках обязательного медицинского страхования, признается потребителями со всеми правами, предоставленными ему соответствующим законом [24]. В случае причинения вреда жизни, здоровью потребителя таких медицинских услуг он или его близкие родственники могут потребовать компенсацию морального вреда, но исключительно через суд – в бесспорном порядке такие требования удовлетворению не подлежат [25].

Между дефектом оказания медицинской помощи и наступившими последствиями должна быть прямая причинно-следственная связь [26]. То есть отдельные, частные, дефекты, отступления от существующих правил оказания медицинской помощи (непроведение осмотра «узким» специалистом, неполнота описания результатов инструментального исследования, отступление от графика наблюдения на амбулаторном этапе ведения беременности и т.д.) не могут быть основанием для применения к медицинской организации каких-либо санкций за неблагоприятные исходы беременности и родов, если эти нарушения непосредственно не привели к этим исходам.

Уголовное преследование любого человека, в том числе врача акушера-гинеколога, является крайним (исключительным) средством реагирования государства на факты противоправного поведения и применяется только тогда, когда нормы других отраслей (например, гражданского права) не позволяют должным образом обеспечить соблюдение закона [27].

Однако уголовная репрессия настигает медицинских работников достаточно часто, и поводами для возбуждения уголовного дела становятся сообщения, поступающие не только от пациентов или их родственников, но и от органов управления здравоохранением [28]. Около трети сообщений трансформируются в уголовные дела, из которых в среднем до 10% направляются в суд (табл. 1). Однако прекращение остальных дел далеко не всегда означает реабилитацию врача, поскольку есть и другие, «нереабилитирующие» основания: истечение сроков давности, примирение с потерпевшим, деятельное раскаяние.

Чаще всего медицинские работники привлекаются к уголовной ответственности по уже упомянутым нами статьям уголовного закона: ст. ст. 109, 118, 124 и 138 УК РФ. Сколько по каждой, приведено в таблице 2.

В этих цифрах – судьбы врачей всех специальностей, а также их пациентов. А вот сугубо «гинекологическая» статья 123 УК РФ – незаконное проведение искусственного прерывания беременности – в последние годы почти не работает. Это связано, во-первых, с тем, что о проведении криминального аборта обычно становится известно только в случае смерти беременной или причинения ей увечья, а, во-вторых, с тем, что врач акушер-гинеколог вообще не может быть субъектом данного преступления, даже если искусственное прерывание беременности проведено с нарушением установленного порядка проведения данной манипуляции [29].

Очень редко в отношении врачей работает административная ответственность, например, за невыполнение обязанностей о представлении информации о конфликте интересов при осуществлении медицинской, фармацевтической деятельности (ст. 6.29 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях). Сам по себе конфликт интересов (например, маршрутизация пациента государственной медицинской организации «на анализы» в частную организацию, где этот врач работает по совместительству), не препятствует профессиональной деятельности, однако об этом необходимо письменно сообщить руководителю

медицинской организации. Тот, в свою очередь, письменно уведомляет о конфликте Минздрав России, где создается специальная комиссия.

Наиболее строгое наказание предусмотрено за неоднократное непредоставление информации о конфликте интересов; такое нарушение может повлечь дисквалификацию медицинского работника или руководителя медицинской организации сроком на 6 месяцев.

Однако судебная практика в этой сфере фрагментарна: только три дела по части 4 ст. 6.29 КоАП РФ за период с 2017 по 2021 годы; все они были рассмотрены и по всем принято решение об освобождении от административной ответственности. Отчасти это обусловлено сложившейся в судебной практике позицией, согласно которой получение личной выгоды врачом должно быть ассоциировано с некачественным оказанием медицинской помощи [30]. Доказывание этого – процесс сложный и, как видим, с точки зрения судебной статистики, малоперспективный.

Несмотря на сохранение высокой доли уголовного преследования в реагировании государства на дефекты оказания медицинской помощи, основная масса врачебных ошибок приводит к гражданско-правовой ответственности медицинских организаций и конкретных врачей, в том числе акушеров-гинекологов. Гражданско-правовая ответственность конкретного врача наступает только в том случае, если присужденный платеж объективно невозможно взыскать с его работодателя (например, медицинская организация прекратила существование или фактически не действует).

Мера гражданско-правовой ответственности по «врачебным делам» – это прежде всего обязанность возместить причиненный вред. Она применяется при наличии состава нарушения: 1) наступил вред, 2) тот, кто причинил вред, действовал или бездействовал противоправно, 3) именно противоправное поведение привело к наступлению вреда, 4) должна быть установлена вина в причинении вреда того, кто его причинил. За вред пациенту врач платит сам только тогда, когда объективно невозможно взыскать платеж с организации-работодателя, например, если медицинская организация прекратила существование или фактически не действует [31].

Чаще всего к медицинским организациям предъявляются требования о компенсации морального вреда. Компенсация взыскивается при соблюдении следующих условий: 1) при оказании медицинской помощи не приняты все необходимые и возможные меры для своевременного и квалифицированного обследования пациента в целях установления правильного диагноза; 2) организация обследования и лечебного процесса не соответствует установленным порядкам и стандартам оказания медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения); 3) дефекты диагностики должны привести к неправильному ее проведению и ненадлежащему лечению; 4) нарушения порядков, стандартов, клинических рекомендаций негативно повлияли на течение заболевания (способствовали ухудшению состояния здоровья, повлекли неблагоприятный исход). Обязанность доказать отсутствие вины в ненадлежащей медицинской помощи, правомерность своих действий (бездействия), отсутствие возможности оказать пациенту необходимую и своевременную помощь, избежать неблагоприятного исхода при надлежащей квалификации врачей, правильной организации лечебного процесса лежит на ответчике, то есть медицинской организации и конкретном специалисте. По общему правилу, компенсация морального вреда присуждается самому пациенту. Члены его семьи могут претендовать на такую компенсацию, если нравственные или физические страдания причинены лично им (вследствие утраты близкого родственника, переживаний, обусловленных наблюдением за его страданиями и т.д.) [32].

Исследование, проведенное еще в 2018 г. по результатам анализа 61 клинического случая с неблагоприятным исходом оказания акушерско-гинекологической помощи, показало, что требования

Таблица 1. Потенциальное и реальное уголовное преследование медицинских работников (по данным Следственного комитета Российской Федерации за 2017–2022 гг.)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Обращения о привлечении к уголовной ответственности	6050	6623	6599	5452	6248	5747
Возбуждено уголовных дел	1791	2229	2168	1639	2095	1860
Направлено в суд	175	265	273	202	176	174

Таблица 2. Юридические основания для привлечения медицинских работников к уголовной ответственности (2017–2021 гг.)

Норма УК РФ	2017	2018	2019	2020	2021
ст. 109 УК РФ	1347	1664	1577	1261	1616
ст. 238 УК РФ	257	384	383	215	292
ст. 118 УК РФ	29	46	63	26	36
ст. 124 УК РФ	9	16	16	16	10

о компенсации морального вреда, предъявляемые к медицинским организациям, достигают 21 млн. руб., среднее медиальное значение присуждаемых компенсаций составляет 1,5 млн. руб. [9].

Далее мы приведем 3 акушерских случая, каждый из которых получил судебно-медицинскую оценку и попал в орбиту судебного разбирательства; описание этих случаев размещено в открытых базах данных. Описание истории родов, действий врачей, неблагоприятных исходов, оценка их причин позволяет поучиться на чужих ошибках, а, может быть, и не согласиться с мнением экспертов о том, что такая ошибка имела место.

Случай 1. Полная отслойка нормально расположенной плаценты. Послеродовое кровотечение

Беременная – 39 недель. Возраст 31 год.

03.45: Поступила в акушерский стационар 2 уровня в связи с излитием околоплодных вод без признаков родовой деятельности. В истории родов зафиксирован диагноз: «Протромботическое состояние гемостаза» (лабораторно показатели свертываемости крови на стационарном этапе не уточнены). Получала лечение антикоагулянтами. Обследованием выявлен разрыв плодных оболочек с ранним излитием околоплодных вод и незрелая шейка матки. Назначен мифепристон. Комиссия экспертов сочла это ошибкой, поскольку индукция родов мифепристоном могла усугубить выраженность нарушений в свертывающей системе крови и спровоцировать развитие осложнений. Правильной тактикой на фоне доношенной беременности, преждевременного излития околоплодных вод и противопоказаний к мифепристону, по мнению экспертов, было бы плановое оперативное родоразрешение в течение 24 ч.

00.12 следующих суток: У беременной, судя по дневниковым записям, фиксируются начальные признаки нарушения жизнедеятельности плода: «сомнительная» кривая кардиотокографии (КТГ) плода (с оценкой по Фишеру 5 баллов): частота сердечных сокращений (ЧСС) плода около 155–160 ударов в минуту, с эпизодами повышения до 180 ударов в минуту; сальтоторный (скачкообразный) ритм, с эпизодами амплитуды вариабельности базального ритма более 25 ударов в минуту; отсутствие акцелераций (повышение ЧСС плода на 15–25 ударов в минуту по сравнению с исходной); наличие одной ранней децелерации (эпизоды замедления ЧСС на 30 ударов и более продолжительностью не менее 30 с). Изменения КТГ не приняты во внимание. Дневниковые записи (ЧСС плода 148) не соответствуют данным объективного контроля.

00.40: Зафиксировано урежение частоты схваток (с 4 до 2 за 10 минут) на фоне внутривенного введения раствора окситоцина. На фоне регистрации «сомнительной» КТГ более 30 минут это свидетельствовало, по мнению экспертов, о дистрессе плода и начинающейся слабости родовой деятельности, то есть о показаниях для завершения родов путем экстренного кесарева сечения.

01.40: Диагностирована полная (тотальная) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) с развитием маточного кровотечения и развитием острой внутриутробной гипоксии плода (ЧСС плода 50 ударов в минуту). Начата операция кесарева сечения.

01.52: Кесарево сечение проведено: интранатальная гибель плода вследствие ПОНРП и острой внутриутробной гипоксии. На фоне развития послеродового маточного кровотечения по жизненным показаниям удалена матка с левым придатком.

Выводы комиссии экспертов: оказанная пациентке стационарная медицинская помощь являлась некачественной, однако допущенные дефекты не находились в прямой причинно-следственной связи с наступившими последствиями. Непосредственные причины: индивидуальные особенности беременной (тромбофилия и преждевременное излитие околоплодных вод при отсутствии родовой деятельности), наступившие осложнения (ПОНРП, кровотечение в послеродовом периоде). Допущенные дефекты способствовали наступлению этих осложнений и находились в опосредованной, косвенной взаимосвязи с неблагоприятным исходом беременности.

Случай 2. Перфорация с последующим разрывом стенки матки по рубцу

Беременная, срок беременности 21–22 недели. Отягощенный акушерский анамнез: 8 беременностей, 3 родов, в том числе 1 – оперативные.

02.55: Доставлена бригадой скорой медицинской помощи из центральной районной больницы в акушерский стационар 2 уровня.

04.40: Произошел самопроизвольный аборт мертвым плодом.

04.45: Одномоментное массивное выделение из половых путей до 600 мл крови на фоне отсутствия признаков отделения последа.

05.20–06.20: Операция – нижнесрединная лапаротомия, лигирование сосудов матки, остановлена из-за крайне тяжелого состояния оперируемой.

06.20: Остановка кровообращения, реанимационные мероприятия без эффекта.

06.40: Биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз: О67.8 массивное маточное кровотечение в результате разрыва ее стенки при самопроизвольном аборте на сроке 22 недели. Осложнения: Я57.1 геморрагический шок. Непосредственная причина смерти: геморрагический шок.

Экспертами установлены следующие дефекты.

Амбулаторный этап: не произведена гемостазиограмма (анализ свертывающей системы крови), нет сведений о предыдущей операции кесарева сечения, беременная не была направлена на областной перинатальный консилиум.

Этап транспортировки беременной машиной «скорой медицинской помощи»: неверная маршрутизация в акушерский стационар 2 уровня (не учтен высокий риск по материнской и перинатальной смертности). Однако сама по себе транспортировка беременной в перинатальный центр полностью не исключала наступления неблагоприятного исхода.

Стационарный этап: игнорирование показаний к кесаревому сечению (ультразвуковые данные о расположении плаценты в области рубца на матке). Назначение утеротоников (окситоцина, метилэргобревина) при наличии последа в матке. Неприменение консервативных методов выделения из матки отделившегося последа при наличии такой возможности (нижний сегмент и шейка матки были расширены до 10 см). Сквозные повреждения передней, боковой и задней стенок матки вследствие механических повреждений стенки матки кюреткой. Перфорация стенки матки не была своевременно диагностирована ввиду ошибочного предположения врачей о решающей роли разрыва стенки матки по рубцу.

Дефекты хирургического вмешательства: несвоевременное проведение инфузионно-трансфузионной терапии. Во время операции был наложен один (а не два, как требуется) зажим Кохера, фиксированный к части широкой связки матки. Перевязка восходящих ветвей маточных артерий не проводилась, сосудистый хирург к операции не привлекался.

Причинно-следственную связь между наступлением смерти пациентки и действиями персонала акушерского стационара второго уровня эксперты признали прямой, что и было отражено в состоявшемся судебном решении.

Случай 3. Дистресс плода

Беременная (отягощенный акушерский анамнез – третьи роды) обратилась в приемное отделение акушерского стационара 3 уровня без регулярной родовой деятельности с жалобами на тянущие боли внизу живота. Была осмотрена дежурным врачом акушером-гинекологом и госпитализирована в родильное отделение с диагнозом: беременность 40–41 неделя, тенденция к перенашиванию; нейроциркулярная дистония по гипотоническому типу; пролапс митрального клапана 1 степени. Учитывая тенденцию к перенашиванию, «незрелые» родовые пути, была назначена преиндукция родов мифепристоном. Принимая во внимание предстоящие третьи роды, удовлетворительное состояние плода, был намечен план: при развитии регулярной родовой деятельности роды вести через естественные родовые пути.

На следующие сутки с 03 ч. 00 мин. началась регулярная родовая деятельность, первый период родов протекал без осложнений, внутривенно вводились спазмолитики, проводилась оценка внутриутробного состояния плода (КТГ), отклонений от нормы не выявлено.

В 07 ч. 15 мин. второй период родов осложнился нарушением сердцебиения плода; при аускультации сердцебиение выслушивалось приглушено до 60–70 ударов связи с начавшейся асфиксией плода. Акушером-гинекологом произведена родоразрешающая операция вакуум-экстракция плода. Через 5 минут родился ребенок мужского пола без признаков жизни с однократным тугим обвитием пуповины вокруг и «истинным» узлом пуповины.

В третьем периоде родов по показаниям произведена операция – ручное отделение и выделение последа. Послеродовый период протекал без осложнений, в отделении проводилась антибактериальная и сокращающая матку терапия, медикаментозное подавление лактации. Результаты клинико-лабораторного обследования и исследование матки после родов – без патологических изменений.

По мнению экспертов, дефекты оказания медицинской помощи были допущены во втором периоде родов. Когда головка плода находилась на тазовом дне, были зарегистрированы признаки дистресса плода (сердцебиение плода – 60–70 ударов в 1 минуту), в связи с чем, роды были закончены оперативно – вакуум-экстракцией плода. Был извлечен мертвый доношенный мальчик массой 3700 г, ростом 55 см с тугим обвитием пуповиной шеи, а на пуповине был обнаружен истинный узел. Обвитие пуповиной шеи плода и наличие истинного узла пуповины можно диагностировать при УЗИ, либо при постоянном кардиомониторном контроле за состоянием плода в процессе родов (последняя КТГ была произведена за 3 ч до рождения плода). При относительной короткости пуповины (длина 50 см + однократное обвитие шеи плода) во II периоде родов, по мере продвижения головки плода по родовому каналу матери, происходит натяжение пуповины и появляются симптомы острой гипоксии плода (урежение сердцебиения).

Эксперты указали, что до начала потуг состояние плода необходимо контролировать с помощью КТГ, а во время потуг выслушивать стетоскопом или аппаратом для регистрации сердцебиения после каждой потуги. Если головка плода находится малым или большим сегментом во входе в малый таз и появляются симптомы острой гипоксии, роды заканчиваются кесаревым сечением. При головке плода, находящейся в широкой или узкой плоскости малого таза, – наложением акушерских щипцов, если на тазовом дне, – вакуум-экстракцией плода. При своевременной диагностике острой гипоксии плода, при нахождении головки плода на тазовом дне и быстром родоразрешении, ребенок может родиться с низкой оценкой по шкале Апгар, но не мертвым.

Согласно экспертному заключению, диагноз «дистресс плода» был поставлен с опозданием, что и привело к его внутриутробной (интранатальной) гибели. При своевременной диагностике внутриутробной гипоксии жизнь плода можно было спасти путем оперативного родоразрешения (кесарево сечение или наложение акушерских щипцов).

Обсуждение

Мы сознательно не привели решения судов по каждому из приведенных клинических случаев, поскольку считаем более важным привести их судебно-медицинскую оценку, данную экспертом – акушером-гинекологом или комиссией экспертов, в которой непременно должен быть акушер-гинеколог. Эта оценка может быть спорной, однако экспертное заключение принимается во внимание, если оно выполнено квалифицированными специалистами, в нем приведены методы исследования, использованная научная литература, все выводы мотивированы. В выводах экспертов не

должно быть противоречий. Заключение эксперта, в котором недостаточно аргументированы выводы, не применены или неверно применены необходимые методы и методики экспертного исследования, признается необоснованным [33].

Так, Второй кассационный суд общей юрисдикции, оценивая законность состоявшихся судебных решений по уголовному делу в отношении врача акушера-гинеколога, причинившей новорожденной в ходе родов при извлечении плечиков плода перелом средней трети диафиза левой плечевой кости со смещением отломков, указал на недостатки проведенной по делу комиссионной судебно-медицинской экспертизы: из шести членов экспертной комиссии под руководством внештатного негосударственного судебно-медицинского эксперта только один имел специальность «акушерство и гинекология»; в материалах дела отсутствовали сведения о праве врачей, участвовавших в проведении исследования, заниматься экспертной деятельностью; выводы экспертов содержали противоречия и неясности относительно того, на каком этапе и кем из врачей выбрана неверная тактика родоразрешения [34].

Оценка правомерности или неправомерности действий или бездействия врача в конкретной клинической ситуации на основе клинических рекомендаций должна учитывать следующее. Каждая клиническая рекомендация ранжируется по уровню убедительности и уровню достоверности доказательств. Самый высокий уровень – А1 (сильная рекомендация, данная на основе систематического обзора рандомизированных клинических исследований). Самый низкий уровень – С5 – слабая рекомендация, данная без доказательств надлежащего качества, в которой имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Например, рекомендация проводить влагалищное исследование при выявлении нарушений ЧСС плода с целью своевременной диагностики акушерских осложнений, приводящих к данным нарушениям (выпадение петель пуповины, разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) относится к слабым, данным на основе лишь экспертного мнения (С5) [35]. Однако судебно-медицинский эксперт, оценивая качество оказания беременной медицинской помощи, сослался на несоблюдение этой рекомендации как на дефект, что в итоге было принято как доказательство по гражданскому делу [36]. Суд, как правоприменительный орган не может вторгаться в компетенцию эксперта и оценивать степень достоверности тех или иных клинических рекомендаций, однако эксперту по специальности «акушерство и гинекология» необходимо при оценке качества оказания медицинской помощи, прежде всего, учитывать сильные рекомендации.

Одной из самых волнующих тем для всего врачебного сообщества и для акушеров-гинекологов, в частности, является применение по фактам неблагоприятных исходов медицинской помощи статьи 238 УК РФ (части 2 и 3), поскольку соответствующие преступления отнесены к категории тяжких и предусматривают в качестве наиболее сурового наказания лишение свободы на срок до 10 лет. Приведенная выше статистика показывает, что ст. 238 УК РФ прочно занимает второе место среди составов «врачебных» преступлений.

Выступая перед советом ректоров медицинских и фармацевтических вузов в октябре 2022 г., министр здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко предложил оставить термин «медицинская услуга» только для финансово-экономических расчетов и медицинской статистики, а не для клинической практики. В существующих вариантах законопроектов предлагается как полное исключение из законодательства термина «медицинская услуга», так и его сохранение, но без применения закона «О защите прав потребителей» к сфере здравоохранения [37]. О том, что медицинскую помощь планируется вывести из-под действия закона о защите прав потребителей, чтобы к медработникам не применялась ст. 238 УК РФ, сообщил также секретарь генерального совета партии «Единая Россия», первый заместитель Председателя Совета Федерации А.А. Турчак [38].

Приветствуя провозглашенный курс на «декриминализацию» медицинской деятельности, медицинские работники, однако, ни в коей мере не вправе забывать о правах, интересах своих пациентов. Значительная часть медицинских работников, в том числе до половины оперирующих специалистов, не признают допущенные ошибки вообще или считают их случайными либо неизбежными [39, 40]. Факты сокрытия ошибок встречаются во всех странах. Как отмечается в зарубежных источниках, это происходит не только в силу страха ответственности, но, прежде всего, из-за высокой интенсивности работы стационаров, когда дефекты сначала перестают замечаться, а затем приобретают системный характер [41]. Для преодоления этой ситуации разработана и реализуется концепция «лечения честностью»: признание ошибки освобождает от дисциплинарной ответственности при отсутствии признаков умысла или халатности, а информация, полученная пациентом из официального извинения медицинской организации не может быть использована против нее в судебном процессе [42]. Статистика объективно подтверждает эффективность указанной стратегии. Так, ретроспективное исследование, проведенное в Италии (2762 клинических случая за 2014–2021 гг.), показало обратную корреляцию между добровольно зафиксированными медицинской организацией инцидентами и претензиями пациентов: рост зафиксированных инцидентов сопряжен со снижением числа претензий. Важнейшей причиной тому названа активная коммуникация врачебного персонала с пациентами и их родственниками, которая значительно снижает желание возбудить судебный процесс [43].

Заключение

В рамках настоящей статьи мы, безусловно, не смогли осветить всех аспектов заявленной темы, а некоторые проблемы затронули сугубо фрагментар-

но. Однако эта направление, безусловно, должно получить продолжение, причем не только в научной периодике. В частности, юридические аспекты деятельности врача активно обсуждались под руководством академика РАН Г.Т. Сухих в рамках «Зала открытого интервью» на первом международном конгрессе «Право на жизнь», состоявшемся в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России 18–20 апреля 2023 г. По итогам обсуждения все его участники пришли к единодушному мнению о том, что откровенный разговор о врачебных ошибках и об их последствиях должен быть продолжен на самых крупных научных площадках, и прежде всего с участием медицинского сообщества.

Литература/References

1. *Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S.*, eds. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academies Press; 2000. https://dx.doi.org/10.17226/9728.
2. *Loder N.* Physician healthy systems. Econ. Int. 2018; 427: 53.
3. *Горбачев В.И., Козлов А.Н., 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.
4. Место, где появляется жизнь. Интервью с академиком Геннадием Сухих. Электронное периодическое издание «Научная Россия». [The place where life appears. Interview with Academician Gennady Sukhikh. Electronic periodical "Scientific Russia". (in Russian)]. Available at: https://scientificrussia.ru/articles/mesto-gde-poavlaetsa-zizn-intervu-s-akademikom-gennadiem-suhih
5. *Guerra F., Guzzo A.S., La Rosa P., Miatto I., Vergati D., Miredi F.* et al. Risk management and Healthcare responsibility. How to guarantee legal protection in medicine. Clin. Ter. 2021; 171(1): e63-6. https://dx.doi.org/10.7417/CT.2021.2285.
6. *Гнатюк О.П.* Врачебные ошибки и профессиональные правонарушения. Ответственность медицинских работников и меры предупреждения. Вестник Росздравнадзора. 2016; 2: 16-21. [Gnatyuk O.P. Medical errors and professional misconduct. Responsibility of health workers and preventive measures. Bulletin of Roszdravnadzor. 2016; (2): 16-21. (in Russian)].
7. *Hershey N.* The defensive practice of medicine: myth or reality. Milbank Quarterly. 1972; 50: 69-98.
8. *Сергеев В.В., Захаров С.О.* Медицинские и юридические аспекты врачебных ошибок. Здравоохранение Российской Федерации. 2000; 1: 7-9. [Sergeev V.V., Zakharov S.O. Medical and legal aspects of medical errors. Health Care of the Russian Federation. 2000; (1): 7-9. (in Russian)].
9. *Матейкович Е.А.* Качество оказания акушерско-гинекологической помощи и защита интересов врача в судебном разбирательстве. Акушерство и гинекология. 2018; 6: 92-8. [Mateykovich E.A. The quality of obstetric and gynecologic care and the protection of a physician's interests in judicial proceedings. Obstetrics and Gynecology. 2018; (6): 92-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.92-98.
10. *Гридчик Л.А.* Два взгляда на врачебные ошибки и качество оказания акушерской помощи. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. 15(6): 76-81. [Gridchik L.A. Two outlooks on medical errors and obstetric care quality. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(6): 76-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515676-81.
11. *Clement J.P., Lindrooth R.C., Chukmaitov A.S., Chen H.-F.* Does the patient's payer matter in hospital patient safety? A study of urban hospitals. Med. Care. 2007; 45(2): 131-8. https://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000244636.54588.2b.
12. *Bergamin E., Fiorillo A., Grassi V.M., Lodise M., Vetrugno G., De-Giorgio F.* Medical professional liability in obstetrics and gynecology: a pilot study of criminal proceedings in the public prosecutor's office at the Court of Rome. Healthcare (Basel). 2023; 11(9) :1331. https://dx.doi.org/10.3390/healthcare11091331.
13. *Pollett G.L., Shah C.P., McConnon J.K.* Consultant obstetricians/gynecologists' practice profiles in an ontario community. Can. Fam. Physician. 1984; 30: 343-7.
14. *Koto P.S., Fahey J., Meier D., LeDrew M., Loring S.* Relative effectiveness and cost-effectiveness of the midwifery-led care in Nova Scotia, Canada: a retrospective, cohort study. Midwifery. 2019; 77: 144-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2019.07.008.
15. *Crosbie C., McDougall A., Pangli H., Abu-Laban R.B., Calder L.A.* College complaints against resident physicians in Canada: a retrospective analysis of Canadian Medical Protective Association data from 2013 to 2017. CMAJ Open. 2022; 10(1): E35-42. https://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20210026.
16. Медицина в Канаде: обзор эксперта. Официальный портал РАМН. 14 июля 2017 г. [Medicine in Canada: An Expert review. Official portal of RAMS. July 14.2017]. Available at: https://portalramn.ru/information/meditsina-v-kanade-obzor-eksperta
17. *Knaak J.P., Parzeller M.* Court decisions on medical malpractice. Int. J. Legal Med. 2014; 128(6): 1049-57. https://dx.doi.org/10.1007/s00414-014-0976-2.
18. *Zhang K., Li Y., Fan F., Liu X., Deng Z.H.* Court decisions on medical malpractice in China after the new tort liability law. Am. J. Forensic Med. Pathol. 2016; 37(3): 149-51. https://dx.doi.org/10.1097/PAF.0000000000000242.
19. *Bergamin E., Fiorillo A., Grassi V.M., Lodise M., Vetrugno G., De-Giorgio F.* Medical professional liability in obstetrics and gynecology: a pilot study of criminal proceedings in the public prosecutor's office at the Court of Rome. Healthcare (Basel). 2023; 11(9): 1331. https://dx.doi.org/10.3390/healthcare11091331.
20. *Лебедев В.М.*, ред. Комментарий к Уголовному кодексу Российской Федерации. 14-е изд. М.: Юрайт; 2014. 1077с. [Lebedev V.M., ed. Commentary on the Criminal Code of the Russian Federation. 14th ed. Moscow: Yurayt; 2014. 1077p. (in Russian)].
21. *Матейкович М.С., Матейкович Е.А.* Юридическая характеристика медицинских ошибок и минимизация рисков их совершения. Журнал российского права. 2021; 9: 61-77. [Mateykovich M.S., Mateykovich E.A. Legal characteristics of medical errors and minimizing the risks of their commission. Journal of Russian Law. 2021: 25(9): 61-77. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.12737/jrl.2021.111.
22. *Smith A.M.* Criminal or merely human?: the prosecution of negligent doctors. J. Contemp. Health Law Policy. 1995; 12(1): 131-46.
23. Федеральй закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Официальный интернет-портал правовой информации. [Federal Act dated November 21, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". (in Russian)]. Official internet portal of legal information. http://actual.pravo.gov.ru/text.html#pnum=0001201111220007
24. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 28 июня 2012 года № 17 «О рассмотрении судами гражданских дел по спорам о защите прав потребителей». Бюллетень Верховного Суда Российской Федерации. 2012; 9. [Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation Statement dated June 28, 2012 No. 17 "On consideration

by the courts of civil cases on disputes on the protection of consumer rights." Bulletin of the Supreme Court of the Russian Federation. 2012; 9. (in Russian)].

25. Определение Судебной коллегии по гражданским делам Верховного Суда Российской Федерации от 15 июля 2019 года по делу № 44-КГ19-7. Официальный сайт Верховного Суда Российской Федерации в сети Интернет. [Supreme Court of the Russian Federation ruling dated July 15, 2019 in case No. 44-KG19-7. (in Russian)]. Official website of the Supreme Court of the Russian Federation on the Internet. Available at: http://vsrf.ru/stor_pdf.php?id=1793322
26. Решение Верховного Суда РФ от 12 июля 2021 года по административному делу № АКПИ21-339. Официальный сайт Верховного Суда Российской Федерации в сети Интернет. [Supreme Court of the Russian Federation ruling dated July 15, 2019 in case No. AKPI21-339. (in Russian)]. Official website of the Supreme Court of the Russian Federation on the Internet. Available at: http://vsrf.ru/stor_pdf.php?id=2016818
27. Постановление Конституционного Суда Российской Федерации от 27 мая 2008 года № 8-П. Официальный сайт Конституционного Суда Российской Федерации в сети Интернет. [Constitutional Court of the Russian Federation Statement dated May 27, 2008 No. 8-P. (in Russian)]. Official website of the Constitutional Court of the Russian Federation on the Internet. Available at: http://doc.ksrf.ru/decision/KSRFDecision19724.pdf
28. Письмо Следственного комитета Российской Федерации от 26 июня 2019 года № 224-8-19 «О рассмотрении обращении по вопросу упразднения отделов по расследованию ятрогенных преступлений». Справочная правовая система «Консультант Плюс» (онлайн-версия). [Letter of the Investigative Committee of the Russian Federation dated June 26, 2019 No. 224-8-19 "On consideration of an appeal on the abolition of departments for the investigation of iatrogenic crimes." (in Russian)]. Reference legal system "Consultant Plus" (online version). Available at: https://dsm.consultant.ru/cgi/online.cgi?req=doc&cacheid=A95A59AC1644C5E149A722459C92E028&SORTTYPE=0&BASENODE=1-1&ts=d7bnBdTuYwY6Krlz&base=LAW&n=350342&rnd=52Tdsg#oyjnBdTEHSpRDsiD1
29. *Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е., Матейкович М.С.* Структура репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста в Тюменской области. Медицинский совет. 2022; 16(14): 154-63. [Mateykovich E.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E., Mateykovich M.S. Structure of reproductive losses of adolescent girls and women of reproductive age in the Tyumen. Medical Council. 2022; 16(14): 154-63. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-154-163.
30. *Шишов М.А.* О коллизиях конфликта интересов в сфере здравоохранения. Административное право и процесс. 2019; 12: 49-51. [Shishov M.A. On collisions of the conflict of interests in healthcare. Administrative Law and Process. 2019; 1(2): 49-51. (in Russian)].
31. Кассационное определение Судебной коллегии по уголовным делам Верховного Суда Российской Федерации от 29 сентября 2022 года по делу № 5-УД22-91-К2. Официальный сайт Верховного Суда Российской Федерации в сети Интернет. [Supreme Court of the Russian Federation cassation ruling dated July 15, 2019 in case No. 5-UD22-91K2. (in Russian)]. Official website of the Supreme Court of the Russian Federation on the Internet. Available at: http://vsrf.ru/stor_pdf.php?id=2016818
32. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 15 ноября 2022 года № 33 «О практике применения судами норм о компенсации морального вреда». Бюллетень Верховного Суда Российской Федерации. 2023; 2. [Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation Statement dated November 15, 2022 No. 33 "On the practice of application by courts of the norms on compensation for moral damage". Bulletin of the Supreme Court of the Russian Federation. 2012; 9. (in Russian)].
33. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 21 декабря 2010 года № 28 «О судебной экспертизе по уголовным делам». Бюллетень Верховного Суда Российской Федерации. 2011; 2. [Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation Statement dated December 21, 2010 No. 28 "On Forensic Expertise in Criminal Cases". Bulletin of the Supreme Court of the Russian Federation. 2011; 2. (in Russian)].
34. Кассационное постановление Второго кассационного суда общей юрисдикции от 22 сентября 2022 года по делу № 77-3341/2022. Справочная правовая система «Консультант Плюс» (онлайн-версия). [The Second Cassation Court of General Jurisdiction cassation ruling dated September 22, 2022 in case No. 77-3341/2022. Reference legal system "Consultant Plus" (online version). Available at: https://dsm.consultant.ru/cgi/online.cgi?req=doc&cacheid=AE62CEBFBEEB2ADB5827E4BA7D585500&SORTTYPE=0&BASENODE=32839-5&base=AOSZ&n=2821200&rnd=X1awSQ#kkd7BdTSAQXPbqLO1
35. Российское общество акушеров-гинекологов, ООО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов» (ААР), Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)». 2021. [Russian Society of Obstetricians-Gynecologists, Association of Anesthesiologists-Resuscitators, Association of Obstetrics Anesthesiologists-Resuscitators. Clinical guidelines "Singleton birth, spontaneous delivery in the occipital presentation (normal birth)". 2021. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/636_1
36. Апелляционное определение Ленинградского областного суда от 26.04.2018 по делу № 33-2682/2018. Справочная правовая система «Консультант Плюс» (онлайн-версия). [The Leningrad Regional Court Appeal ruling dated April 26, 2018 in case No. 33-2682/2018. (in Russian)]. Reference legal system "Consultant Plus" (online version). Available at: https://dsm.consultant.ru/cgi/online.cgi?req=doc&cacheid=AE62CEBFBEEB2ADB5827E4BA7D585500&SORTTYPE=0&BASENODE=32839-5&base=AOSZ&n=2821200&rnd=X1awSQ#kkd7BdTSAQXPbqLO1
37. В Госдуме подтвердили намерение отказаться от понятия «медицинская услуга». Интернет-портал Медвестник. 14 апреля 2023 г. [The State Duma confirmed its intention to abandon the concept of "medical service". Internet portal Medvestnik. April 14. 2023. (in Russian)]. Available at: https://medvestnik.ru/content/news/V-Gosdume-podtverdili-namerenie-otkazatsya-ot-ponyatiya-medicinskaya-usluga.html
38. Андрей Турчак: «Единая Россия» договорилась с Минздравом о поэтапном снижении бюрократической нагрузки на медиков. Официальный сайт партии «Единая Россия» в сети Интернет. [Andrei Turchak: "Edinaya Russia" agreed with the Ministry of Health on a phased reduction in the bureaucratic burden on doctors. Official website of Edinaya Russia party on the Internet. (in Russian)]. Available at: https://er.ru/activity/news/andrej-turchak-edinaya-rossiya-dogovorilas-s-minzdravom-o-poetapnom-snizhenii-byurokraticheskoj-nagruzki-na-medikov
39. *Kaldjian L.C., Jones E.W., Wu B.J., Forman-Hoffman V.L., Levi B.H., Rosenthal G.E.* Disclosing medical errors to patients: attitudes and practices of physicians and trainees. J. Gen. Intern. Med. 2007; 22(7): 988-96. https://dx.doi.org/10.1007/s11606-007-0227-z.
40. *Henneman E.A.* Unreported errors in the intensive care unit: a case study of the way we work. Crit. Care Nurse. 2007: 27(5): 27-34.
41. Reporting Patient Safety Events. September 7, 2019. Agency for healthcare research and quality. Available at: https://psnet.ahrq.gov/primer/reporting-patient-safety-events Accessed 28.04.2023.
42. *Wu A.W., Cavanaugh T.A., McPhee S.J., Lo B., Micco G.P.* To tell the truth: Ethical and practical issues in disclosing medical mistakes to patients. J. Gen. Intern. Med. 1997; 12: 770-5. https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.07163.x.
43. *Vetrugno G., Foti F., Grassi V.M., De-Giorgio F., Cambieri A., Ghisellini R.* et al. Malpractice claims and incident reporting: two faces of the same coin? Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022; 19(23): 16253. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph192316253.

Поступила 10.05.2023
Принята в печать 09.08.2023
Received 10.05.2023
Accepted 09.08.2023

Сведения об авторах:
Матейкович Елена Александровна, к.м.н., доцент, директор Института материнства и детства, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр (Тюмень), +7(3452)20-25-63, mateykovichea@tyumsmu.ru, 625023, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, https://orcid.org/0000-0002-2612-7339
Матейкович Максим Станиславович, д.ю.н., профессор, председатель судебного состава, Второй кассационный суд общей юрисдикции, Тюменский государственный университет, +7(495)870-51-55, m.s.matejkovich@utmn.ru, 121357, Россия, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 34, https://orcid.org/0000-0003-3113-3191
Шоломов Игорь Федорович, к.м.н., советник при ректорате, и.о. заведующего кафедрой медицинской деонтологии с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(3452)20-21-97, sholomovigor@rambler.ru, 625023, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Одесская, д. 54.
Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(3452)20-25-63, tata21.01@mail.ru, 625002, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-7019-6630
Абрамова Анастасия Владиславовна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(3452)20-25-63, abramova_av23@mail.ru, 625002, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1, https://orcid.org/0000-0002-2779-2824
Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Матейкович, mateykovichea@tyumsmu.ru

Authors' information:
Elena A. Mateykovich, PhD (Med.), Director of the Institute of Motherhood and Childhood, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; obstetrician-gynecologist, Perinatal Center (Tyumen), +7(3452)20-25-63, mateykovichea@tyumsmu.ru, 625023, Russia, Tyumen region, Tyumen, Odessa str., 54, https://orcid.org/0000-0002-2612-7339
Maxim S. Mateykovich, Dr. Sci. (Law), Professor, Chairman of the Judiciary, Second Court of Cassation of General Jurisdiction, Tyumen State University, +7(495)870-51-55, m.s.matejkovich@utmn.ru, 121357, Russia, Moscow, Vereiskaya str., 29 building 34, https://orcid.org/0000-0003-3113-3191
Igor F. Sholomov, PhD (Med.), Adviser to the Administration, Acting Head of the Department of Medical Deontology with the UNESCO Bioethics Network Section, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(3452)20-21-97, sholomovigor@rambler.ru, 625023, Russia, Tyumen Region, Tyumen, Odessa str., 54.
Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(3452)20-25-63, tata21.01@mail.ru, 625002, Russia, Tyumen region, Tyumen, Daudelnaya str., 1, https://orcid.org/0000-0002-7019-6630
Anastasia V. Abramova, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(3452)20-25-63, abramova_av23@mail.ru, 625002, Russia, Tyumen Region, Tyumen, Daudelnaya str., 1, https://orcid.org/0000-0002-2779-2824
Corresponding author: Elena A. Mateykovich, mateykovichea@tyumsmu.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2023

А.А. СУХАНОВ[1,2], Г.Б. ДИККЕ[3], В.В. ОСТРОМЕНСКИЙ[3], И.И. КУКАРСКАЯ[1,2], Н.В. ШИЛОВА[4]

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА «СУПЕРЛИМФ» НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ (РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ «ТЮЛЬПАН 2»)

[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
[4]ООО «Ген-лаб», Москва, Россия

Хронический эндометрит (ХЭ) связан с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у 7,7–67,5% пациенток.

Цель: *Повысить эффективность ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ.*

Материалы и методы: *600 пациенток с бесплодием и ХЭ, нуждающихся в ЭКО, рандомизированы на 2 группы (по 300 человек). Лечение в I и II группах включало антибактериальную терапию (10 дней), прогестерон (6 месяцев) и в I группе – комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов (препарат «Суперлимф»; 1–4 курса через 2–3 месяца). Выполняли ЭКО с криопереносом одного эмбриона.*

Результаты: *В результате лечения перед криопереносом в I и II группах беременность наступила у 57,0% против 38,7% (ОР=1,47; 95% ДИ: 1,24–1,75, p<0,001), живорождение – у 45,3 и 20,7% соответственно (ОР=2,19; 95% ДИ: 1,70–2,83, p<0,0001). Те же показатели среди пациенток 35 лет и более были выше при приеме препарата «Суперлимф» – в 1,6 и 2,6 раза соответственно, равно как и при бесплодии продолжительностью 5 лет и более. Терапия препаратом «Суперлимф» способствовала снижению риска выкидыша в ранние сроки, преждевременных родов и рождения маловесных детей в 2 раза по сравнению с терапией без него, преэклампсии – в 2 раза, гипоксии и задержки роста плода – в 3 раза, антенатальной гибели плода – в 6,7 раза соответственно.*

Заключение: *Использование препарата «Суперлимф» в комплексе с АБ/прогестероном в период прегравидарной подготовки позволяет улучшить результаты ЭКО у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ.*

Ключевые слова: *хронический эндометрит, репродуктивная функция, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, иммунитет, цитокины, препарат «Суперлимф».*

Вклад авторов: Суханов А.А. – сбор клинического материала, формирование электронной базы данных, написание фрагментов статьи и ее редактирование; Дикке Г.Б. – анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, поиск литературных источников, написание статьи и ее редактирование после рецензирования; Остроменский В.В., Дикке Г.Б. – разработка концепции, дизайна и программы исследования, руководство в ходе исследования; Кукарская И.И. – организация исследования на клинической базе, руководство в ходе исследования; Шилова Н.В. – статистический анализ результатов исследования.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.
Финансирование: Образцы препарата «Суперлимф» предоставило ООО «Биотехфарм» (Москва, Россия).
Одобрение Этического комитета: Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень, Россия) (окончательная версия протокола v3.0 от 20 июля 2019 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: Суханов А.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В., Кукарская И.И., Шилова Н.В. Течение и исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» на прегравидарном этапе (рандомизированное контролируемое испытание «ТЮЛЬПАН 2»). Акушерство и гинекология. 2023; 8: 123-134
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.190

©A group of authors, 2023

A.A. SUKHANOV[1,2], G.B. DIKKE[3], V.V. OSTROMENSKY[3], I.I. KUKARSKAYA[1,2], N.V. SHILOVA[4]

COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY FOLLOWING IVF IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS RECEIVING COMPLEX TREATMENT WITH THE SUPERLYMPH MEDICATION AT THE PRECONCEPTION STAGE (TULIP 2 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL)

[1]Perinatal Medical Center, Tyumen, Russia
[2]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia
[3]F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
[4]Gen-lab Ltd, Moscow, Russia

Background: *Chronic endometritis (CE) is associated with unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF) in 7.7–67.5% of patients.*
Objective: *To increase the effectiveness of IVF in patients with infertility caused by CE.*
Materials and methods: *The study included 600 infertile patients with CE undergoing IVF treatment. The patients were randomized into two groups (300 people each). Treatment in groups I and II included antibacterial therapy (10 days) and progesterone (6 months); patients in group I received a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines (Superlymph) (1–4 courses after 2–3 months). During IVF cycle, one cryopreserved embryo was transferred.*
Results: *Pregnancy occurred in 57.0% vs. 38.7% (RR=1.47; 95% CI: 1.24–1.75, p<0.001) as a result of treatment before cryopreservation in groups I and II, live birth was noted in 45.3 and 20.7%, respectively (RR=2.19; 95% CI: 1.70–2.83, p<0.0001). The same parameters were higher in patients aged 35 and over who received Superlymph, namely by 1.6 and 2.6 times, respectively, as well as in patients suffering from infertility for 5 years or more. Therapy with Superlymph contributed to reducing the risk of miscarriage at early stages, premature birth and low weight birth by 2 times compared to the treatment without it, preeclampsia by 2 times, hypoxia and fetal growth retardation by 3 times, antenatal fetal death by 6.7 times, respectively.*
Conclusion: *The use of Superlymph in combination with progesterone during preconception care improves the results of IVF in patients with uterine infertility caused by CE.*

Keywords: *chronic endometritis, infertility, in vitro fertilization, immunity, cytokines, Superlymph.*

Authors' contributions: Sukhanov A.A. – collecting clinical material, forming the electronic database, writing fragments of the article and editing it; Dikke G.B. – analysis of the results of statistical processing of clinical material and their interpretation, search for literary sources, writing an article and editing it after review; Ostromensky V.V., Dikke G.B. – developing the concept, design and program of the study, guidance during the study; Kukarskaya I.I. – organization of research in the clinic, guidance during the study; Shilova N.V. – statistical analysis of the results of the study.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest and guarantee that the article is the original work of the authors.
Funding: Samples of Superlymph medication were provided by Biotechpharm LLC, Moscow, Russia.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Perinatal Medical Center (Tyumen, Russia) (the final version of the protocol v3.0 dated July 20, 2019).
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: Sukhanov A.A., Dikke G.B., Ostromensky V.V., Kukarskaya I.I., Shilova N.V. Course and outcomes of pregnancy following IVF in patients with chronic endometritis receiving complex treatment with the Superlymph medication at the preconception stage (TULIP 2 randomized controlled trial). Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 123-134 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.190

Авторы систематического обзора, выполненного в 2022 г., подчеркивают отсутствие согласованного определения «маточного фактора» бесплодия, включающего, кроме врожденных аномалий, и другие заболевания матки [1]. Вместе с тем в МКБ-10 бесплодие маточного происхождения содержит две нозологии – врожденные аномалии матки и дефект имплантации яйцеклетки. Последнее состояние многие исследователи связывают с хроническим эндометритом (ХЭ), который представляет собой локальное персистирующее воспаление слизистой оболочки матки инфекционной этиологии с инфильтрацией плазмоцитами стромы эндометрия. Распространенность ХЭ в общей популяции составляет от 14,1 до 24,4% [2, 3]. До недавнего времени диагностика ХЭ была затруднена, в связи с чем нередко в литературе встречается термин «бесплодие неясного генеза», частота которого указывается в более широком диапазоне – от 2,8 до 56,8%, что отражает отсутствие четких критериев [4–6]. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) рецидивирующие неудачи имплантации (РНИ) при диагностированном ХЭ наблюдаются у 7,7–67,5% пациенток [7, 8].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что нарушение репродуктивной функции при

ХЭ обусловлено изменением рецептивности эндометрия, являющейся результатом провоспалительного состояния в эндометрии вследствие активации местной иммунной защиты, сопровождающейся секрецией цитокинов и хемокинов, неполноценной децидуализации и васкуляризации эндометрия, дискоординированной сократительной активности матки [9].

Зарубежные авторы указывают на высокую эффективность антибактериальной (АБ) терапии ХЭ и восстановление фертильности после нее с увеличением показателя живорождений в программах ЭКО (ОР=9,75) при условии излечения ХЭ по сравнению с продолжающейся после лечения персистенцией патологического процесса [10, 11]. При дополнении АБ-терапии внутриматочным введением богатой тромбоцитами плазмы частота наступления беременности увеличивалась до 75,9%, показатель живорождений достигал 62,7% при излечении ХЭ; тогда как при сохраняющихся признаках ХЭ они были ниже – 40,0 и 36,7% соответственно [12]. Поэтому поиски методов излечения ХЭ продолжаются, и в настоящее время широко исследуются состав микробиоты эндометрия и ее взаимодействие с иммунной системой, а также иммунопатологические процессы, следствием которых является нарушение имплантации [13–15].

Новым направлением терапии ХЭ и достижения беременности являются иммуномодулирующие средства, которые в метаанализе 53 исследований признаны «полезными» для пациентов с бесплодием и РНИ [16]. Сетевой метаанализ 16 РКИ, обобщивший результаты влияния иммуномодуляторов у пациенток с РНИ, показал наилучшие результаты при внутриматочном введении аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК), получаемых от пациенток перед ЭКО, с увеличением шансов на живорождение в 2 раза по сравнению с другими средствами [17]. Результат подтвержден в другом сетевом метаанализе (21 РКИ) с улучшением данного показателя в 3 раза [18].

Ряд отечественных исследований посвящен изучению эффективности лекарственного средства (ЛС), содержащего комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, который получают из МКПК (лейкоцитов крови свиней). Показано его положительное влияние на элиминацию возбудителей и разрешение ХЭ, экспрессию определенных генов, нормализацию баланса про- и противовоспалительных цитокинов, частоту наступления беременности и живорождений [19–21]. Преимуществами данного ЛС являются локальное действие и удобство применения пациентками самостоятельно в виде вагинальных или ректальных свечей.

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы среди пациенток, нуждающихся в ВРТ, и проведения качественных РКИ для получения доказательств высокого уровня, подтверждающих эффективность иммуномодулирующей терапии.

Цель исследования: повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, путем комплексного лечения в прегравидарном периоде с использованием комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов.

Материалы и методы

Дизайн – рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах. Дизайн был открытым для пациенток и исследователей, слепым – для специалистов, выполнявших анализ полученных результатов, для создания условий независимой оценки.

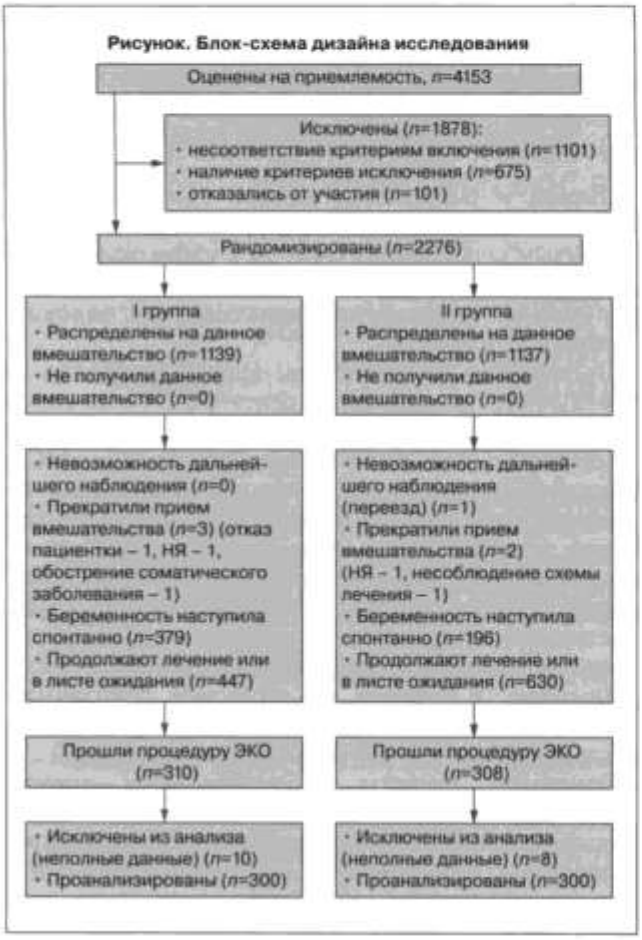
Организация исследования. Набор материала и наблюдение проводились с сентября 2019 по июнь 2023 гг. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень, Россия). Исследованию присвоено название «ТЮЛЬПАН 2» (аббревиатура от: **ТЮ**менский перинатал**ЬН**ый центр, течение и исходы беременности у **ПА**циенток с хроническим э**Н**дометритом; второе исследование). Первое исследование «ТЮЛЬПАН» было посвящено прегравидарной подготовке пациенток с тем же диагнозом и лечением, из которого часть пациенток, у которых не наступила спонтанная беременность (n=332), были включены в настоящее исследование.

Этические аспекты. При создании протокола исследования учитывались требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 64-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации, г. Форталеза, Бразилия, 2013 г.), положения «Международных этических рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с участием людей» Совета международной организации медицинских наук (ред. 2002 г.), Национального стандарта РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (2005 г.), других законодательных и нормативных документов РФ. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом (окончательная версия протокола v3.0 от 20 июля 2019 г.). Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Контингент. Приемлемыми для участия в исследовании признаны 4153 пациентки с маточной формой бесплодия, обратившиеся в Тюменский перинатальный центр и предварительно обследованные для установления причины бесплодия (блок-схема представлена на рисунке).

Расчет выборки не требовался, так как в исследование были включены все пациентки, обратившиеся за медицинской помощью за указанный период с диагнозами: женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки (N97.2), хроническая воспалительная болезнь матки (N71.1), подтвержденными гистологически и иммуногистохимически, и отвечавшие критериям включения: возраст 18–45 лет, овуляторный менструальный цикл, достаточный овариальный резерв, толщина М-эхо 8 мм и более на 12–14-й день менструального цикла по данным УЗИ, интактные маточные трубы, изокоагуляция крови, отсутствие противопоказаний к применяемым ЛС, наличие подписанного информи-

Рисунок. Блок-схема дизайна исследования



рованного добровольного согласия. Критерии исключения: гипопластический вариант ХЭ (М-эхо менее 8 мм), мужской фактор бесплодия (тератозооспермия III–IV ст.), гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, интраэпителиальные поражения шейки матки), пороки развития половых органов, иные причины бесплодия, инфекции, передающиеся половым путем и/или инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта в течение последних 6 месяцев, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, повышенная чувствительность к компонентам применяемых ЛС.

Рандомизация пациенток на 2 группы (по 300 человек) проведена с помощью метода генерации случайной последовательности распределения (использовали таблицы случайных чисел) с вероятностью распределения в группы, равной 50%; сокрытие случайной последовательности выполнено с помощью конвертов.

Методы лечения. Для лечения ХЭ и восстановления рецептивности эндометрия в прегравидарном периоде использовалась схема терапии в рамках помощи пациентам с соответствующим диагнозом, утвержденная в Тюменском перинатальном центре. Применяли ЛС, перечисленные ниже.

АБ-терапия: таблетки диспергируемые доксициклина моногидрат (препарат «Юнидокс Солютаб», «ЗиО-Здоровье», Россия) по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней; по показаниям применяли ЛС, содержащее неомицина сульфата 100 мг, тернидазола 200 мг, нистатина 100 000 ЕД и преднизолона метасульфобензоата натрия 3 мг (препарат «Тержинан», Laboratoires Bouchara-Recordati, Франция) по 1 таблетке во влагалище утром 10 дней; далее после АБ-лечения – пробиотик, содержащий лактобактерии не менее $1\times10^{7-8}$ КОЕ, по 1 суппозиторию вагинально утром в течение 10 дней.

Иммуномодулирующая терапия: комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов (МНН: белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней) – препарат «Суперлимф» (ООО «Альтфарм», Россия), суппозитории по 25 ЕД 1 раз в день вагинально вечером в течение 20 дней на один курс.

Гестагены: дидрогестерон (препарат «Дюфастон», Abbott Biologicals B.V., Нидерланды) по 1 таблетке 10 мг 1 раз в день 10 дней с 14-го по 25-й дни менструального цикла.

Все ЛС использовали в соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению, опубликованными в Реестре лекарственных средств.

Схема лечения. В обеих группах с первого цикла начинали прием гестагена во 2-ю фазу по указанной выше схеме и продолжали в течение 6 месяцев. В группе I лечение включало препарат «Суперлимф» и АБ-терапию (1 курс), во II – только АБ-терапию (1 курс). После окончания первого курса проводили контроль готовности эндометрия к ЭКО с 19-го по 22-й дни менструального цикла при помощи гистологического, иммуногистохимического исследований, а таже с учетом показателей оптической спектрометрии с использованием отечественного прибора «Фотон-Био» на 10–12-й день менструального цикла на основании показателей состояния эндометрия – индексов оксигенации, пролиферативной активности, структурированности и порфиринового индекса. В случае если показатели готовности эндометрия достигали удовлетворительных значений, пациентку направляли в центр ЭКО. В случае неудовлетворительных показателей пациентка продолжала лечение, применяя гестаген в обеих группах и в I группе – препарат «Суперлимф» по указанной выше схеме (второй курс с интервалом 2–3 месяца). Выполнение ЭКО планировалась после завершения лечения и процедур контрольного обследования и в соответствии с очередностью получения квоты. Решение об использовании метода ВРТ пациенткой принималось совместно с лечащим врачом после консультации врача-репродуктолога. Контролируемая стимуляция овуляции, забор ооцитов, витрификация и перенос эмбрионов проводились в отделении ВРТ на базе медицинского центра «Малыш» (Тюмень, Россия), клинического госпиталя «Мать и дитя» (Тюмень, Россия) согласно утвержденным в учреждениях протоколам. Использование замороженного эмбриона для переноса являлось обязательным условием для продолжения участия в данном РКИ. После витрификации вновь оценивали состояние эндометрия и при неудовлетворительных показателях проводили еще 1–2 курса приема препарата «Суперлимф», продолжая прием прогестерона; во II группе – только про-

гестерон (но не более 6 месяцев). Таким образом, интервал от витрификации до переноса составлял от 1 до 6 месяцев, из них: в I и II группах соответственно через 1 месяц – у 2,3 и 4,0% пациенток (p=0,23), 2 месяца – 22,0 и 19,7% (p=0,48), 3 месяца – 35,3 и 28,0% (p=0,05), 4 месяца – 16,7 и 17,0% (p=0,91), 5 месяцев – 14,7 и 15,7% (p=0,73), 6 месяцев – 9,0 и 15,7% (p=0,01).

Перед криопереносом пациенткам обеих групп выполнялась подготовка (праймирование) эндометрия согласно протоколу: за 132 ч до предполагаемой овуляции или 168 ч от пика лютеинизирующего гормона до переноса эмбриона назначался дидрогестерон 10 мг 2 раза в день, прием которого продолжали до 20 недель беременности. Качество эмбрионов в день переноса по классификации D. Gardner – от 3АА и выше. Осуществляли перенос только одного эмбриона.

Гипотеза. Эффективность программ ЭКО с переносом размороженного эмбриона выше у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, получавших на прегравидарном этапе комплексное лечение, включающее препарат «Суперлимф»/АБ/прогестерон, по сравнению с пациентками, получавшими только АБ/прогестерон.

Комплаенс. Прием ЛС пациентками контролировался врачом-исследователем с помощью «подсчета таблеток/суппозиториев», которые участники возвращали после окончания курса лечения. Комплаентность (соблюдение схемы вмешательства) считали адекватной, если пациенткой было принято более 80% исследуемых ЛС с даты начала до конца курса лечения.

Методы обследования пациенток включали комплекс клинических, принятых в акушерстве и гинекологии, и лабораторных исследований на этапе отбора пациенток в исследование – жалобы, анамнез, общий и гинекологический осмотр, микроскопия мазков влагалищного содержимого, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени для идентификации вирусов и исключения инфекций, передающихся половым путем (Фемофлор, ООО «ДНК-технологии», Россия); морфологическое исследование эндометрия (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400) и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с окраской синдеканом-1 для определения плазмоцитов (CD138$^+$) (ИФА набор Syndecan-1/CD138, CD138, SDC1)/Human Syndecan-1/CD138(SDC1) ELISA Kit; CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай), увеличение ×400 (положительной считали реакцию при визуализации одной плазматической клетки в 10 случайных полях зрения). Безопасность лечения (наличие/отсутствие побочных эффектов) оценивали на основании дневников наблюдения, которые пациентки заполняли самостоятельно и предъявляли врачу-исследователю на каждом визите.

Наблюдение проводили после выполнения криопереноса (оценивали частоту наступления клинической беременности на основании визуализации плодного яйца по данным УЗИ в сроке 6–8 недель), в дальнейшем – на протяжении беременности до родов с оценкой первичных и вторичных результатов лечения.

Оценка результатов. Первичные результаты – частота наступления клинической беременности после ЭКО и частота живорождения (в срок 24^0 недели и более). Вторичные – частота и гестационный срок выкидышей (до 11^6 и 12^0–23^6 недель), преждевременных (24^0–36^6 недель) и срочных родов (37^0–41^6 недель), течение беременности (частота осложнений), состояние новорожденного, частота нежелательных явлений.

Сведения о результатах получали путем выкопировки из индивидуальных карт беременной и родильницы (уч. форма № 111/у-20), медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (№ 096/у-20) и историй развития новорожденных (№ 097–1/у-97). Данные внесены в электронную базу (предварительно анонимизированы) и подвергались проверке специалистом-статистиком на готовность к анализу (удалялись пациентки с неполными данными). Окончательный анализ проводился по первичному критерию (частота наступления клинической беременности) среди 287 пациенток.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли, используя программу Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные с нормальным распределением выражали в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD), иные – в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q1; Q3). Качественные признаки указывали абсолютными числами (n), а их доли – относительными величинами (%). Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественных признаков – при помощи критерия χ^2. Значимыми считали различия при $p<0,05$ и уровнях ошибки первого и второго рода α=5% и β=20% соответственно. Анализ выполняли соответственно назначенному вмешательству (intention-to-treat analysis). Зависимость вмешательства и исхода определяли по методу Woolf путем расчета относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Социальная и клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет, Me (Q1; Q3)=36 (33; 38) лет. Большинство из них находились в возрасте 35 лет и старше – 67,3% (202/300) и 63,0% (189/300) в I и II группах соответственно, p=0,27. Анализ таблицы 1 показал отличие пациенток между группами I и II только по уровню образования, по остальным параметрам статистически значимые различия отсутствовали. Привычное невынашивание беременности (2 и более выкидыша в анамнезе) не встречалось. Данные общего осмотра и соматического статуса в обеих группах были сопоставимы.

Таблица 1. Социальная и клиническая характеристики пациенток, *n* (%)

Показатели	Группа I, *n*=300	Группа II, *n*=300	*p*
Образование и социальный статус			
Высшее, ученая степень	246 (82,0)	122 (40,7)	**<0,001**
Среднее	8 (2,7)	25 (8,3)	
Среднеспециальное	46 (15,3)	153 (51,0)	
Работает	221 (73,7)	228 (76,0)	0,51
Домохозяйка	79 (26,3)	72 (24,0)	
Семейное положение			
Замужем	169 (56,3)	178 (59,3)	0,46
Не замужем, разведены (гражданский брак)	131 (43,7)	122 (40,7)	
Отягощающие факторы			
Отягощенная наследственность	178 (59,3)	172 (57,3)	0,62
Наличие профессиональных вредностей	60 (20,0)	64 (21,3)	0,69
Менструальная и половая функции			
Менархе до 14 лет	275 (91,7)	260 (86,7)	0,07
Менархе в 14 лет и старше	25 (8,3)	40 (13,3)	
Продолжительность менструаций 2 дня и менее	0 (0)	0 (0)	1,0
Продолжительность менструаций 9 дней и более	8 (2,7)	2 (0,7)	0,06
Менструальный цикл 23 дня и менее	0 (0)	0 (0)	–
Менструальный цикл 39 дней и более	2 (0,7)	7 (2,3)	0,08
Объем менструаций 5 мл и менее	8 (2,7)	10 (3,3)	0,63
Объем менструаций 80 мл и более	48 (16,0)	45 (15,0)	0,74
Нерегулярный характер менструаций	31 (10,3)	27 (9,0)	0,58
Коитархе до 18 лет	35 (11,7)	38 (12,7)	0,33
Коитархе в 18 лет и старше	265 (88,3)	262 (87,3)	
Репродуктивная функция			
Первичное бесплодие	177 (59,0)	171 (57,0)	0,62
Вторичное бесплодие	123 (41,0)	129 (43,0)	
Одни роды	74 (24,7)	91 (30,3)	0,12
Двое родов	49 (16,3)	38 (12,7)	0,20
Преждевременные роды в анамнезе	31 (10,3)	28 (9,3)	0,68
Аборты	103 (34,3)	106 (35,3)	0,80
Выкидыши	36 (12,0)	22 (7,3)	0,05
Продолжительность бесплодия до 5 лет	72 (24,0)	135 (45,0)	0,32
5 и более лет	228 (76,0)	165 (55,0)	
ЭКО в анамнезе	67 (22,3)	59 (19,7)	0,42
Контрацепция			
Не использовала	70 (23,3)	60 (20,0)	0,95
Презерватив	166 (55,3)	139 (46,3)	0,97
Прерванный половой акт	51 (17,0)	64 (21,3)	0,88
Комбинированные оральные контрацептивы	13 (4,3)	37 (12,3)	0,54
Гинекологические заболевания в анамнезе			
Инфекции, передаваемые половым путем	32 (10,7)	39 (13,0)	0,38
Воспалительные заболевания органов малого таза	154 (51,3)	148 (49,3)	0,62
Операции на органах малого таза	192 (64,0)	172 (57,3)	0,09
Соматические заболевания в анамнезе			
Отсутствуют	193 (64,3)	203 (67,7)	0,39
Болезни органов дыхания	24 (8,0)	16 (5,3)	0,19
Болезни органов пищеварения	36 (12,0)	33 (11,0)	0,70
Болезни сердечно-сосудистой системы	47 (15,7)	48 (16,0)	0,91

Примечание: разность показателей оценивалась по критерию χ^2.

Продолжительность бесплодия в среднем составила 6,0 (4,5; 7,0) и 5,5 (4,0; 6,5) лет соответственно, p=0,06. Количество пациенток с бесплодием 5 лет и более составило 76,0% (228/300) и 55,0% (165/300) соответственно, p<0,001.

Среди пациенток I группы 1 курс лечения с использованием препарата «Суперлимф» прошли 21 человек (7,0%), 2 курса – 142 (47,3%), 3 – 100 (33,3%) и 4 курса – 37 (12,3%) пациенток.

Оценка эффективности лечения

Первичные исходы представлены в таблице 2. Общая частота наступления беременности в результате ЭКО у пациенток, прошедших прегравидарную подготовку, составила 57,0% (171/300) против 38,7% (116/300) в I и II группах соответственно, p<0,001. Комплексная терапия ХЭ с использованием препарата «Суперлимф» на прегравидарном этапе способствовала увеличению шансов наступления беременности в программах ЭКО в 1,5 раза (ОР=1,47; 95% ДИ: 1,24–1,75) по сравнению с терапией без него вне зависимости от возраста и продолжительности бесплодия.

Показатель живорождения от числа всех пациенток, прошедших ЭКО, составил в I и II группах 45,3% (136/300) и 20,7% (62/300) соответственно, p<0,0001, с увеличением шансов на рождение живого ребенка более чем в 2 раза у пациенток, получавших препарат «Суперлимф» (ОР=2,19; 95% ДИ: 1,70–2,83).

Среди пациенток в возрасте 35 лет и более наступление беременности наблюдалось чаще в I группе – 65,4% (132/202) против 40,7% (77/189) во II, p<0,001 (ОР=1,60, 95% ДИ: 1,31–1,96), и значительно лучше был показатель живорождений – 48,5% (98/202) против 18,5 (35/189) соответственно, p<0,001 (ОР=2,62, 95% ДИ: 1,887–3,65). Статистически значимой разницы между группами в частоте этих показателей у пациенток в возрасте менее 35 лет не было (p=0,41).

Среди пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более показатель наступления беременности был выше в I группе – 65,8% (150/228) против 46,1% (76/165) во II, p<0,001, равно как и частота живорождений – 50,9% (116/228) против 18,8% (31/165), p<0,001. Включение препарата «Суперлимф» в комплексную терапию у этой категории пациенток способствовало увеличению в 1,4 раза шансов наступления беременности в программах ЭКО (ОР=1,43, 95% ДИ: 1,18–1,73) по сравнению с получавшими только АБ/прогестерон, и в 2,8 раза выше были шансы на живорождение (ОР=2,76, 95% ДИ: 1,96–3,88). Статистически значимой разницы между группами в частоте этих показателей у пациенток с продолжительностью бесплодия менее 5 лет не было (p=0,94).

Рождение живого ребенка в доношенных сроках (37^0–41^6 недель) положительно зависело от приема препарата «Суперлимф» (ОР=1,19; 95% ДИ: 1,03–1,37, p=0,01), но не оказывало значимого влияния на живорождение при сроках родов менее 37 недель.

Таким образом, включение препарата «Суперлимф» в комплексную терапию ХЭ в период прегравидарной подготовки повышало вероятность наступления беременности в программах ЭКО с криопереносом (в 1,5 раза), в том числе у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более. Вероятность рождения живого ребенка при приеме препарата «Суперлимф» у пациенток с доношенной беременностью была выше в 2 раза, а в когорте с бесплодием 5 лет и более – в 2,8 раза.

Вторичные исходы представлены в таблице 3 (расчет проведен от числа наступивших беременностей и от числа родившихся). Общая частота самопроизвольных выкидышей (СПВ) у пациенток, получавших комплексное лечение с препаратом «Суперлимф», была ниже в 2 раза и составила 19,9% (34/171) против 38,8% (45/116) во II группе, p<0,001 (ОР=0,55, 95% ДИ: 0,35–0,75).

Комплексная терапия препаратом «Суперлимф» в группе I способствовала снижению риска СПВ в ранние сроки в 2 раза по сравнению со II (ОР=0,53, 95% ДИ: 0,34–0,84, p=0,006), но не оказывала статистически значимого влияния на частоту СПВ в поздние сроки (p=0,06). Общая частота преждевременных родов (ПР) (менее 37^0 недель) в I и II группах составила 6,4% (11/171) против 13,8% (16/116) соответственно, p=0,05, с уменьшением риска рождения недоношенного ребенка в I группе по сравнению со II в 2 раза (ОР=0,47; 95% ДИ: 0,23–0,97).

Таким образом, лечение пациенток с ХЭ в прегравидарном периоде с использованием комплекса «Суперлимф»/АБ/прогестерон способствовало снижению риска СПВ в ранние сроки и ПР ранее 37^0 недель в 2 раза у пациенток, забеременевших в

Таблица 2. Частота наступления беременности и живорождений, *n* (%)

Параметры	Группа I, *n*=300	Группа II, *n*=300	ОР (95% ДИ)	*p*
Наступление беременности, всего	171 (57,0)	116 (38,7)	1,47 (1,24–1,75)	**<0,001**
Живорождение (от числа прошедших ЭКО)	136 (45,3)	62 (20,7)	2,19 (1,70–2,83)	**<0,0001**
Живорождение (от числа беременностей), всего	136 (79,5)	62 (53,5)	1,49 (1,24–1,79)	**<0,0001**
Из них в сроки: 24^0–27^6 нед.	0	2 (3,2)	–	–
28^0–33^6 нед.	6 (4,4)	8 (12,9)	0,55 (0,17–1,73)	0,06
34^0–36^6 нед.	5 (3,7)	4 (6,5)	0,57 (0,16–2,05)	0,62
37^0–41^6 нед.	125 (91,9)	48 (77,4)	1,19 (1,03–1,37)	**0,01**

Примечание: разность показателей оценивалась по критерию χ^2.

Таблица 3. Исходы и течение беременностей, состояние новорожденных

Параметры/число наступивших беременностей	Группа I, *N*=171	Группа II, *N*=116	ОР (95% ДИ)	*p*
Исходы беременности, n (%)				
СПВ, всего	34 (19,9)	45 (38,8)	**0,51** (0,35–0,75)	**<0,001**
Из них: до 11^6 нед.	26 (15,2)	33 (28,5)	**0,53** (0,34–0,84)	**0,006**
12^0–23^6 нед.	8 (4,7)	12 (10,3)	0,45 (0,19–1,07)	0,06
Преждевременные роды	11 (6,4)	16 (13,8)	**0,47** (0,23–0,97)	**0,05**
Из них: 24^0–27^6 нед.	0 (0)	2 (1,7)	0,34 (0,03–3,70)	0,73
28^0–33^6 нед.	6 (3,5)	8 (6,9)	0,51 (0,18–1,43)	0,30
34^0–36^6 нед.	5 (2,9)	6 (5,2)	0,57 (0,18–1,81)	0,51
Срочные роды 37^0–41^6 нед.	126 (73,7)	55 (47,4)	**1,41** (1,16–1,73)	**<0,001**
Течение беременности, n (%)				
Преэклампсия	18 (10,5)	23 (19,8)	**0,53** (0,30–0,94)	**0,04**
ПОНРП	7 (4,1)	10 (8,7)	0,48 (0,19–1,21)	0,11
Гипоксия плода	10 (5,9)	20 (17,2)	**0,34** (0,17–0,70)	**0,002**
ЗРП	6 (3,5)	14 (12,1)	**0,29** (0,12–0,74)	**0,006**
Антенатальная гибель плода	2 (1,1)	9 (7,8)	**0,15** (0,03–0,69)	**0,001**
Состояние новорожденных				
Параметры/число родившихся детей	**Группа I, *N*=136**	**Группа II, *N*=62**	**ОР (95% ДИ)**	***p***
Вес при рождении, г, Me (Q1; Q3)	3400 (3150; 3600)	3400 (2900; 3700)	–	0,49
Вес менее 2500 г, *n* (%)	14 (10,3)	13 (21,0)	0,49 (0,25–0,98)	**0,04**
Апгар 1-я мин., баллы, Me (Q1; Q3)	8 (8; 8)	7 (7; 8)	–	**<0,001**
Апгар 5-я мин., баллы, Me (Q1; Q3)	9 (8; 9)	8 (8; 8)	–	**<0,001**

Примечание: разность показателей исходов и течения беременности оценивалась по критерию χ^2, состояние новорожденных – по критерию Манна–Уитни.
ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СПВ – самопроизвольный выкидыш, ПР – преждевременные роды, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ЗРП – задержка роста плода.

результате ЭКО, но статистически значимого влияния на риск СПВ в поздние сроки не оказывало.

Использование препарата «Суперлимф» в комплексном лечении ХЭ перед криопереносом способствовало снижению риска осложнений беременности (табл. 3): преэклампсии – в 2 раза (ОР=0,53, 95% ДИ: 0,30–0,94, p=0,04), гипоксии и задержки роста плода – в 3 раза (ОР=0,34, 95% ДИ: 0,17–0,70, p=0,002 и ОР=0,29, 95% ДИ: 0,12–0,74, p=0,006 соответственно), а также антенатальной гибели плода – в 6,7 раза (ОР=0,15, 95% ДИ: 0,03–0,69, p=0,001).

Вес детей при рождении колебался от 2700 до 3700 г и в среднем статистически значимо не отличался между группой I по сравнению со II (p=0,49). Частота рождения детей весом менее 2500 г в группах I и II составила 10,3% (14/136) и 21,0% (13/62) соответственно, p=0,04 (ОР=0,49; 95% ДИ 0,25–0,98), что свидетельствует о снижении риска рождения маловесных детей в 2 раза при использовании комплекса с препаратом «Суперлимф». Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах составила в среднем 8–9 и 7–8 баллов соответственно и была статистически значимо ниже у пациенток, получавших терапию без препарата «Суперлимф» (p<0,001). Отклонений в неврологическом статусе у новорожденных не наблюдалось в обеих группах.

После проведенного лечения наблюдалось разрешение ХЭ по данным ИГХ с отсутствием плазматических клеток в микропрепарате эндометрия в группах I и II у 79,3% (238/300) и 50,7% (152/300) пациенток, соответственно (ОР=1,57; 95% ДИ 1,38–1,77, p<0,001). По данным гистологического исследования отмечено уменьшение лимфоидных инфильтратов в равной степени в обеих группах и снижение выраженности фиброза в группе I.

В двух наблюдениях (по одному в каждой из групп) потребовалось прекращение лечения вследствие возникновения нежелательных явлений – оба характеризовались диспепсией, тошнотой, рвотой, что было обусловлено реакцией желудочно-кишечного тракта на прием антибиотика. У 5 и 4 пациенток соответственно наблюдались дискомфорт или жжение во влагалище после введения антимикробного ЛС, что не требовало отмены препарата.

Таким образом, течение и исходы беременностей, наступивших в результате ЭКО с криопереносом, значительно отличались в лучшую сторону у пациенток с ХЭ, получавших на прегравидарном этапе комплексное лечение, в состав которого был включен препарат иммуномодулирующего действия «Суперлимф».

Обсуждение

Преодоление маточной формы бесплодия, связанного с ХЭ, представляет определенные трудности, что обусловлено сложностью патогенеза этого состо-

яния. Среди причин неудачных попыток ЭКО выделяют два фактора – неспособность к внутриматочной нидации полученных *in vitro* эмбрионов (эмбриональный фактор) либо снижение рецептивности эндометрия (эндометриальный фактор); при этом последний, при условии получения эмбрионов хорошего качества, приобретает ведущую роль, обусловливая до 70% неудач ЭКО, что мотивирует ученых к поиску новых методов воздействия на эндометрий.

Большинство авторов поддерживают применение АБ в терапии ХЭ как формы воспалительного заболевания органов малого таза. Однако формирование хронического воспаления в эндометрии связано не столько с вирулентностью микроорганизмов, сколько с особенностями иммунной реакции макроорганизма на локальном уровне. Именно от реакции иммунной системы зависит формирование постинфекционного воспалительного синдрома, гистохимически ассоциированного с образованием в макрофагах и нейтрофилах эндометрия особых белковых комплексов (инфламмасом) и сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, которые поддерживают воспалительный процесс после элиминации возбудителя [22]. Это обосновывает использование в комплексной терапии ХЭ иммуномодулирующих средств, обладающих нормализующим действием.

В публикуемых исследованиях частота наступления беременности и живорождения в программах ЭКО после АБ-терапии ХЭ отличается большой вариабельностью. Так, в метаанализе 12 РКИ разница между указанными показателями, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, не обнаружена [10], тогда как у пациенток с подтвержденным излечением ХЭ была выше и в отдельных исследованиях достигала 43,2 и 32,8% соответственно [23, 24] с максимальными показателями 65,2 и 60,8% соответственно в одном исследовании [25] у пациенток с разрешением ХЭ (при средней продолжительности бесплодия 2–3 года). Дополнение к АБ внутриматочного введения МКПК увеличивало шансы на беременность в 2 раза, составив 46,2 против 20,9% у получавших только АБ; этот результат, по мнению авторов, указывает на четкую роль иммуномодуляции эндометрия и воспалительного процесса в успехе ЭКО [26]. В другом исследовании у пациенток, получавших МКПК, беременность и живорождение были достигнуты у 41,2 и 35,3% против 11,1 и 5,5% соответственно без лечения [27]. Отечественные авторы использовали МКПК, активированные хорионическим гонадотропином человека в стимулированных циклах и с криопереносом у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе; при этом частота наступления клинической беременности составила 29,4 и 36% соответственно против 4,5 и 20,8% соответственно с использованием плацебо (p=0,03) (при продолжительности бесплодия в среднем 5–6 лет); данные о живорождении не приводятся [28]. В настоящем исследовании общая частота наступления беременности и живорождения в результате ЭКО после лечения АБ/прогестероном в прегравидарном периоде составила 38,7 и 20,7% соответственно, тогда как в комплексе с препаратом «Суперлимф» эти показатели достигли 57,0% (p<0,001) и 45,3% (p<0,001) соответственно, с увеличением шансов на наступление беременности и рождение живого ребенка в 1,5 и 2 раза соответственно (при продолжительности бесплодия от 4,5 до 7 лет).

То есть показатели эффективности ЭКО после АБ-терапии, полученные во II группе, можно считать сопоставимыми с результатами других исследований [23, 24], а в группе получавших препарат «Суперлимф» они были выше даже по сравнению с результатами у пациенток, применявших аутологичные МКПК [26–28].

Известно, что успешность циклов ЭКО снижается с увеличением возраста матери [29, 30]. Так, по последним данным, частота наступления беременности в результате ЭКО у пациенток в возрасте 30–34, 35–39 и 40–43 лет составила 52,6, 24,7 и 9,4% соответственно (p<0,0001) [31]. В настоящем исследовании среди пациенток в возрасте 35 лет и более при использовании препарата «Суперлимф» в прегравидарной подготовке к ЭКО наступление беременности наблюдалось чаще – у 65,8 против 46,1% пациенток, не применявших его (ОР=1,60), и значительно лучше был показатель живорождений: 50,9 против 18,8% соответственно (ОР=2,62), что превышает аналогичные результаты, полученные в других исследованиях, прегравидарная подготовка в которых не проводилась.

В литературе отмечается, что при длительном течении бесплодия (более 5 лет) вероятность наступления спонтанной беременности практически отсутствует; при необъяснимом бесплодии у таких пациенток шансов на зачатие не больше даже при лечении [1], а показатели живорождения после ЭКО – ниже [32, 33]. В нашем исследовании выявлена связь между приемом препарата «Суперлимф» с увеличением в 1,4 раза шансов наступления беременности в программах ЭКО у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более (ОР=1,43), и в 2,8 раза выше были шансы на живорождение (ОР=2,76) по сравнению с теми, кто получал только АБ/прогестерон.

Согласно мировой статистике, частота СПВ после ЭКО может достигать 20–40% [34]. Однако авторы отмечают, что частота выкидышей не связана непосредственно с процедурой ЭКО, а может быть вызвана другими факторами, такими как инфекции, нарушения в иммунной системе и другими заболеваниями. Утверждается, что даже при разрешении ХЭ под влиянием АБ повышенный риск СПВ среди женщин, проходящих лечение ЭКО, сохраняется (ОШ=1,49) по сравнению с пациентками без ХЭ [35]. В систематическом обзоре и метаанализе 17 РКИ показано, что при ЭКО повышен риск ПР (ОР=1,84) и рождения детей с низкой массой тела <2500 г (ОР=1,60) по сравнению со спонтанными беременностями [36]. Комплексная терапия ХЭ в прегравидарном периоде с использованием препарата «Суперлимф» в комбинации с АБ/прогестероном способствовала уменьшению риска СПВ в ранние сроки и ПР в 2 раза и низкой массы тела новорожденного в 3 раза по сравнению с лечением АБ/прогестерон, составив соответственно 19,9; 6,4 и 10,3%, что было ниже по сравнению с исходами, которые

приводятся в работах других авторов [34–36]. Более низкая частота этих осложнений может быть связана с тем, что экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии и строме эндометрия увеличивается в 3 и 2,7 раза соответственно и улучшаются показатели ангиогенеза и васкуляризации эндометрия под влиянием препарата «Суперлимф», что было показано в исследованиях Доброхотовой Ю.Э. и соавт. [37]. Авторами также установлены восстановление экспрессии факторов врожденного иммунитета, купирование хронического воспаления и нормализация рецептивности ткани [38].

Течение беременности после ЭКО сопровождается повышенным риском преэклампсии (ОШ=2,97) [39] и низкого веса плода для гестационного возраста (ОР=1,50) [40] по сравнению со спонтанной беременностью. Данных о частоте гипоксии и антенатальной гибели плода в доступной литературе не найдено. При дополнении комплексного лечения препаратом «Суперлимф» улучшается не только состояние эндометрия, но и процесс инвазии трофобласта после имплантации, что является критическим для нормального функционирования плаценты в дальнейшем и влияет на течение беременности. Это подтверждается снижением риска преэклампсии в 2 раза, гипоксии и задержки роста плода в 3 раза, а также антенатальной гибели плода в 6,7 раза.

Препарат «Суперлимф» представляет собой комплекс, в состав которого входят противомикробные белковые молекулы, цитокины, такие как интерлейкины-1 и -6, фактор торможения миграции макрофагов, фактор некроза опухоли α, трансформирующий ростовой фактор β, а также ряд минорных примесей хемокинов (семейство структурно-гомологичных цитокинов) в необходимой концентрации. Регуляция иммунного ответа осуществляется именно цитокинами, которые являются естественными передатчиками сигналов между иммунными клетками [16]. Если активация клеток недостаточна, дополнительная экзогенная доза цитокинов приводит к усилению их функциональной активности, и, напротив, при избыточной активности подавляет ее и вызывает нормализацию их деятельности. Это положение подтверждается Тапильской Н.И. и соавт., в исследовании которых установлено снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD20^+$) в стромальном компоненте эндометрия и, наоборот, увеличение Т-хелперов ($CD4^+$), что сопровождалось существенным снижением признаков ХЭ и наблюдалось у значительно большего числа пациенток, получавших АБ-терапию плюс препарат «Суперлимф», по сравнению с получавшими АБ-терапию [19].

Хотя научного консенсуса относительно наилучшего иммунологического лечения пациентов с ХЭ с несбалансированным соотношением Th1/Th2 или иммунной дисрегуляцией не достигнуто, тем не менее, недавние исследования показали потенциал использования МКПК как хорошего способа модулирования рецептивности эндометрия [41], вариантом которого является введение комплекса экзогенных природных противомикробных пептидов и цитокинов, продемонстрировавший лучшие результаты.

Заключение

Использование препарата «Суперлимф» в комплексе с АБ/прогестероном для лечения маточной формы бесплодия, обусловленной ХЭ, в период прегравидарной подготовки позволяет улучшить результаты ЭКО.

Лечение ХЭ на прегравидарном этапе перед выполнением ЭКО с криопереносом, включающее препарат «Суперлимф» в дозе 25 ЕД 1 раз в день вагинально по 20 дней 2–3 курсами с перерывом 2–3 месяца, АБ в первом курсе и прогестерон во вторую фазу цикла в течение 6 месяцев способствует повышению частоты наступления беременности до 57%, увеличивает шансы на рождение живого ребенка в 2 раза, а у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более – в 2,8 раза, и способствует снижению частоты осложнений во время гестации – СПВ в ранние сроки, преэклампсии и ПР – в 2 раза, гипоксии и задержки роста плода – в 3 раза, антенатальной гибели плода – в 6,7 раза по сравнению с пациентками, получавшими только АБ/прогестерон.

Литература/References

1. *Gnoth C., Godehardt E., Frank-Herrmann P., Friol K., Tigges J., Freundl G.* Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum. Reprod. 2005; 20(5): 1144-7. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh870.
2. *Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T.* Endometritis: new time, new concepts. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 344-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
3. *Yasuo T., Kitaya K.* Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. Diagnostics. 2022; 12(11): 2711. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12112711.
4. *Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C.* et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. Fertil. Steril. 2017; 108(2): 289-95.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
5. *Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W., Li T.C.* Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. Reprod. Biomed. Online. 2018; 36(1): 78-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008.
6. *Bouet P.E., El Hachem H., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I.J., Sylvestre C.* Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil. Steril. 2016; 105(1): 106-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
7. *Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A, Kitazawa J., Morimune A.* et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45(5): 951-60. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13937.
8. *Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C.C., Yu M.Y., Laird S., Li T.C.* Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. Fertil. Steril. 2018; 109(5): 832-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
9. *Buzzaccarini G., Vitagliano A., Andrisani A., Santarsiero C.M., Cicinelli R., Nardelli C.* et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(12): 2897-911.
10. *Liu J., Liu Z.A., Liu Y., Cheng L., Yan L.* Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive

failures (RIF and RPL): a systematic review and meta-analysis. Front. Med. (Lausanne). 2022; 9: 980511. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.980511.

11. *Li J., Li X., Ding J., Zhao J., Chen J., Guan F.* et al Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis. Front. Cell Dev. Biol. 2023; 11: 1088586. https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2023.1088586.
12. *Huang W., Liu B., He Y., Xie Y., Liang T., Bi Y.* et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. J. Reprod. Immunol. 2020; 140: 103146. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146.
13. *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.
14. *Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F.* Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. Hum. Immunol. 2018; 79(9): 693-701. https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.003.
15. *Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S.* Chronic endometritis and infertility. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 43(4): 185-92. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185.
16. *Melo P., Thornton T., Coomarasamy A., Granne I.* Evidence for the effectiveness of immunologic therapies in women with subfertility and/or undergoing assisted reproduction. Fertil. Steril. 2022; 117(6): 1144-59. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.015.
17. *Liu M., Yuan Y., Qiao Y., Tang Y., Sui X., Yin P., Yang D.* The effectiveness of immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. Sci. Rep. 2022; 12(1): 18434. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-21014-9.
18. *Wang C., Guan D., Li R., Bing Z., Yang Y., Yang K.* Comparative efficacies of different immunotherapy regimens in recurrent implantation failure: A systematic review and network meta-analysis. J. Reprod. Immunol. 2021; 148: 103429. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2021.103429.
19. *Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будиловская О.В., Крысанова А., Горский А.Г., Гзгзян А.М., Коган И.Ю.* Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 91-100. [Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Gorsky A.G., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu. Efficacy of local cytokine therapy for chronic endometritis in infertile patients. Obstetrics and Gynecology. 2022; (2): 91-100. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100.
20. *Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В, Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С.* Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 125-32. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Zaidieva Z.S., Skalnaya V.S. Modulation of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. Obstetrics and Gynecology. 2019; (5): 125-32 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132.
21. *Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В.* Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 82-91. [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Cytokine profile of patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(6): 82-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-82-91.
22. *Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н.* Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. Гинекология. 2016; 18(2): 44-50. [Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N. Chronic endometritis as a result of infectious inflammatory diseases of the uterus. Gynecology. 2016; 18(2): 44-50. (in Russian)].
23. *Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y., Nishiyama R., Yamaguchi K., Takeuchi T., Ishikawa T.* Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78(5). https://dx.doi.org/10.1111/aji.12719.
24. *Vaduva C.C., Sandulescu M.S., Tenovici M., Siminel M.A., Novac M.B.* Results of in vitro fertilization after diagnosis and treatment of chronic endometritis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2023; 27(3): 1069-76. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202302_31203.
25. *Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U.* et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum. Reprod. 2015; 30(2): 323-30. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu292.
26. *Yang J., Feng L.* Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study. Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 76(3): 212-6. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12542.
27. *Yoshioka S., Fujiwara H., Nakayama T., Kosaka K., Mori T., Fujii S.* Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer. Hum. Reprod. 2006; 21(12): 3290-4. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del312.
28. *Аммн Т.С., Перминова С.Г., Кречетова Л.В., Вторушина В.В.* Эффективность внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2018; 2: 28-33. [Amyan T.S., Perminova S.G., Krechetova L.V., Vtorushina V.V. Efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells before embryo transfer in patients with repeated implantation failures in assisted reproductive technology programs. Gynecology. 2018; (2): 28-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.28-33.
29. *Tan T.Y., Lau S.K., Loh S.F., Tan H.H.* Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. Singapore Med. J. 2014; 55(6): 305-9. https://dx.doi.org/10.11622/smedj.2014081.
30. *Seshadri S., Morris G., Serhal P., Saab W.* Assisted conception in women of advanced maternal age. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 70: 10-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.012.
31. *Adebayo F.O., Ameh N., Adesiyun A.G., Ekele B.A., Wada I.* Correlation of female age with outcome of IVF in a low-resource setting. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2023; 161(1): 283-8. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14545.
32. *van Loendersloot L.L., van Wely M., Limpens J., Bossuyt P.M., Repping S., van der Veen F.* Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2010; 16(6): 577-89. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq015.
33. *Zhang L., Cai H., Li W., Tian L., Shi J.* Duration of infertility and assisted reproductive outcomes in non-male factor infertility: can use of ICSI turn the tide? BMC Womens Health. 2022; 22(1): 480. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-02062-9.
34. *Basirat Z., Kashifard M., Golsorkhtabaramiri M., Mirahi P.* Factors associated with spontaneous abortion following intracytoplasmic sperm injection (ICSI). JBRA Assist. Reprod. 2019; 23(3): 230-4. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20190028.
35. *Duan H., Li X., Hao Y., Shi J., Cai H.* Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. Fertil. Steril. 2022; 118(2): 337-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.026.
36. *McDonald S.D., Han Z., Mulla S., Murphy K.E., Beyene J., Ohlsson A.;* Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 146(2): 138-48. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.05.035.
37. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Ильязов Т.К., Рассохина О.В.* Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бес-

плодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 98-104. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S., Ilyazov T.K., Rassokhina O.V. Clinical and immunological parallels in patients with infertility and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 98-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.

38. *Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р.* Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 119-26. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. Obstetrics and Gynecology. 2021; (2): 119-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.119-126.

39. *Keukens A., van Wely M., van der Meulen C., Mochtar M.H.* Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2022; 37(3): 586-99. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab267.

40. *Mitter V.R., Fasel P., Berlin C., Amylidi-Mohr S., Mosimann B., Zwahlen M.* et al. Perinatal outcomes in singletons after fresh IVF/ICSI: results of two cohorts and the birth registry. Reprod. Biomed. Online. 2022; 44(4): 689-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.12.007.

41. *Benkhalifa M., Joao F., Duval C., Montjean D., Bouricha M., Cabry R.* et al. Endometrium immunomodulation to prevent recurrent implantation failure in assisted reproductive technology. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(21): 12787. https://dx.doi.org/10.3390/ijms232112787.

Поступила 10.08.2023
Принята в печать 16.08.2023
Received 10.08.2023
Accepted 16.08.2023

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
Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Остроменский Владимир Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М, ostromenskyvv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8290-5767
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, kukarskay@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8275-3553
Шилова Наталья Владимировна, к.м.н., медицинский директор, Ген-лаб, 107078, Россия, Москва, ул. Каланчевская, д. 31, с. 4, nvshilova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6734-0147
Автор, ответственный за переписку: Антон Александрович Суханов, such-anton@yandex.ru

Authors' information:
Anton A. Sukhanov, PhD, Head of the Department of Family Planning and Reproduction, Tyumen Perinatal Center, 1 Daudelnaya str., Tyumen, 625002, Russia; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 10 Permyakov str., Tyumen, 625013, Russia, such-anton@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9092-9136
Galina B. Dikke, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, galadikke@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9524-8962
Vladimir V. Ostromensky, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, 22 Liter M, Moskovskiy Ave., Saint Petersburg, 190013, Russia, ostromenskyvv@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8290-5767
Irina I. Kukarskaya, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 10 Permyakov str., Tyumen, 625013, Russia; Chief Physician, Tyumen Region Perinatal Center, 1 Daudelnaya str., Tyumen, 625002, Russia; Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology, Department of Health of the Tyumen Region, kukarskay@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8275-3553
Natalya V. Shilova, PhD, Medical director, Gen-lab Ltd, 31-4 Kalanchevskaya str., Moscow, 107078, Russia, nvshilova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6734-0147
Corresponding author: Anton A. Sukhanov, such-anton@yandex.ru

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БЕСПЛОДИЯ ДЛЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЭКО

30 ЛЕТ
научных исследований

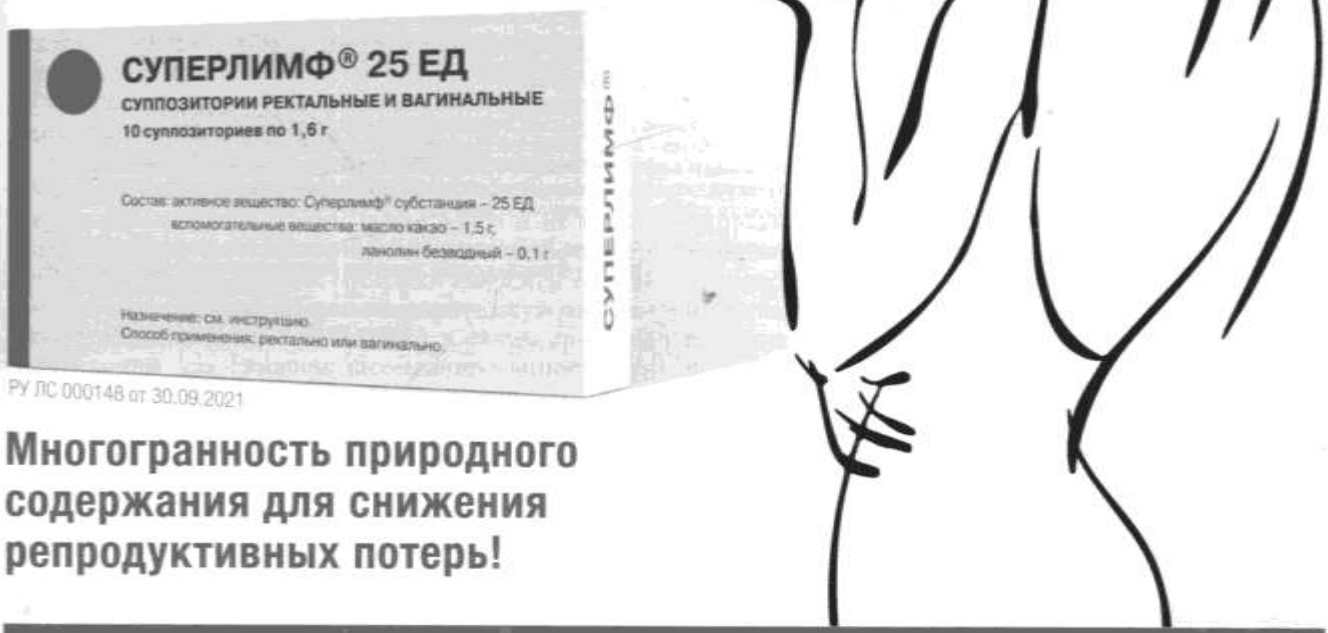
БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ!

Комплексная терапия с Суперлимфом при ЭКО повышает:

- **частоту наступления беременности в результате криопереноса** до 57% [1]
- **шансы наступления беременности** в 1,5 раза [1]
- **шансы рождения живого ребенка более чем** в 2 раза [1]



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021

Многогранность природного содержания для снижения репродуктивных потерь!

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

реклама

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА В ГИНЕКОЛОГИИ

Больше информации на сайте:
www.superlimf.ru

Центр иммунотерапии «ИммуноХелп»

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Течение и исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом, получавших комплексное лечение с использованием препарата суперлимф на прегравидарном этапе (рандомизированное контролируемое испытание «Тюльпан 2») Суханов А.А., Дикке Г.Б. с соавт. «Акушерство и гинекология»№8, 2023

©Коллектив авторов, 2023

Х.М. ОМАРОВА[1], Р.Г. ОМАРОВА[1], Т.Х.-М. ХАШАЕВА[1], И.Х. МАГОМЕДОВА[2]

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА МЕТОДОМ ДОППЛЕРОМЕТРИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

[1]ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Цель: *Оценка состояния плода по данным ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде от беременных с врастанием плаценты.*
Материалы и методы: *В ретроспективном исследовании приняли участие 35 беременных с врастанием плаценты. Всем беременным проводилась УЗДГ-оценка состояния маточно-плацентарно-плодового кровотока.*
Результаты: *Нарушения гемодинамики выявлены у 71,4% беременных с врастанием плаценты. Из них нарушения маточно-плацентарного кровотока выявили у 17/35 (48,6%), нарушения плодово-плацентарного кровотока – у 5/35 (14,3%); критические значения одновременного нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающие критических изменений (сохранен диастолический кровоток), выявили у 3/35 (8,5%) беременных. При этом отмечается повышение индекса резистентности и пульсационного индекса.*
Заключение: *Результаты УЗДГ свидетельствуют, что у пациенток с врастанием плаценты выявляются нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе, так как нарушается сопряженность плацентарной гемодинамики на материнской и плодовой сторонах; причиной этих нарушений в значительной степени является патологически инвазированная плацента. Выявлена связь между нарушением гемодинамики в фетоплацентарном комплексе и рождением детей в состоянии асфиксии различной степени тяжести.*

Ключевые слова: *беременность, врастание плаценты, допплерография, фетоплацентарный комплекс.*

Вклад авторов: Омарова Х.М., Омарова Р.Г. – концепция и дизайн исследования; Омарова Р.Г. – сбор и обработка материала; Омарова Х.М., Хашаева Т.Х.-М. – редактирование; Омарова Р.Г., Магомедова И.Х. – написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 45 от 28.12.2019).
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: Омарова Х.М., Омарова Р.Г., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х. Оценка состояния плода методом допплерометрии у беременных с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 136-140
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.22

©A group of authors, 2023

KH.M. OMAROVA[1], R.G. OMAROVA[1], T.KH.-M. KHASHAEVA[1], I.KH. MAGOMEDOVA[2]

ASSESSMENT OF THE STATE OF THE FETUS BY DOPPLEROMETRY IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTA INCRETA

[1]Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala, Russia
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Objective: *Assessment of the state of the fetus by ultrasound dopplerography (USDG) and the condition of newborns from pregnant women with placenta increta in the early neonatal period.*
Materials and methods: *35 pregnant women with placenta increta were included in a retrospective study. All pregnant women underwent assessment of the state of the utero-placental-fetal blood flow using USDG.*
Results: *Hemodynamic disorders were detected in 71.4% of pregnant women with placenta increta. Uteroplacental blood flow disorders were detected in 17/35 (48.6%), fetal-placental blood flow disorders – in 5/35 (14.3%); critical values of simultaneous disturbances of uteroplacental and fetal-placental blood flow, which did not reach critical changes (diastolic blood flow was preserved), were detected in 3/35 (8.5%) pregnant women. At the same time, an increase in the resistance index and the pulsation was revealed.*
Conclusion: *The results of USG indicated hemodynamic disturbances in the fetoplacental complex in patients with placenta increta, since the conjugation of placental hemodynamics on the maternal and fetal sides was disturbed; the cause of these disorders was largely a pathologically invaded placenta. A relationship between hemodynamic*

disturbances in the fetoplacental complex and the birth of children in a state of asphyxia of varying severity was found.

Keywords: *pregnancy, placenta increta, Doppler sonography, fetoplacental complex.*

Authors' contributions: Omarova Kh.M., Omarova R.G. – study concept and design; Omarova R.G. – collection and processing of material; Omarova Kh.M., Khashaeva T.Kh.-M. – editing; Omarova R.G., Magomedova I.Kh. – writing text.
Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interests.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the local Ethics Committee of the Dagestan State Medical University (Protocol No. 45 dated December 28, 2019).
Patient Consent for Publication: All patients signed 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: Omarova Kh.M., Omarova R.G., Khashaeva T.Kh.-M., Magomedova I.Kh. Assessment of the state of the fetus by dopplerometry in pregnant women with placenta increta. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 136-140 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.22

В последние десятилетия появилась еще одна причина маточных акушерских кровотечений – врастание плаценты в стенку матки, а в некоторых случаях – в органы малого таза. Известно, что еще в середине 90-х гг. прошлого века врастание плаценты выявлялось у 1 беременной на 50 тыс. родов. Однако в последние десятилетия частота выявления данной патологии выросла в 10 раз.

Одним из факторов риска врастания плаценты считаются рубец на матке и частые внутриматочные вмешательства. По данным медицинской статистики с 2000 по 2020 гг., частота операций кесарева сечения увеличилась с 24 до 37%. При этом рост частоты врастания плаценты происходит синхронно с увеличением числа оперативного родоразрешения при предыдущих родах [1–3].

Врастание плаценты – это «патологически инвазированная плацента», которая не отделяется от стенки матки естественным путем после родов и не может быть отделена без патологической кровопотери. При этом нарушается процесс отслойки плаценты от стенок матки, провоцирующий патологическую массивную кровопотерю и приводящий к таким грозным состояниям, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, респираторный дистресс-синдром и гиповолемический шок [3, 4].

Актуальность данной проблемы заключается в том, что возникает жизнеугрожающее состояние для беременной. По данным ВОЗ, частота материнской смертности при кровотечениях, вызванных патологическим прикреплением плаценты, варьирует от 7 до 52% [5, 6].

К настоящему времени в литературе достаточно данных, посвященных проблеме врастания плаценты, определены факторы риска, методы диагностики, представлены клинические наблюдения, описаны случаи материнской смертности. Но в опубликованных работах не проводились исследования, посвященные оценке маточно-плацентарно-плодового кровотока во время беременности у женщин с врастанием плаценты. Кроме того, нет данных, посвященных состоянию новорожденных от этой категории женщин.

Таким образом, изучение состояния плода и оценка новорожденного являются необходимым основанием для выработки более строгих и адекватных подходов к выбору срока и способа родоразрешения у беременных с врастанием плаценты.

Цель настоящего исследования: оценка состояния плода по данным ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) и состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде от беременных с врастанием плаценты.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 35 случаев врастания плаценты у беременных, которые были родоразрешены в период с 2019 по 2022 гг. в родильных домах №2 им. Р.А. Каримова и в Республиканском перинатальном центре г. Махачкалы. Все беременные соответствовали критериям включения.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз врастания плаценты методом трансвагинального сканирования, цветового допплеровского картирования и магнитно-резонансной томографии; письменное информированное согласие пациенток и разрешение этического комитета Дагестанского государственного медицинского университета (протокол № 45 от 28.12.2019).

В исследовании принимали участие 35 беременных с врастанием плаценты и 35 их новорожденных.

С целью оценки состояния плода проводили УЗДГ по стандартной методике на аппарате Aloka SD SSD 3500 (Япония). При этом определяли сопротивление сосудов правой и левой маточных артерий, артерий пуповины и средней мозговой артерии плода.

Оценку состояния новорожденных проводили по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. Как удовлетворительное расценивалось состояние при оценке новорожденного 7–10 баллов; 4–6 баллов – асфиксия средней степени; 0–3 балла – асфиксия тяжелой степени.

Результаты

В результате проведенных исследований установлено, что все беременные с врастанием плаценты были в позднем репродуктивном возрасте. При этом возраст обследуемых составил в среднем 37,8 года.

По данным анамнеза выяснено, что у беременных с врастанием плаценты часто встречались экстрагенитальные заболевания: ожирение I–III степени – у 20/35 (57,1%), варикозное расширение вен матки и придатков – у 15/35 (42,8%), железодефицитная анемия легкой степени – у 22/35 (62,8%), миопия различной степени тяжести – у 6/35 (17,1%), хронический пиелонефрит – у 5/35 (14,2%). В единичных случаях у беременных выявлялись мочекаменная болезнь – у 2/35 (5%), тромбофлебит вен нижних конечностей – у 2/35 (5,7%), диффузный зоб – у 3/35 (8,5%), гастрит – у 3/35 (8,5%) и наследственная тромбофилия – у 1/35 (2,8%) беременной.

При изучении гинекологического анамнеза нами установлено, что у беременных с врастанием плаценты часто встречались заболевания половых органов (табл. 1).

Течение беременности у женщин с врастанием плаценты осложнилось угрозой прерывания – у 17/35 (48,5%), ранним токсикозом – у 10/35 (28,5%), угрозой преждевременных родов – у 29/35 (82,8%), отеками беременных – у 6/35 (17,1%) пациенток. Также у 18/35 (51,4%) беременных выявлено предлежание плаценты.

Результаты УЗДГ фетоплацентарного комплекса (ФПК) показали нарушения гемодинамики у 25/35 (71,4%) пациенток с врастанием плаценты (табл. 2).

Нарушения маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке, т.е. нарушения в системе маточных артерий, выявили у 17/35 (48,5%) беременных. Нарушения плодово-плацентарного кровотока при сохранном маточно-плацентарном кровотоке выявили у 4/35 (11,4%); критические значения одновременного нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающие критических изменений (сохранен диастолический кровоток), – у 3/35 (8,5%) беременных.

С учетом того, что у всех обследуемых имелись врастание плаценты и рубец на матке после двух и более кесаревых сечений, им было проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. При этом экстренное кесарево сечение было выполнено 28/35 (80%) и плановое кесарево сечение – 7/35 (20%) беременным.

Таблица 1. Данные гинекологического анамнеза у беременных с врастанием плаценты (*N*=35)

Заболевание	Количество случаев, *n* (%)
Миома матки	6 (17,1)
Нарушение менструального цикла	6 (17,1)
Эктопия шейки матки	6 (17,1)
Киста яичника	4 (11,4)
Эндометрит	**3 (8,5)**
Воспаление придатков	**3 (8,5)**
Бесплодие	4 (11,4)

Таблица 2. Результаты УЗДГ ФПК у беременных с врастанием плаценты

Сосуд	Индекс резистентности	Систоло-диастолическое отношение	Пульсационный индекс
Правая маточная артерия	0,81	2,1	1,7
Левая маточная артерия	0,72	2,2	1,8
Артерия пуповины	0,72	2,5	1,4
Средняя мозговая артерия	0,70	4,9	2,7

Таблица 3. Общая характеристика новорожденных от обследуемых женщин

Показатели	Новорожденные (*n*=34)	
	недоношенные (*n*=27)	доношенные (*n*=7)
Масса тела, г	1950,0	2955,0
Длина тела, см	39,1	47,0
Оценка по шкале Апгар, баллы		
на 1-й минуте	5,5	7,5
на 5-й минуте	6,5	8,0

У 28/35 (80%) беременных роды были преждевременными. При этом срок беременности при родоразрешении в среднем составил 32,2 недели. Причинами раннего родоразрешения у этих женщин были преждевременная отслойка предлежащей плаценты – у 12/35 (34,2%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 9/35 (25,7%), разрыв матки по рубцу – у 1/35 (2,8%), начавшиеся преждевременные роды – у 6/35 (17,1%). В данных случаях беременность этим женщинам не пролонгировалась из-за высокого риска массивной кровопотери и материнского травматизма.

Своевременные оперативные роды в 37–38 недель были у 7/35 (20%) беременных.

У обследуемых родились 27/35 (77,1%) недоношенных и 7/35 (20%) доношенных новорожденных. Мертвым родился 1/35 (2,8%) новорожденный у матери с преждевременной отслойкой предлежащей плаценты. Общая характеристика детей при рождении представлена в таблице 3.

В структуре осложнений у новорожденных наблюдалась асфиксия легкой степени – у 12/34 (35,2%) и тяжелая асфиксия – у 9/34 (26,4%) детей. Выявлена связь между нарушением гемодинамики в ФПК и развитием асфиксии у этих новорожденных. Также во всех случаях рождения недоношенных детей в состоянии асфиксии во время беременности наблюдалось нарушение гемодинамики в ФПК.

Дети с тяжелой асфиксией были направлены в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Все недоношенные дети для дальнейшего лечения и выхаживания были переведены на II этап в отделение патологии новорожденных.

Обсуждение

Полученные данные имеют большое практическое значение, так как настоящее исследование уточняет влияние врастания плаценты на осложнения беременности и перинатальные исходы. Как показали результаты исследования, у пациенток с врастанием плаценты беременность протекает с осложнениями: наблюдается высокая частота угрозы преждевременных родов – у 29/35 (82,8%), которая во многих случаях не поддается коррекции; роды происходят преждевременно – у 28/35 (80%); часто возникает отслойка предлежащей – у 12/35 (34,2%) и нормально расположенной плаценты – у 9/35 (25,7%); в несколько раз чаще рождаются недоношенные дети в состоянии асфиксии – 27/35 (77,1%).

Анализируя результаты УЗДГ, мы установили, что у беременных с врастанием плаценты выявляется нарушение гемодинамики в ФПК. Среди 35 беременных с врастанием плаценты, участвовавших в данном исследовании, нарушения маточно-плацентарного кровотока выявили у 17/35 (48,6%), нарушения плодово-плацентарного кровотока – у 5/35 (14,3%) и критические значения одновременного нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающие критических изменений (сохранен диастолический кровоток), выявили у 3/35 (8,5%) беременных. При этом отмечается повышение индекса резистентности и пульсационного индекса.

Следует отметить, что выявлена связь между нарушением гемодинамики в ФПК и развитием асфиксии у этих новорожденных. Во всех случаях рождения недоношенных детей в состоянии асфиксии различной степени тяжести во время беременности наблюдалось нарушение гемодинамики в ФПК.

По нашим данным, у 15/35 (42,8%) беременных с врастанием плаценты было выявлено варикозное расширение вен матки и придатков. Омарова Х.М. и соавт. (2020), проводя исследования гемодинамики у беременных с варикозным расширением вен половых органов, установили нарушение кровотока в маточно-плацентарном русле, объясняя это тем, что вследствие дилатации маточных вен происходят застой крови и снижение объемной скорости кровотока. Но, как отмечают авторы, показатели при этом были не критическими [7]. Возможно, в нашем исследовании нарушение гемодинамики в ФПК при врастании объясняется наслоением явлений застоя крови в варикозных венах матки и нарушением гемодинамики в сосудах в участках патологической плацентации. Несомненно, данное обстоятельство диктует необходимость проведения гистологических, иммуногистохимических и функциональных исследований при врастании плаценты.

Заключение

В настоящее время ведется активная дискуссия по поводу патогенеза врастания плаценты, ведения беременности и родов при данной патологии. Но исследования, посвященные оценке гемодинамики в ФПК при врастании плаценты, не встречаются. В связи с чем считаем, что данная проблема особенно актуальна в современном акушерстве.

Полученные нами результаты показывают, что у пациенток с врастанием плаценты беременность протекает с осложнениями: выявляются нарушения гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, часто возникает отслойка предлежащей и нормально расположенной плаценты, роды происходят преждевременно и чаще рождаются недоношенные дети в состоянии асфиксии.

Литература/References

1. *Абухамад А.* Аномалии плацентации. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016; 2: 70-82. [Abuhamad A. Placental abnormalities. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2016; (2): 70-82. (in Russian)].
2. *Баринова И.В., Кондриков Н.И., Волощук И.Н., Чечнева М.А., Щукина Н.А., Петрухин В.А.* Особенности патогенеза врастания плаценты в рубец после кесарева сечения. Архив патологии. 2018; 80(2): 18-23. [Barinova I.V., Kondrikov N.I., Voloshchuk I.N., Chechneva M.A., Shchukina N.A., Petrukhin V.A. Features of the pathogenesis of the placenta growing in the scar after cesarean section. Arkhiv Patologii. 2018; 80(2): 18-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/patol201880218-23.
3. *Буштырев А.В., Буштырева И.О., Заманская Т.А., Кузнецова Н.Б., Антимирова В.В.* Возможности предикции и профилактики массивных акушерских кровотечений при врастании плаценты. Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2016; 56: 217-9. [Bushtyrev A.V., Bushtyreva I.O.,

Zamanskaya T.A., Kuznecova N.B., Antimirova V.V. Possibilities of predication and prophylaxis of massive bleeding during placenta ingrowth. Conference Collections of Scientific and Publishing Center Sociosfera. 2016; (56): 217-9. (in Russian)].

4. *Башмакова Н.В., Давыденко Н.Б., Мальгина Г.Б.* Мониторинг акушерских «near miss» в стратегии развития службы родовспоможения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(3): 5-10. [Bashmakova N.V., Davydenko N.B., Mal'gina G.B. Maternal near-miss monitoring as part of a strategy for the improvement of obstetric care. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19(3): 5 10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2019190315.
5. *Блинов А.Ю., Гольцфарб В.М., Долгушина В.Ф.* Ранняя пренатальная диагностика истинного приращения плаценты. Пренатальная диагностика. 2011; 10(1): 79-84. [Blinov A.Yu., Goltsfarb V.M., Dolgushina V.F. Early prenatal diagnosis of true placental increment. Prenatal Diagnosis. 2011; 10(1): 79-84. (in Russian)].
6. *Баринов С.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Шамина И.В., Шавкун И.А.* Приращение плаценты в области рубца на матке после миомэктомии: комбинированный подход при оперативном родоразрешении. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(2): 88-91. [Barinov S.V., Mediannikova I.V., Tirskaia Iu.I., Shamina I.V., Shavkun I.A. Placenta accreta at the site of a uterine scar after myomectomy: a combined approach during surgical delivery. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2018;18(2): 88 91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201818288-91.
7. *Герейханова Э.Г., Омарова Х.М., Хашаева Т.Х.-М., Ибрагимова Э.С.-А., Магомедова И.Х., Омарова Р.Г.* Допплерографическая оценка состояния плода беременных с варикозным расширением вен половых органов. Проблемы репродукции. 2020; 26(6): 104-7. [Gerejkhanova Eh.G., Omarova Kh.M., Khashaeva T.Kh.-M., Ibragimova Eh.S.-A., Magomedova I.Kh., Omarova R.G. Dopplerographic assessment of the fetal condition of pregnant women with varicose veins in the genital area. Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26(6): 104 7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202026061104.

Поступила 30.01.2023
Принята в печать 08.08.2023
Received 30.01.2023
Accepted 08.08.2023

Сведения об авторах:
Омарова Халимат Магомедовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(928)936-24-40, halimat2440@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8145-5506, 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.
Омарова Рейхан Гаруновна, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России; преподаватель акушерства-гинекологии, Медицинский колледж им. Г.А. Илизарова (Дербент), +7(928)556-37-96, reihan78@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2790-1218, 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.
Хашаева Тамара Хаджи-Мурадовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, tamara40@mail.ru, 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1.
Магомедова Или Хизригаджиевна, клинический ординатор, Российский университета дружбы народов (Москва), +7(903)427-00-66, halimat2440@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8145-5506
Автор, ответственный за переписку: Халимат Магомедовна Омарова, halimat2440@yandex.ru

Authors' information:
Halimat M. Omarova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(928)936-24-40, halimat2440@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8145-5506, 367000, Russia, Makhachkala, Lenin Square, 1.
Reyhan H. Omarova, correspondence postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; lecturer of obstetrics and gynecology, G.A. Ilizarov Medical College, Derbent, +7(928)556-37-96, reihan78@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2790-1218, 367000, Russia, Makhachkala, Lenin Square, 1.
Tamara H.-M. Khashaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, tamara40@mail.ru, 367000, Russia, Makhachkala, Lenin Square, 1.
Ili Kh. Magomedova, Clinical resident, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, +7(903)427-00-66, halimat2440@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8145-5506
Corresponding author: Halimat M. Omarova, halimat2440@yandex.ru

©Коллектив авторов, 2023

Н.А. НАШИВОЧНИКОВА[1], В.Н. КРУПИН[1], С.Ю. ЗУБОВА[2], В.Е. ЛЕАНОВИЧ[3]

РОЛЬ ФИТОЭСТРОГЕНОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОК В КЛИМАКТЕРИИ

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия
[3]АО «Аквион», Москва, Россия

Цель: *Изучение влияния БАД «Менсе» на состояние урогенитальной зоны у пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в период пери- и постменопаузы и риск развития рецидивов инфекций мочевых путей.*

Материалы и методы: *В исследовании приняли участие 86 пациенток в пери- и постменопаузе с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. Основную группу составили 44 пациентки, контрольную – 42 пациентки. Пациенткам обеих групп назначалась стандартная терапия в период обострения мочевой инфекции. Для профилактики рецидивов цистита всем пациенткам назначали продукты на основе проантоцианидинов клюквы в сочетании с рекомендациями питья не менее 1,5 л в сутки и правильной гигиеной мочевых путей. Кроме этого, пациентки основной группы дополнительно в течение 1 месяца принимали БАД «Менсе» по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. Исследование состояния тазовой венозной гемодинамики и микроциркуляции в стенке мочевого пузыря проводили с использованием методов ультразвуковой допплерографии и лазерной допплеровской флоуметрии. Измерение параметров микроциркуляции мочевого пузыря выполняли с помощью лазерного анализатора капиллярного кровообращения «ЛАКК-02».*

Результаты: *В ходе проведенного исследования все пациентки основной группы отмечали значительное улучшение общего самочувствия, уменьшение тяжести, боли внизу живота и дискомфорта в области уретры во время визитов через 1 и 6 месяцев. Применение БАД «Менсе» у женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне пери- и постменопаузы позволяет добиться большего клинического эффекта за счет выраженного улучшения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и уретры и положительной динамики в отношении тазового венозного кровотока.*

Заключение: *Включение фитоэстрогенов БАД «Менсе» в комплексную терапию рецидивирующей инфекции мочевых путей на фоне пери- и постменопаузы не только способствует улучшению состояния урогенитальной зоны, но и значительно снижает количество рецидивов цистита.*

Ключевые слова: *климактерий, фитоэстрогены, комплексная терапия, профилактика, рецидивы цистита.*

Вклад авторов: Нашивочникова Н.А. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Леанович В.Е. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Крупин В.Н. – сбор данных, анализ полученных данных; Зубова С.Ю. – получение данных для анализа.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья напечатана при поддержке компании «Аквион», Россия.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Зубова С.Ю., Леанович В.Е. Роль фитоэстрогенов в комплексной терапии и профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у пациенток в климактерии. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 141-152
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.165

©A group of authors, 2023

N.A. NASHIVOCHNIKOVA[1], V.N. KRUPIN[1], S.YU. ZUBOVA[2], V.E. LEANOVICH[3]

THE ROLE OF PHYTOESTROGENS IN THE COMPLEX THERAPY AND PREVENTION OF THE RECURRENT LOWER URINARY TRACT INFECTION IN CLIMACTERIC PATIENTS

[1]Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
[2]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia
[3]Akvion LLC, Moscow, Russia

Objective: *To study the effect of Mense dietary supplements on the state of the urogenital zone in patients with recurrent lower urinary tract infection during peri- and postmenopause and to evaluate the risk of recurrent urinary tract infection.*

Materials and methods: *The study included 86 patients in peri– and postmenopause with the symptoms of vaginal and cystourethral atrophy and recurrent cystitis. The main group consisted of 44 patients, the control group included 42 patients. The patients of both groups received standard therapy for acute urinary infection. To prevent recurrent cystitis, all patients were administered medications containing cranberry proanthocyanidins. The patients were also recommended to consume not less than 1.5L of fluid per day and to maintain the proper hygiene of the urinary tract. The patients of the main group additionally received Mense dietary supplements, 1 or 2 capsules per day during a meal for one month. The state of pelvic venous hemodynamics and microcirculation of the bladder wall were assessed with the help of Doppler sonography and laser Doppler flowmetry. Bladder microcirculation parameters were measured using laser analyser of blood microcirculation (LAKK-02, Russia).*

Results: *During the study all the patients of the main group noticed the considerable improvement in general well-being, decrease in tenderness, relief of pain in the lower abdomen and discomfort in the urethra area after 1 and 6 months. The use of Mense dietary supplements in women with chronic recurrent cystitis in the period of peri– and postmenopause helps to achieve higher clinical effect due to the remarkable improvement in the circulation of the bladder wall and urethra and positive dynamics in pelvic venous blood flow.*

Conclusion: *The complex therapy containing Mense supplements with phytoestrogens for the recurrent infection of the urinary tract during peri– and postmenopause contributes to the improvement in the state of the urogenital zone, and also considerably reduces the number of cystitis recurrences.*

Keywords: *climacteric, phytoestrogens, complex therapy, prevention, recurrent cystitis.*

Authors' contributions: Nashivochnikova N.A. – development of the study design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; Leanovich V.E. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Krupin V.N. – data collection, analysis of the data obtained; Zubova S.Yu. – data acquisition for analysis.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The article was financially supported by the Akvion Company, Russia.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of the Privolzhsky 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: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Zubova S.Yu., Leanovich V.E. The role of phytoestrogens in the complex therapy and prevention of the recurrent lower urinary tract infection in climacteric patients. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 141-152 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.165

Согласно современным данным, симптомы нижних мочевых путей (СНМП) – это целый комплекс различного вида расстройств мочеиспускания, характерный как для мужчин, так и для женщин, включающий симптомы накопления, опорожнения и симптомы после мочеиспускания [1–3].

К наиболее часто встречающимся причинам СНМП у женщин относится цистит – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, возникающее на фоне воздействия бактериального, вирусного, грибкового агентов или имеющее неинфекционную природу. Больше половины женщин хотя бы раз в жизни переносят цистит [4–6]. Классическая модель инфицирования мочевого пузыря заключается в колонизации, как правило, кишечной флорой влагалища и периуретральной зоны, которая восходящим путем проникает в нижние мочевые пути, запуская воспалительный процесс. Этому способствуют активная половая жизнь, смена сексуального партнера, использование спермицидов, дистопия наружного отверстия уретры, сопутствующие гинекологические заболевания и урогенитальная инфекция [7].

Механизмы формирования СНМП сложны и многогранны. Прежде всего связаны с физиологическим старением, изменением структуры и функции детрузора мочевого пузыря, повреждением уротелия. С возрастом ухудшается способность тканей к репа-

рации, уменьшается их эластичность и кровоснабжение и, как итог, развиваются клеточная атрофия, истончение эпителия, дегенерация нервных окончаний [8, 9]. На фоне старения, гормональных перестроек, хронического воспаления слизистой мочевого пузыря в ней обнаруживаются дефекты в виде расширения просветов между клетками эпителия. В результате потери гликозаминогликанов защитного слизистого слоя раздражающие факторы, содержащиеся в моче, могут воздействовать на нервные волокна подслизистого слоя, вызывая нейрогенное воспаление, тем самым поддерживая ирритативные симптомы. Это облегчает и возникновение инфекционного воспалительного процесса [10–12].

Таким образом, гормональный фон, достаточный уровень эстрогенов, определяет не только здоровье женщины в целом, но и обеспечивает защиту урогенитальной зоны, в том числе от частых рецидивов инфекции. Эстрогены позволяют поддерживать кислую среду во влагалище, что способствует размножению лактобактерий и подавляет колонизацию влагалища бактериями из кишечника, вызывающими развитие заболевания. Дефицит эстрогенов приводит к изменению преобладающей флоры во влагалище: к замене лактобактерий на кишечную палочку (*Escherichia coli)* и другие энтеробактерии (*Enterobacterales*), что, возможно, является самым важным фактором риска инфекции мочевых путей у женщин, связанным с возрастом [13].

Урогенитальные симптомы прежде всего связаны с изменением структуры и функции, возникающим с возрастом в эстрогензависимых органах и тканях полового тракта и нижних мочевых путей. Если среди женщин в возрасте до 55 лет урогенитальные расстройства встречаются у каждой третьей, то к 70 годам частота их резко увеличивается до 75% [14].

Наряду с дефицитом эстрогенов важным фактором в развитии рецидивирующих циститов является нарушение тазовой гемодинамики [15].

Ряд исследований, посвященных состоянию тазовой венозной гемодинамики, выявил прямую взаимосвязь урогенитальных расстройств у женщин с наличием у них варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) [15]. Частота ВРВМТ увеличивается пропорционально возрасту: если у девушек до 17 лет – это каждая пятая, то ближе к менопаузе количество таких женщин увеличивается до 80% [15, 16].

В свою очередь, выраженный венозный застой в тазовом сплетении усугубляет гипоксию в тканях органов малого таза, а поскольку слизистая мочевого пузыря весьма чувствительна к ишемии, это облегчает развитие впервые возникшей или очередной воспалительной реакции. Именно гипоксия чаще всего является пусковым механизмом, важным патогенетическим фактором воспаления, изменений структуры и функции связочного аппарата малого таза, потери эластичности тканей и перестройки эпителия коллагеновых структур подэпителиального слоя в мочевом пузыре, что ведет к хронизации процесса [17, 18].

Важными составляющими в патогенезе урогенитальных расстройств являются изменения рецепторного аппарата нижних мочевых путей. С возрастом в нижних мочевых путях начинают преобладать альфа-1a-адренорецепторы, количество же альфа-1d-адренорецепторов уменьшается; повышается чувствительность мускариновых рецепторов к ацетилхолину. Сочетание вышеуказанных факторов и приводит к развитию СНМП и атрофии эпителия урогенитального тракта [19].

Клиническая картина урогенитальных расстройств в климактерическом периоде складывается из симптомов, связанных с вагинальной атрофией (дискомфорт, жжение, сухость в области влагалища), и расстройств мочеиспускания [19, 20]. Последние могут включать симптомы накопления, опорожнения и постмикционные жалобы.

Поэтому лечение пациенток с рецидивирующими циститами на фоне урогенитальной атрофии должно быть комплексным, состоящим не только из антимикробной терапии, но и направленным на улучшение трофики тканей полового тракта, нижних мочевых путей.

Для улучшения состояния урогенитальной зоны при противопоказаниях или при нежелании женщин использовать местные гормональные препараты могут быть назначены фитоэстрогены в составе комплексной терапии. Существует ряд исследований, где показана роль локальных и системных фитоэстрогенов в лечении генитоуринарного синдрома и вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузальном периоде, в том числе и у онкогинекологических пациенток [21, 22]. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. и соавт. изучали влияние CO_2-лазера в сочетании с вагинальной формой фитоэстрогенов на течение генитоуринарного синдрома у женщин постменопаузального возраста, перенесших лечение по поводу рака тела матки. Авторы получили дополнительный положительный эффект местных фитоэстрогенов в отношении проявлений генитоуринарного синдрома, в том числе и течения рецидивирующих циститов [21]. Зарубежные исследователи изучали влияние цимицифуги рацемоза на толщину вагинального эпителия в постменопаузе и получили положительное действие в отношении толщины поверхностных слоев влагалища у постменопаузальных женщин и уменьшения симптомов вульвовагинальной атрофии [22].

Не являясь стероидами, фитоэстрогены способны связываться с эстрогеновыми рецепторами, обеспечивая тем самым необходимые биологические эффекты [23].

Биологически активная добавка (БАД) «Менсе» («Аквион», Россия) содержит комплекс фитоэстрогенов – изофлавоны сои, экстракт гриффонии – источника 5-гидрокситриптофана, а также бета-аланин, фолиевую кислоту, витамины B_5, B_6, B_{12}, С и Е. Клинически доказано действие Менсе на снижение частоты и выраженности приливов, нормализацию артериального давления, нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы менопаузы. Благодаря 5-гидрокситриптофану и витаминам группы В БАД «Менсе» обладает антидепрессивным действием и эффективна при нарушениях сна у женщин в менопаузе [24]. Авторы настоящей статьи решили изучить влияние БАД «Менсе» на течение цистоуре-

тральной атрофии у женщин в пери- и постменопаузе. Связь цистоуретральной атрофии с рецидивами цистита изучала Балан В.Е. и соавт. Они показали положительное влияние на течение цистоуретральной атрофии и уменьшение рецидивов цистита при применении местной формы эстрогенов в сочетании с препаратом на основе лактобактерий [19].

Цель исследования: изучение влияния БАД «Менсе» на состояние урогенитальной зоны у пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в период пери- и постменопаузы и риск развития рецидивов инфекции мочевых путей.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 86 пациенток в пери- и постменопаузе с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами.

Возраст пациенток составил от 48 до 70 лет (средний возраст 55,8±5,4 года), длительность постменопаузы – от 3 до 26 лет (в среднем 11,03±6,4 года), длительность урогенитальных проявлений – от 2 до 7 лет (в среднем 4,7±1,8 года); при этом в возрасте до от 48 до 55 лет данные проявления отмечены в течение 2–4 лет, у пациенток старше 55 лет – более 4 лет. Число рецидивов колебалось от 2 до 15 эпизодов в год (в среднем за последний год составило 5,2±2,8 эпизода). При этом у пациенток от 48 до 55 лет частота рецидивов колебалась от 2 до 5 в год, у женщин старше 55 лет – от 5 до 15 эпизодов в год. В анамнезе все пациентки получали антимикробную терапию от 2 до 15 курсов в течение года.

До включения в исследование пациентки не получали менопаузальную гормональную терапию.

Пациентки были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и клинической картине заболевания. Основную группу составили 44 пациентки, контрольную – 42 женщины.

Пациенткам обеих групп назначалась стандартная терапия в период обострения мочевой инфекции (фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно) [25].

Согласно Европейским рекомендациям урологов (2023), для профилактики рецидивов цистита всем пациенткам назначали продукты на основе проантоцианидинов клюквы в сочетании с рекомендациями питья не менее 1,5 л в сутки и правильной гигиеной мочевых путей [26]. Кроме этого, пациентки основной группы дополнительно в течение 1 месяца принимали БАД «Менсе» по 1 капсуле 2 раза в день во время еды.

Результаты оценивали через 1 и 6 месяцев от начала терапии.

Критериями включения в исследование стали: подтвержденный диагноз (урогенитальная атрофия и рецидивирующая инфекция мочевых путей) у пациенток в менопаузе; подписанное информированное согласие.

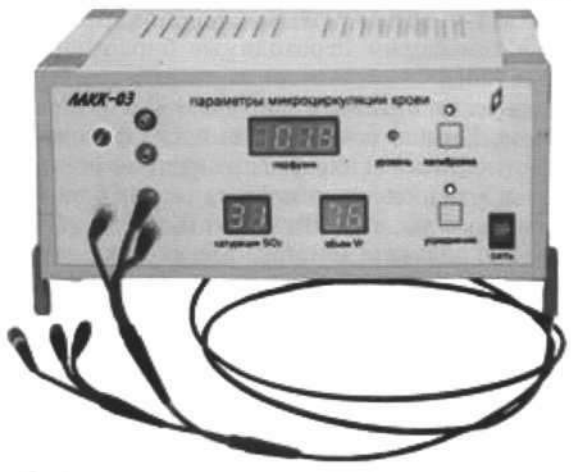
Критерии исключения: заболевания, передаваемые половым путем; инфравезикальная обструкция; воспалительные заболевания верхних мочевых путей; онкологические заболевания верхних и нижних мочевых путей; тяжелая соматическая патология (энцефалопатии различного генеза; декомпенсированный сахарный диабет; нейротрофические нарушения); противопоказания к применению БАД «Менсе».

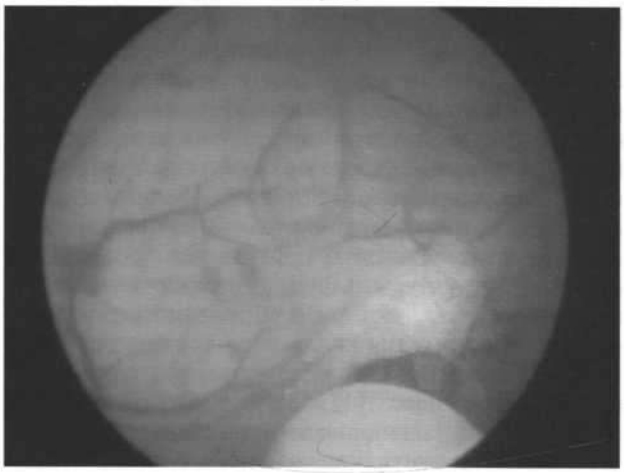
Для оценки результатов пациенткам предлагалось заполнять визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ) с градуировкой от 0 до 10, в которой 0 соответствует отсутствию боли, 10 – невыносимой боли до и после лечения.

На протяжении наблюдения пациенткам проводили микроскопическое исследование отделяемого влагалища, общий анализ мочи и бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

При проведении исследования использован лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия), состоящий из двух излучателей для зондирования ткани в видимой красной области спектра излучения и в инфракрасной области, фотоприемного устройства и световодных зондов-датчиков, сконструированных для работы в жидкой среде (рис. 1). В качестве излучателя

Рис. 1. ЛАКК-02 (исполнение 4), изображение зонда в полости мочевого пузыря





используется гелий-неоновый лазер типа ЛГН-207Б или ЛГН-208Б с длиной волны 0,63 мкм. Мощность лазерного излучения на входе светового кабеля составляет не менее 0,5 мВт [27].

Зонд, с помощью которого проводится исследование, вводится в уретру и устанавливается на ее слизистую или вводится в полость мочевого пузыря и прикасается к его слизистой, анализируется частотный спектр отраженного сигнала от движущихся эритроцитов [28].

Параметры микроциркуляции (ПМ), регистрируемые при лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), зависят от скорости движения эритроцитов в зондируемом объеме ткани. Определяя скорость движения эритроцитов по сосудам, можно определить и оценить их концентрацию и распределение в исследуемых тканях. Запись ЛДФ-граммы производится в режиме наблюдения (не менее 2–3 минут), при этом регистрируется среднестатистическое значение ПМ (характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, измеряемых в перфузионных единицах (перф. ед.)). Колебания кровотока в тканях называются осцилляциями или флаксмоциями (flux motion); они являются основными показателями жизнедеятельности тканей и отражают изменчивость гемодинамики в зависимости от постоянно меняющихся условий и потребностей тканей в перфузии их кровью. Эту изменчивость и отражает ЛДФ-грамма в виде важной характеристики потока эритроцитов – σ или среднеквадратическое отклонение (СКО) статистически значимых колебаний скорости эритроцитов. Соотношение перфузии ткани и величины ее изменчивости (СКО) характеризуется коэффициентом вариации Kv (Kv= 8/ПМ×100%). Чем выше Kv, тем лучше выражена вазомоторная активность микрососудов [28].

Этот метод позволяет не только определить основные ПМ, но и выделить преобладание того или иного активного фактора контроля системы микроциркуляции. Представленные в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-граммы колебания укладываются в диапазоне частот от 0,05 до 2 Гц.

Если превалирует миогенный механизм, для ЛДФ-граммы характерна периодичность колебаний (флаксмоций) (диапазон 0,07–0,15 Гц), при нейрогенном механизме регуляции кровотока (диапазон 0,02–0,052 Гц) наблюдаются апериодические колебания за счет частых вазоконстрикторных фаз [28, 29].

Болевой синдром оценивали с помощью цифровой рейтинговой шкалы: 0–4 балла – дискомфорт, нет боли; 4,5–7 баллов – умеренная боль; 7,5–9 и более баллов – сильная боль; 10 баллов – нестерпимая боль.

В основе градации болевого синдрома лежит наличие границ категорий тяжести боли, при которых происходят качественные и количественные изменения характера влияния боли на основные параметры качества жизни.

Статистический анализ

Значимость различий исходных и финальных показателей была оценена с помощью парного t-теста Стьюдента. Значимость различий показателей между основной и контрольной группами была оценена с помощью метода Манна–Уитни в случае непараметрических критериев. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leqslant 0,05$).

Результаты

На этапе включения, перед участием в исследовании, все женщины обследовались у гинеколога. У 10/44 (22,7%) пациенток основной группы и у 12/42 (28,6%) пациенток контрольной группы были выявлены явления вагинальной атрофии (отмечались атрофические изменения преддверия (бледная, истонченная слизистая с участками кровоизлияний [19], сглаженная складчатость)). Пролабирование слизистой наружного отверстия уретры с участками петехиального кровоизлияния зарегистрировано у 6/42 (14,3%) пациенток контрольной и у 4/44 (9,1%) основной группы пациенток; возраст этих женщин был старше 62 лет (средний возраст 64,3±4,5 года). Наряду с гемодинамическими расстройствами малого таза, именно эти изменения урогенитальной зоны служат основными причинами болевого синдрома у женщин в климактерии.

В ходе проведенного исследования у всех пациенток основной группы (n=44), у которых в рамках лечения совместно с противомикробной терапией в период обострения инфекции использовалась БАД «Менсе», наблюдалось значительное уменьшение тяжести/боли внизу живота и дискомфорта в области уретры и улучшение общего самочувствия на визите через 1 месяц после начала приема препарата и на втором визите через 6 месяцев наблюдения.

Выраженность болевого синдрома в процессе лечения и наблюдения представлена в таблице 1.

При анализе данных в основной группе наблюдается уменьшение выраженности боли в баллах в 2,5 раза через 1 месяц терапии с использованием БАД «Менсе»; при этом положительная динамика сохранялась и через 6 месяцев наблюдения; снижение болевого синдрома в баллах наблюдалось более чем в 3 раза, тогда как в контрольной группе уменьшение боли было менее выражено, что сви-

Таблица 1. Динамика выраженности болевого синдрома (средний балл) у пациенток основной (n=44) и контрольной (n=42) групп

Группа	Визит включения	1 месяц после начала терапии	6 месяцев наблюдения
Основная	7,9±1,5	3,1±0,4	2,5±0,1
Контрольная	7,7±1,8	6,4±0,7	6,7±0,2

детельствует об улучшении состояния урогенитальной зоны на фоне использования фитоэстрогенов (табл. 1).

Авторы статьи ранее изучали динамику тазовой венозной гемодинамики на этапе предгравидарной подготовки у женщин при приеме препарата «Прегнотон» [30].

Учитывая тот факт, что с возрастом у женщин увеличивается частота ВРВМТ, особенно после наступления менопаузы, был также проведен анализ показателей тазовой гемодинамики и состояния уретры (имеется расширение или нет) и парауретрального сосудистого сплетения у пациенток основной и контрольной групп. Методом ультразвуковой допплерографии был обнаружен выраженный венозный застой (диаметр вен от 6 мм) в тазовом венозном сплетении у большинства пациенток: 39/44 (88,6%) – в основной и 36/42 (85,7%) – в контрольной группе; у остальных пациенток – 5/44 (11,4%) в основной и 6/42 (14,3%) в контрольной – вены были умеренно расширены.

В таблицах 2 и 3 прослеживается уменьшение диаметра ВРВМТ от визита включения до последнего визита через 6 месяцев наблюдения в основной и контрольной группах.

Расширение мочеиспускательного канала до 6,5 мм до лечения и нарушение кровотока в стенках по типу спазма мелких сосудов было выявлено у 38/44 (86,4%) женщин основной группы (рис. 2). После комплексной терапии с использованием БАД «Менсе» небольшое расширение мочеиспускательного канала было обнаружено у 15/44 (34,1%) пациенток, у остальных женщин мочеиспускательный канал был сомкнут (рис. 3).

Расширение мочеиспускательного канала до 7 мм и спазм сосудов до начала терапии были выявлены у 37/42 (88,1%) женщин контрольной группы, при этом у этих пациенток также отмечено нарушение кровотока в стенках уретры по типу ангиоспазма. Признаки расширения мочеиспускательного канала и спазма сосудов сохранялись после терапии фосфомицином.

Изменение структуры хода и состояния стенок уретры (сужение) происходит, по всей вероятности, за счет снижения выраженности ангиоспазма и уменьшения воспалительных изменений (отека) в тканях ее стенок на фоне улучшенной гемодинамики, чему способствует ряд компонентов БАД «Менсе» (витамины группы В) [31]. Кроме того, в результате активного действия фитоэстрогенов БАД запускается синтез коллагена, строительного материала всех органов и тканей, тем самым повышая эластичность тканей уретры и способность активно смыкаться. Этот положительный эффект использования фитоэстрогенов при комплексной терапии рецидивирующих циститов у женщин после наступления менопаузы также важен с позиции снижения риска «восходящей» инфекции мочевых путей.

Оценку микроциркуляции стенки мочевого пузыря проводили методом ЛДФ. При этом микроциркуляцию исследовали в слизистой оболочке стенки мочевого пузыря и слизистой уретры у 55 женщин из 86 пациенток, принявших участие в исследовании (23 пациентки из основной группы и 22 пациентки из группы контроля). Эндоскопическое исследование проводилось прежде всего с целью исключения органического поражения уретры или мочевого пузыря.

При ЛДФ стенки мочевого пузыря и слизистой уретры у пациенток обеих групп получены данные, указывающие на достоверное снижение капиллярного кровотока в тканях на фоне рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей и менопаузы до лечения, отмечено падение перфузии тканей, а также сатурации кислорода (рис. 4).

Анализируя полученные ЛДФ-граммы, отмечено превалирование влияния симпатического тонуса нервной системы, чем объясняется спазм сосудов

Рис. 2. УЗИ мочевого пузыря, уретры, сосудов малого таза и парауретрального сплетения (пациентка основной группы до лечения)

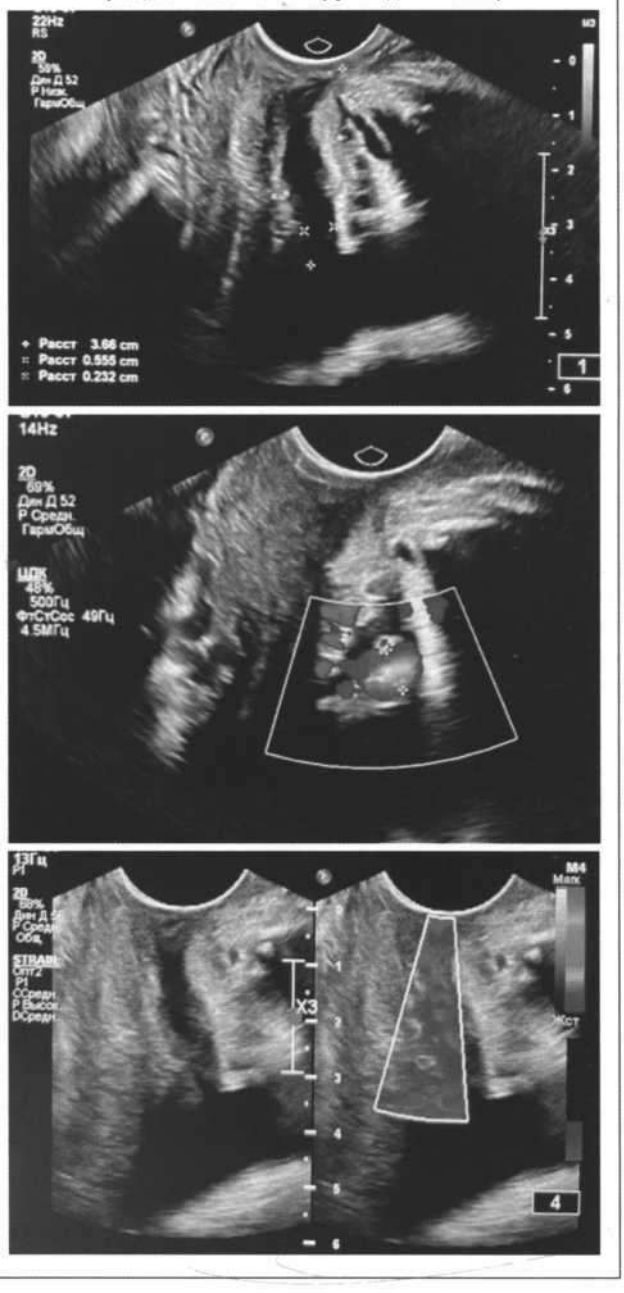


Рис. 3. УЗИ мочевого пузыря, уретры, сосудов малого таза и парауретрального сплетения (пациентка основной группы после 6 месяцев наблюдения)

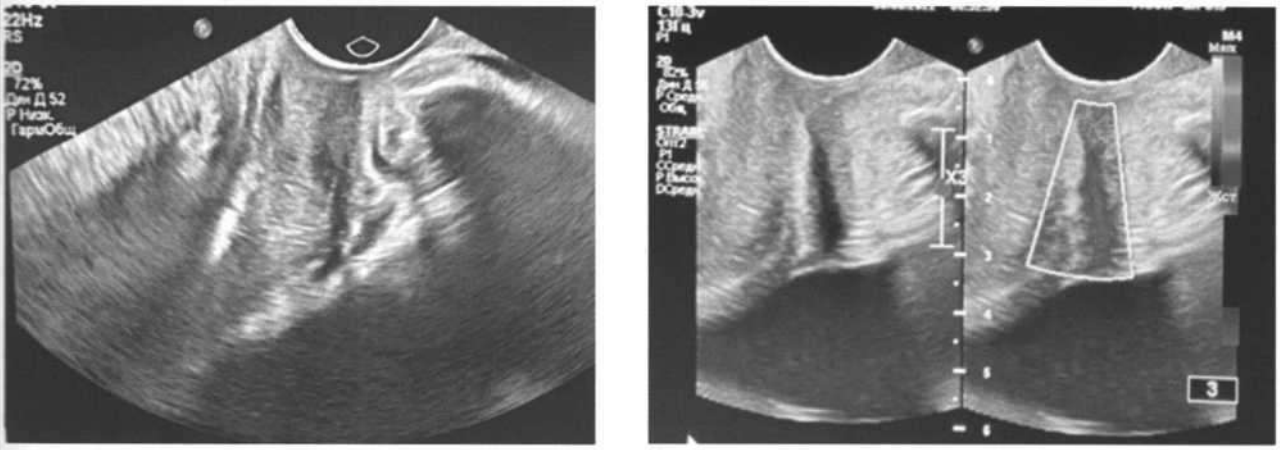
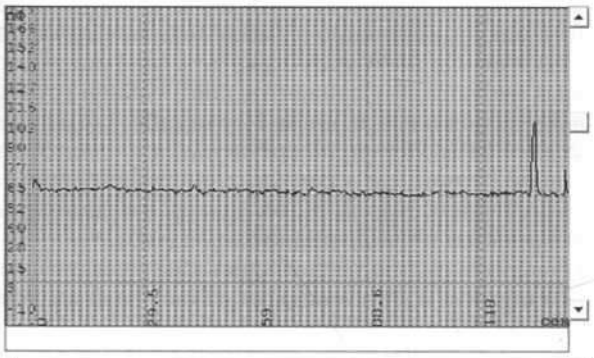
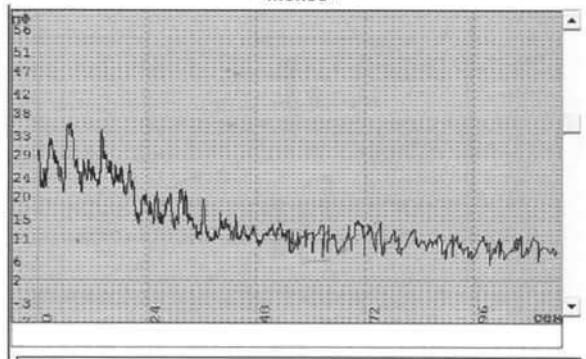


Рис. 4. Пример ЛДФ-граммы пациентки основной группы до лечения



Среднее арифметическое	M=57.57
Среднее квадратичное отклонение	σ=3.65
Коэффициент вариации	Kv=6.33

Рис. 5. Пример ЛДФ-граммы пациентки после терапии «Менсе»



Среднее арифметическое	M=13.74
Среднее квадратичное отклонение	σ=5.57
Коэффициент вариации	Kv=40.51

Таблица 2. Динамика диаметра тазовых вен пациенток основной группы с использованием БАД «Менсе» (*n*=44)

Вены малого таза	Визит включения. Диаметр вены, мм (скорость кровотока, см/с)	6 месяцев наблюдения. Диаметр вены, мм (скорость кровотока, см/с)
Вены наружных боковых поверхностей матки	8,4±1,2 (17,96±0,14)	6,28±0,19 (16,54±0,14)
Вены параовариальных областей	7,4±0,5 (15,25±0,36)	5,24±0,58 (15,58±0,67)
Вены аркуатного сплетения	3,3±0,2 (6,45±0,84)	3,18±0,13 (5,34±0,02)
Вены парауретрального сплетения	4,7±0,5 (6,2±0,24)	3,3±0,01 (5,32±0,1)

Таблица 3. Динамика диаметра тазовых вен пациенток контрольной группы (*n*=42)

Вены малого таза	Визит включения. Диаметр вены, мм (скорость кровотока, см/с)	6 месяцев наблюдения. Диаметр вены, мм (скорость кровотока, см/с)
Вены наружных боковых поверхностей матки	8,2±1,7 (18,22±0,27)	8,2±0,56 (16,42±0,24)
Вены параовариальных областей	6,4±1,2 (16,88±0,27)	6,22±0,48 (16,69±0,47)
Вены аркуатного сплетения	3,8±0,2 (6,48±1,25)	4,24±0,49 (6,27±0,04)
Вены парауретрального сплетения	4,4±1,6 (5,4±0,24)	5,3±0,11 (5,42±0,2)

Таблица 4. Динамика показателей микроциркуляции стенки мочевого пузыря и уретры у пациенток основной (n=23) и контрольной (n=22) групп, M±σ

Зоны исследования	Параметры микроциркуляции											
	M (пф.ед.)			σ (пф.ед.)			Kv (%)			SO_2 (%)		
	до лечения	1 месяц наблюдения	6 месяцев наблюдения	до лечения	1 месяц наблюдения	6 месяцев наблюдения	до лечения	1 месяц наблюдения	6 месяцев наблюдения	до лечения	1 месяц наблюдения	6 месяцев наблюдения
Нормальные показатели (нижние границы нормы)	28,5±0,5			11,0 ± 0,8			38,2 ± 0,7			48,9±1,7		
Пациентки основной группы (Менсе)	18,4±0,2	21,3±0,5	25,3±0,5	1,4±0,6	3,0±0,2	5,4±0,2	9,3 ± 0,4	13,3±1,8	18,8 ± 1,9	32,9±1,1	37,6±0,7	41,3±1,5
Пациенты контрольной группы	21,4±0,5	20,9±0,4	21,2±1,1	1,2±0,4	1,6±0,2	1,5±0,4	8,11 ± 0,5	9,2±0,7	8,09 ± 0,1	31,2±0,7	34,6±0,4	35,1±0,5

микроциркуляторного русла в стенке мочевого пузыря и уретры и снижение амплитуд осцилляций кровотока в нейрогенном диапазоне (0,02–0,052 Гц).

При этом миогенный компонент сосудистого тонуса микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря и уретры, обусловленный состоянием гладкомышечных структур сосудов, остается неизменным (диапазон 0,07–0,15 Гц). Это объясняет достаточно быстрое купирование ангиоспазма в стенках уретры у пациентов основной группы, где использовалась комплексная терапия.

Преобладание действия симпатической нервной системы, которое обуславливает сосудистую вазоконстрикцию, влечет за собой резкое снижения насыщенности кислородом тканей стенки нижних мочевых путей.

Таким образом, выявленные расстройства гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, а также венозный застой создают условия для дальнейшей атрофии слизистой урогенитальной зоны и возможности частого рецидивирования хронической инфекции нижних мочевых путей.

Межгрупповая сравнительная характеристика нарушений микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и уретры выявила значимое сохранение микроциркуляторных нарушений у пациентов контрольной группы на фоне менопаузы как после 1-го месяца, так и после 6 месяцев наблюдения, по сравнению с пациентками основной группы, где в комплексной терапии применена БАД «Менсе» (рис. 5), обладающая положительным влиянием на микроциркуляцию (табл. 4).

В основной группе уменьшались клинические симптомы цистита и количество рецидивов на фоне нормализации лабораторных анализов мочи.

Микробиологическое вагинальное исследование показало резкое уменьшение количества (до 10^3 КОЕ/мл) или полное отсутствие (четверть всех пациенток) молочнокислых бактерий. Условнопатогенные микроорганизмы обнаруживали у всех пациенток (стрептококки, кишечная палочка, клебсиелла), однако титр данной флоры был не выше 10^3–10^5 КОЕ/мл.

Через 1 месяц от начала лечения нормализация общих анализов мочи была установлена у 39/44 (88,6%) пациенток основной и у 27/42 (64,2%) контрольной группы.

Результаты бактериологического исследования мочи пациенток обеих групп приведены в таблицах 5 и 6.

Как видно из данных, представленных в таблицах 5 и 6, наблюдается низкий процент пациенток с бактериурией в основной группе после назначения фосфомицина и фитоэстрогенов через 6 месяцев наблюдения. В контрольной группе через 1 месяц после санации клинические проявления обострения цистита отмечены у 4/42 (9,5%) пациенток, и у 3/42 (%) зарегистрирована бессимптомная бактериурия. Возобновились проявления цистита в течение 6 месяцев у 14/42 (33,3%) пациенток, и у 12/42 (28,6%) женщин зарегистрирована бессимптомная бактериурия. Таким образом, признаки обострения цистита диагностированы у 18/42 (42,8%) пациенток контрольной группы за все время наблюдения.

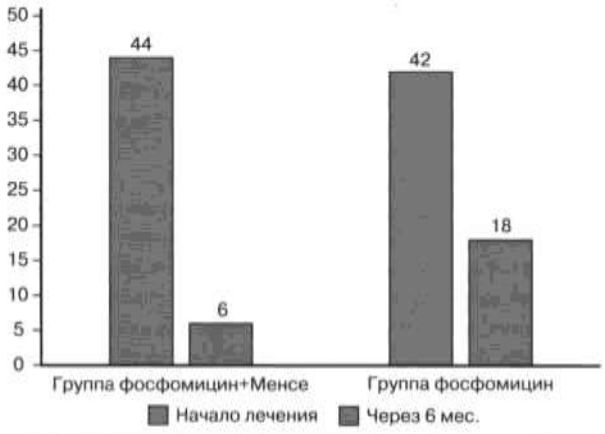
Таблица 5. Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток основной группы с использованием БАД «Менсе» (*n*=44)

Возбудитель	Визит включения (абс. кол-во пациенток)	1 месяц терапии (абс. кол-во пациенток)	6 месяцев наблюдения (абс. кол-во пациенток)
Escherichia coli	18	2	2
Staphylococcus saprophyticus	3	1	2
Staphylococcus epidermidis	7	0	0
Staphylococcus aureus	4	1	0
Streptococcus faecalis	5	0	0
Proteus mirabilis	7	0	2
Всего	44	4	6

Таблица 6. Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток контрольной группы (*n*=42)

Возбудитель	Визит включения	3 месяца после терапии	6 месяцев наблюдения
Escherichia coli	17	5	15
Staphylococcus saprophyticus.	5	2	5
Staphylococcus epidermidis.	4	0	4
Staphylococcus aureus.	6	2	5
Streptococcus faecalis	5	0	3
Proteus mirabilis	5	1	4
Всего	42	7	36

Рис. 6. Количество пациенток с обострениями цистита в основной (*n*=44) и контрольной (*n*=42) группах в начале лечения и через 6 месяцев наблюдения



Что касается основной группы (*n*=44), получавшей после купирования цистита БАД «Менсе», рецидив хронического цистита в течение 1 месяца после лечения выявлен у 4/44 (9,1%) женщин и еще лишь у 2/44 (4,5%) пациенток в течение 6 месяцев после терапии, у 4/44 (9,1%) пациенток выявлена бессимптомная бактериурия. Следует отметить, что признаки обострения цистита диагностированы у 6/44 (13,6%) пациенток основной группы за все время наблюдения (рис. 6).

В процессе лечения БАД «Менсе» побочные эффекты выявлены не были, переносимость хорошая.

Таким образом, применение БАД «Менсе» в комплексной терапии пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей на фоне климактерия уменьшает болевой синдром в урогенитальной зоне и уменьшает количество пациенток с рецидивами по сравнению с контрольной группой

Обсуждение

Низкая эффективность проводимой терапии и профилактики, а также высокая частота рецидивов инфекции мочевых путей прежде всего обусловлены недооценкой сложности этиопатогенеза развития инфекции мочевых путей, особенно у женщин в менопаузе.

Наличие урогенитальной атрофии приводит к элиминации или резкому снижению титра лактобактерий. На фоне снижения уровня лактобактерий возможна колонизация урогенитальной зоны условно-патогенными микроорганизмами (энтерококками, стрептококками, кишечной палочкой). По-видимому, это и является одним из предрасполагающих моментов к развитию инфекции мочевых путей и увеличивает частоту рецидивирующих инфекций урогенитального тракта [32].

Нормализация кровотока в органах малого таза, в том числе и вен органов малого таза, является важным фактором нормального функционирования слизистой влагалища, уретры и мочевого пузы-

ря [33]. Хронический венозный застой крови, по мнению авторов статьи, может считаться важным патогенетическим механизмом обострения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей, особенно на фоне менопаузы [34].

В результате действия фитоэстрогенов БАД «Менсе» улучшилось общее состояние слизистой урогенитальной зоны; по данным ЛДФ отмечена положительная динамика на уровне микроциркуляции тканей стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, и, как показывают данные проведенной ультразвуковой допплерографии, уменьшился венозный застой крови в парауретральном сплетении и сплетениях вен органов малого таза. Фитоэстрогены и витамины, входящие в состав БАД «Менсе», оказывают комплексное действие на организм женщины в перименопаузе: изофлавоны сои, витамины группы В и Е улучшают кровоснабжение органов малого таза, уменьшают тазовую боль и явления диспареунии; витамин Е улучшает увлажнение слизистой влагалища; фолиевая кислота обладает эстрогеноподобным действием; витамин С обладает иммуномодулирующим действием, что в составе комплексной терапии приводит к значимому уменьшению числа пациенток с обострениями инфекции мочевых путей и уменьшению выраженности генитоуринарного синдрома в основной группе, по сравнению с контрольной, за 6 месяцев наблюдения [35, 36].

Кроме того, на фоне улучшения кровотока в уретре уменьшался отек, повышалась эластичность стенок, что приводило к их смыканию и предотвращению риска мочевой инфекции.

Улучшение состояния урогенитальной зоны, сокращение эпизодов рецидивов цистита уменьшает хроническую тазовую боль у женщин с варикозным расширением тазовых вен, диспареунию [37, 38] и повышает качество половой жизни у женщин в пери/постменопаузе [39]. Известно, что сексуальная активность уменьшает венозный застой крови в малом тазу, улучшает кровоснабжение органов малого таза и способствует плавному снижению эстрогенов у женщин этой возрастной группы.

Заключение

Применение БАД «Менсе» в составе комплексной терапии у пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в пери- и постменопаузе не только способствовало улучшению состояния урогенитальной зоны, но и значительно снижало количество пациенток с рецидивами цистита: 6 пациенток с зарегистрированным обострением цистита в основной группе и 18 пациенток контрольной группы. Полученные данные подтверждают целесообразность использования БАД «Менсе» в составе комплексной терапии в лечении и профилактике рецидивирующей инфекции мочевых путей в климактерии.

Ограничение исследования

Авторы указывают на следующие ограничения исследования: длительность применения БАД «Менсе» в течение 1 месяца, небольшое количество пациенток основной и контрольной групп. Возможно, в дальнейшем будут проведены исследования с более длительным применением продукта у большего количества больных.

Литература/References

1. *Ozer K., Horsanali M.O., Gorgel S.N., Horsanali B.O., Ozbek E.* Association between benign prostatic hyperplasia and neutrophil-lymphocyte ratio, an indicator of inflammation and metabolic syndrome. Urol. Int. 2017; 98: 466-71. https://dx.doi.org/10.1159/000448289.
2. *Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю.* Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2016; 18(7): 30-6. [Rasner P.I., Pushkar D.Yu. Lower urinary tract symptoms: drug treatment accumulation phase symptoms (clinical lecture). Consilium Medicum. 2016; 18(7): 30-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_2016.7.30-36.
3. *Трухан Д.И., Юренев Г.Л., Макушин Д.Г., Чусова Н.А.* Симптомы нижних мочевых путей: дифференциальный диагноз на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Справочник поликлинического врача. 2019; 3: 23-28. [Trukhan D.I., Yurenev G.L., Makushin D.G., Chusova N.A. Lower urinary tract symptoms: differential diagnosis at the primary health care stage. Directory of the Polyclinic Doctor. 2019; (3): 23-8. (in Russian)].
4. *Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А.* Инфекции мочевыводящих путей. ч.1. М.; 2017. [Zaytsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M.Yu., Arefieva O.A. Urinary tract infections. Part 1. Moscow; 2017. (in Russian)].
5. *Зайцев А.В., Ширяев А.А., Ким Ю.А., Сазонова Н.А., Прилепская Е.А., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю.* Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога. РМЖ. 2019; 11: 21-6. [Zaytsev A.V., Shiryaev A.A., Kim Yu.A. et al. Urinary tract infections: current management strategy. RMJ. 2019; (11): 21-6. (in Russian)].
6. Российское общество урологов. Цистит у женщин. Клинические рекомендации. 2021. [Russian Society of Urologists. Cystitis in women. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
7. *Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat. Rev. Microbiol. 2015; 13(5): 269-84. https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432.
8. *Ковалев Г.В., Шкарупа Д.Д., Зайцева А.О., Старосельцева О.Ю., Бородулина И.В., Калинина Д.С., Мусиенко П.Е.* Особенности клеточной регуляции нижних мочевыводящих путей как причина гиперактивности мочевого пузыря и снижения эффективности медикаментозной терапии. Урология. 2020; 5: 149-56. [Kovalev G.V., Shkarupa D.D., Zaytseva A.O., Staroseltseva O.Yu., Borodulina I.V., Kalinina D.S., Musienko P.E. Cellular regulation of the lower urinary tract as a cause of the bladder overactivity and reduced efficiency of pharmacotherapy. Urology. 2020; (5): 149-56. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.5.149-156.
9. *Nomiya M., Sagawa K., Yazaki J., Takahashi N., Kushida N., Haga N.* et al. Increased bladder activity is associated with elevated oxidative stress markers and proinflammatory cytokines in a rat model of atherosclerosis-induced chronic bladder ischemia. Neurourol. Urodyn. 2012; 31(1): 185-9. https://dx.doi.org/10.1002/nau.21191.
10. *Mansfield K.J., Chen Z., Moore K.H., Grundy L.* Urinary tract infection in overactive bladder: an update on pathophysiological mechanisms. Front. Physiol. 2022; 13: 886782. https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.886782.
11. *Montalbetti N., Rued A.C., Clayton D.R., Ruiz W.G., Bastacky S.I., Prakasam H.S.* et al. Increased urothelial paracellular transport promotes

cystitis. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2015; 309(12): F1070-81. https://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00200.2015.

12. *Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Казаченко А.В., Малова Ю.А.* Внутрипузырное восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами. Экспериментальная и клиническая урология. 2019; 3: 110-7. [Perepanova T.S., Khazan P.L., Kazachenko A.V., Malova Yu.A. Intravesical replacement of glycosaminoglycans in patient management with cystitis. Experimental and Clinical Urology. 2019; (3): 110-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-110-117.
13. *Ермакова Е.И., Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Лазарева И.Н., Лапина А.В., Панина Е.М.* Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения (краткие клинические рекомендации). Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(6): 89 95. [Ermakova E.I., Balan V.E., Tikhomirova E.V., Lazareva I.N., Lapina A.V., Panina E.M. Genitourinary syndrome of menopause: diagnosis and principles of treatment (brief clinical recommendations). Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 17(6): 89 95. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717689-95.
14. *Балан В.Е., Амирова Ж.С., Ковалёва Л.А., Краснопольская И.В., Ермакова Е.И.* Особенности терапии нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(3): 29 34. [Balan V.E., Amirova Zh.S., Kovalev L.A., Krasnopol'skaia I.V., Ermakova E.I. Specific features of therapy for disordered urination in menopausal women. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(3): 29 34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515329-34.
15. *Мозес В.Г., Ушакова Г.А.* Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. М.: Эликс Ком; 2006. 104с. [Moses V.G., Ushakova G.A. Varicose veins of the pelvis in women during the main age-biological periods of life. Clinic, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Elix Kom; 2006. 104p. (in Russian)].
16. *Ющенко А.Н.* Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? Новости медицины и фармации. 2005; 9(169): 14-6. [Yushchenko A.N. Varicose pelvic disease: casuistry or a common disease? Medical and Pharmacy News. 2005; 9(169): 14-6. (in Russian)].
17. *Тапильская Н.И., Миронова А.В., Силаева Е.А., Шкарупа А.В., Глушаков Р.И.* Синдром хронической тазовой боли у женщин: факторы риска, алгоритмы дифференциальной диагностики, лечения и профилактики. Проблемы репродукции. 2021; 27(2): 56 64. [Tapil'skaya N.I., Mironova A.V., Silaeva E.A., Shkarupa A.V., Glushakov R.I. Chronic pelvic pain syndrome in women: risk factors, differential diagnosis, treatment and prevention. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(2): 56 64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20212702156.
18. *Зайцев А.В., Шаров М.Н., Арефьева О.А., Пушкарь Д.Ю.* Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: факторы прогноза клинического течения заболевания. Вестник урологии. 2018; 6(3): 26-35. [Zaitsev A.V., Sharov M.N., Arefieva O.A., Pushkar D.Yu. Interstitial cystitis / bladder pain syndrome: factors predicting the clinical course of the disease. Bulletin of Urology. 2018; 6(3): 26-35. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2017-6-3-26-35.
19. *Балан В.Е., Ковалева Л.А.* Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013; 18: 48-53. [Balan V.Ye., Kovalyova L.A. Combination treatment of urogenital atrophy and recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology. 2013; (18): 48-53. (in Russian)].
20. *Шарипова К.К., Гатин Р.Ф., Айдарбекова А.С., Сулейменов К.Г.* Расстройства мочеиспускания у женщин в климактерии. Вестник АГИУВ. 2018; 1: 47-52. [Sharipova K.K., Gatin R.F., Aydarbekova A.S., Suleimenov K.G. Urination disorders in women in climacteria. AGIUV Bulletin. 2018; (1): 47-52. (in Russian)].
21. *Добрахотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Уткина М.С., Морозова К.В., Суворова В.А.* Лечение генитоуринарного синдромау онкогинекологических пациенток. РМЖ; 2017; 26: 1921-5. [Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Utkina M.S., Morozova K.V., Suvorova V.A. Treatment of genitourinary menopausal syndrome in patients with gynecologic cancer. RMJ. 2017; (26): 1921-5. (in Russian)].
22. *Wuttke W., Seidlová-Wuttke D., Gorkow C.* The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. Maturitas 2003; 44(Suppl. 1) S67-77. https://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00350-x.
23. *Зайдиева Я.З.* Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. РМЖ. 2017; 12: 873-8. [Zaydieva Y.Z. Alternative therapy of menopausal disorders in women of climacterical age (literature review). RMJ. 2017; (12): 873-8. (in Russian)].
24. *Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю.* Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. Медицинский совет. 2017; 13: 166-71. [Shikh E.V., Grebenshhikova L.Y. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. Medical Council. 2017; (13): 166-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171.
25. *Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Локшин К.Л.* и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2021. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Lokshin K.L. et al. Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male genital infections. Federal clinical guidelines. Moscow; 2021. (in Russian)].
26. *Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B.* et al. EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology; 2023.
27. *Нашивочникова Н.А.* Осознанный подход к выбору консервативной терапии ДГПЖ. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6(4): 187-94. [Nashivochnikova N.A. Informed method of choice concerning conservative therapy of BPH. Russian Medical Inquiry. 2022; 6(4): 187-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-4-187-194.
28. *Азизов Г.А., Козлов В.И.* Модуляция кровотока в системе микроциркуляции и ее расстройство при хронической венозной недостаточности. Лазерная медицина. 2003; 3: 55-60. [Azizov G.A., Kozlov V.I. Modulation of blood flow in the microcirculation system and its disorder in chronic venous insufficiency. Laser Medicine. 2003; (3): 55-60. (in Russian)].
29. *Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Ф.* ЛДФ в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. М.; 2012. [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.F. LDF in assessing the condition and disorders of blood microcirculation. Moscow; 2012. (in Russian)].
30. *Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Зубова С.Ю., Леанович В.Е.* Комплексная прегравидарная подготовка пациенток с хроническим рецидивирующим циститом на фоне варикозного расширения вен малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5(1): 11-7. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Zubova S.Yu., Leanovich V.E. Complex preparation for pregnancy of women with chronic recurrent cystitis and pelvic congestion syndrome. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022; 5(1): 11-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-1-11-17.
31. *Шавловская О.А., Бокова И.А.* Эффективность витаминов группы В при разных нозологических формах. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19(1): 40-7. [Shavlovskaya O.A., Bokova I.A. Vitamins B effectiveness in different nosological forms. Effective Pharmacotherapy. 2023; 19(1): 40-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-1-40-47.
32. *Медведев М.В.*[*] Неинфекционные вагиниты – проблема 21 века. Здоровье женщины. 2016; 1: 45-8. [Medvediev M.V. Non-infectious vaginitis – a problem of the 21st century. Health of Woman. 2016; (1): 45-8. (in Russian)].
33. *Неймарк А.И., Шелковникова Н.В., Непомнящих Л.М., Давыдов А.В.* Особенности хронического цистита, осложненного синдромом тазовой боли у женщин с варикозным расширением вен малого таза. Экспериментальная и клиническая урология. 2014; 4: 101-4. [Neymark A.I., Shelkovnikova N.V., Nepomnyashih L.M., Davidov A.V. The peculiarities of chronic cystitis complicated with pelvic pain syndrome in women with varicose

disease of the pelvic veins. Experimental and Clinical Urology. 2014; (4): 101-4. (in Russian)].

34. *Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А., Бачурина С.М., Селецкий А.Н., Колесникова Л.И.* Профилактика рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин. Акушерство и гинекология. 2016; 10: 103-8. [Gus A.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Cherepanova M.A., Bachurina S.M., Seletsky A.N., Kolesnikova L.I. Prevention of recurrent varicose veins of the small pelvis in women. Obstetrics and Gynecology. 2016; (10): 103-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.103-8.
35. *Ших Е.В., Махова А.А.* Роль аскорбиновой кислоты и токоферола в профилактике и лечении заболеваний с точки зрения доказательной медицины. Терапевтический архив. 2015; 87(4): 98 102. [Shikh E.V, Makhova A.A. Role of ascorbic acid and tocopherol in the prevention and treatment of diseases from the standpoint of evidence-based medicine. Terapevticheskii Arkhiv.2015; 87(4): 98 102. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh201587498-102.
36. *Тимирханова Г.А., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г.* Витамин С: классические представления и новые факты о механизмах биологического действия. Вятский медицинский вестник. 2007; 4: 158-61. [Timirkhanova G.A., Abdullina G.M., Kulagina I.G. Vitamin C: classical ideas and new facts about the mechanisms of biological action. Vyatka Medical Bulletin. 2007;(4): 158-61. (in Russian)].
37. *Bendek B., Afuape N., Banks E., Desai N.A.* Comprehensive review of pelvic congestion syndrome: Causes, symptoms, treatment options. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2020; 32(4): 237-42. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000637.
38. *Екимов М.В.* Типология и клинические проявления оргазмических дисфункций. Сексология и сексопатология. 2003; 10: 2-11. [Yekimov M.V. Typology and clinical manifestations of orgasmic dysfunctions. Sexology and Sexopathology. 2003; (10): 2-11. (in Russian)].
39. *Vitale S.G., Caruso S., Rapisarda A.M.C., Cianci S., Cianci A.* Isoflavones, calcium, vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. Prz Menopauzalny. 2018; 17(1): 32-8. https://dx.doi.org/10.5114/pm.2018.73791.

Поступила 29.06.2023
Принята в печать 18.08.2023
Received 29.06.2023
Accepted 18.08.2023

Сведения об авторах:
Нашивочникова Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова, ПИМУ Минздрава России, +79616354956, dom17.doctor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1138-1174, 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Крупин Валентин Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова, ПИМУ Минздрава России, https://orcid.org/0000-0002-4887-4888, 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Зубова Светлана Юрьевна, врач ультразвуковой диагностики, НОКБ им. Н.А. Семашко, +7920251511, zubova.svetlana.65@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9934-3868, 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
Леанович Виктория Егурбиевна, медицинский директор АО «Аквион», leanovichVE@akvion.ru, https://orcid.org/0000-0001-7653-797X, 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., 8, стр. 1.
Автор, ответственный за переписку: Наталья Алексеевна Нашивочникова, dom17.doctor@mail.ru

Authors' information:
Natalya A. Nashivochnikova, PhD, Associate Professor at the Department of Urology named after E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +79616354956, dom17.doctor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1138-1174, 603950, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sqr., 10/1.
Valentin N. Krupin, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Urology named after. E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0002-4887-4888, 603950, Russia, Nizhny Novgorod, pl. Minin and Pozharsky sqr., 10/1.
Svetlana Yu. Zubova, doctor of ultrasound diagnostics, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, https://orcid.org/0000-0002-9934-3868, 603950, Russia, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.
Victoria E. Leanovich, Medical director, Akvion LLC, leanovichVE@akvion.ru, https://orcid.org/0000-0001-7653-797X, 123112, Russia, Moscow, Presnenskaya nab., 8, build.1.
Corresponding author: Natalya A. Nashivochnikova, dom17.doctor@mail.ru



МЕНСЕ®

Негормональная поддержка в период менопаузы

- Снижает частоту и выраженность приливов.[1]
- Улучшает сон и психоэмоциональное состояние.[1]
- Способствует улучшению состояния урогенитальной зоны.[2]

Уникальная комбинация: бета-аланин усилен 5-гидрокситриптофаном, изофлавонами сои и витаминами

АКВИОН | Доказанная эффективность

8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
mense.ru

СГР № RU.77.99.88.003.R.007259.05.23 от 05.05.2023 г. Реклама

[1] Ших Е. В. и др. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом // Медицинский Совет – 2017. – № 13 – С.104-109.

[2] Оценка эффективности использования БАД «Менсе» у пациенток в комплексной терапии и профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей в климактерии. – Отчет о выполнении НИР. – ФГБОУ «Приволжский исследовательский медицинский университет», 2023.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

©Коллектив авторов, 2023

И.Ю. ТОРШИН, А.Н. ГРОМОВ, О.А. ГРОМОВА

ХЕМОМИКРОБИОМНЫЙ АНАЛИЗ МИОИНОЗИТОЛА, D-ХИРОИНОЗИТОЛА, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПИРОГЛУТАМАТ-АНИОНА МАРГАНЦА В КОНТЕКСТЕ ПОДДЕРЖКИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

Актуальность: *Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) используются в терапии заболеваний женской репродуктивной сферы и могут поддерживать рост полезной микробиоты.*

Цель: *Сравнительный хемомикробиомный анализ МИ, ДХИ и их синергистов – фолиевой кислоты (ФК) и пироглутамата марганца (ПМ) при приеме внутрь.*

Материалы и методы: *Хемомикробиомный анализ включал оценки накопления молекул в различных тканях, площади под кривой роста бактерий-комменсалов (AUC), воздействия на метаболические пути микробиоты и минимальных ингибирующих концентраций (MIC) для штаммов патогенных бактерий.*

Результаты: *Установлено синергидное воздействие МИ, ДХИ, ФК и ПМ на микробиом человека. Наибольший вклад в поддержку полезной микробиоты вносил МИ (AUC 0,74±0,17 у.е.), за ним следовали ДХИ и ФК (AUC в диапазоне 0,68–0,71 у.е.). Нормобиотой наиболее активно перерабатываются ФК (19,3±10,5%) и ДХИ (15,3±11,5%), а наименее активно – МИ (13,7±7,7%) и ПМ (13,2±11,3%). Наиболее активными бактериями – метаболизаторами исследованных веществ являлись различные штаммы Bacteroides fragilis (28–34%). В соответствии с результатами хемомикробиомного анализа МИ, ДХИ, ФК и ПМ могут проявлять пребиотические свойства и поддерживать рост комменсалов из родов бактероидов, стрептококков, бифидобактерий. МИ, ДХИ и ФК оказывали значительную поддержку росту бифидобактерий (AUC более 0,80). Проявляя пребиотические свойства, МИ, ДХИ и ФК могут поддерживать рост нормобиоты, важной для регуляции углеводного обмена. Исследованные вещества (в особенности ДХИ) могут тормозить рост патогенных микроорганизмов – Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae (значения MIC порядка 20–30 мкг/мл).*

Заключение: *Проведенный анализ позволил установить, что совместный прием МИ, ДХИ, ФК и ПМ способствует поддержке здорового микробиома, что важно для женщин, особенно в период беременности и перименопаузы.*

Ключевые слова: *миоинозитол, D-хироинозитол, Дикироген, пребиотики, пироглутамат марганца, площадь под кривой роста, интеллектуальный анализ данных.*

Вклад авторов: Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. – идея исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Хемомикробиомный анализ миоинозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и пироглутамат-аниона марганца в контексте поддержки женской репродуктивной сферы. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 154-164

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.189

©A group of authors, 2023

I.YU. TORSHIN, A.N. GROMOV, O.A. GROMOVA

CHEMOMICROBIOMIC ANALYSIS OF MYOINOSITOL, D-CHIROINOSITOL, FOLIC ACID AND PYROGLUTAMATE ANION IN THE NUTRITIONAL SUPPORT OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Background: *Myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI) are used in the treatment of female reproductive disorders and may support the growth of beneficial microbiota.*

Objective: *To conduct a comparative chemomicrobiomic analysis of MI, DCI and their synergists, namely folic acid (FA) and manganese pyroglutamate (PM) taken orally.*

Materials and methods: *Chemomicrobiomic analysis included assessments of the accumulation of molecules in various tissues, the area under the growth curve of commensal bacteria (AUC), effects on metabolic microbiota, and minimum inhibitory concentrations (MIC) for pathogenic bacterial strains.*

Results: *MI, DCI, FA and PM were found to have a synergistic effect on the human microbiome. The greatest contribution to the support of the beneficial microbiota was made by MI (AUC 0.74±0.17 c.u.), followed by DHI and FC (AUC ranged from 0.68 to 0.71 c.u.). Normobiota most actively process FA (19.3±10.5%) and DCI (15.3±11.5%), while MI (13.7±7.7%) and PM (13.2±11.3%) are processed least actively. The most active bacteria metabolizers of the above substances were various strains of Bacteroides fragilis (28–34%). According to the results of chemomicrobiomic analysis, MI, DCI, FA, and PM can exhibit prebiotic properties and support the growth of commensals from the genera Bacteroides, Streptococci, and Bifidobacteria. Since MI, DHI, FA and PM have prebiotic properties, they can support the growth of the normal microflora which is important for the regulation of carbohydrate metabolism. The above substances (especially DHI) can inhibit the growth of pathogenic microorganisms, namely Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae (MIC values are about 20–30 μg/ml).*

Conclusion: *The analysis made it possible to establish that the combined intake of MI, DCI, FA and PM contributes to the maintenance of a healthy microbiome which is important for a woman's health, especially during pregnancy and perimenopause.*

Keywords: *myoinositol, D-chiroinositol, Dikirogen, prebiotics, manganese pyroglutamate, area under the growth curve, data mining.*

Author's contributions: Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A.: developing the concept of the study, collecting and processing the material, writing the text, editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. Chemomicrobiomic analysis of myoinositol, D-chiroinositol, folic acid and pyroglutamate anion in the nutritional support of female reproductive system. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 154-164 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.189

Препараты на основе многоатомных спиртов инозитолов (стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола) используются для компенсации инсулинорезистентности, особенно у пациенток с нарушениями менструального цикла и функции яичников. Попадая в клетку, стереоизомеры инозитолов фосфорилируются с образованием специфических производных – инозитолфосфатов [1, 2]. Характеризуясь уникальными ролями во внутриклеточной передаче сигнала, инозитолфосфаты принципиально необходимы для обеспечения адекватного уровня чувствительности клеток к различным гормонам (инсулину, фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), лютеинизирующему гормону (ЛГ) и др.), факторам роста и нейротрансмиттерам. Известно, что резистентность клеток яичников к инсулину, ЛГ, ФСГ ассоциирована с нарушениями менструального цикла [1].

Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов инозитолов показал, что миоинозитол (МИ) гораздо более изучен, чем D-хироинозитол (ДХИ) и другие формы инозитолов. Известно более 200 инозитолфосфат-зависимых белков, необходимых для передачи внутриклеточных сигналов [3, 4]. Инозитолфосфат-зависимые белки вовлечены в поддержку функционирования репродуктивной системы, менструального цикла, сигнального каскада инсулина, почек, печени, центральной нервной системы и соединительной ткани. МИ принципиально важен для профилактики фолат-резистентных врожденных пороков развития плода (ВПР) [1].

В препаратах используется, как правило, только один стереоизомер – МИ. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств ДХИ показал, что ДХИ входит в состав инозитоловых фосфогликанов, являющихся медиаторами действия инсулина. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности, в т.ч. у пациенток с синдромом поликистоза яичников и гиперандрогенией. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола указал на существенно различные профили фармакологического действия МИ и ДХИ [5]. Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину, нормализации метаболизма андрогенов и повышению эффективности метформина. Дополнение комбинации МИ+ДХИ фолиевой кислотой (ФК) и пироглутаматом марганца (ПМ) может повысить эффективность лечения инсулинорезистентности и профилактики ВПР [6]. Пироглутамат-анион, в частности, может проявлять дополнительные нейропротекторные, антигипертензивные, седативные и антидепрессивные свойства [7].

Инозитолы, фолаты и ПМ также могут проявлять пребиотические свойства, способствуя росту полезной микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хемомикробиомные скрининги препаратов, проводимые на основе современных информационных технологий анализа больших данных [8, 9], позволяют оценивать эффекты веществ на различные типы бактерий-комменсалов человека и на различные штаммы бактериальных патогенов [10–12]. Учет воздействия на микробиоту ЖКТ важен

для оценки баланса «эффективность-безопасность» средств, принимаемых *per os*, особенно длительными курсами (месяцы). Оценка воздействия рассматриваемых микронутриентов на микробиоту человека также является важной составляющей действия этих молекул.

Цель настоящей работы: сравнительный хемомикробиомный анализ МИ, ДХИ, ФК и ПМ.

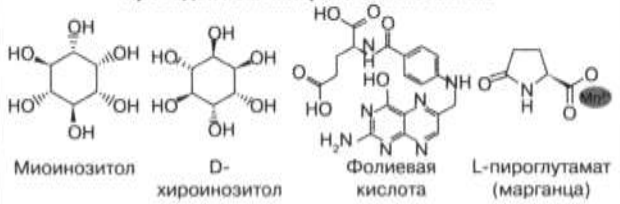
Материалы и методы

Химические структуры исследованных молекул приведены на рисунке 1. Хемомикробиомный анализ основан на хемоинформационном подходе [10], теории анализа размеченных графов, теории метрического анализа данных [8], комбинаторной теории разрешимости, топологической теории анализа плохоформализованных задач и новейших методов прогнозирования значений числовых переменных [9].

Для каждой из исследованных молекул были получены оценки значений площади под кривой роста (AUC) для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов (в т.ч. различные виды бифидо- и лактобактерий) и более 152 бактериальных патогенов, которые более подробно описаны в работах [10–13].

Выборка микробиома включает 21 род бактерий и представляет 78% микробиома ЖКТ. Большинство исследованных штаммов были комменсалами, обнаруженными при относительной численности 1% или более и распространенности не менее 50% в пробах фекалий от здоровых добровольцев с трех континентов. На этой выборке штаммов микробиома для всех молекул, представленных на рисунке 1, были оценены значения AUC, значения стандартных отклонений значений AUC и значения *P* статистической достоверности отличий AUC от контроля (стандартная среда выращивания бактерий). На основании информации в базах данных Human Microbiome Project [14], iHMP [15], PubChem [16] оценивались значения минимальных ингибирующих концентраций (MIC) для 152 штаммов патогенных бактерий.

Рис. 1. Химические формулы молекул, для которых был проведен хемомикробиомный анализ



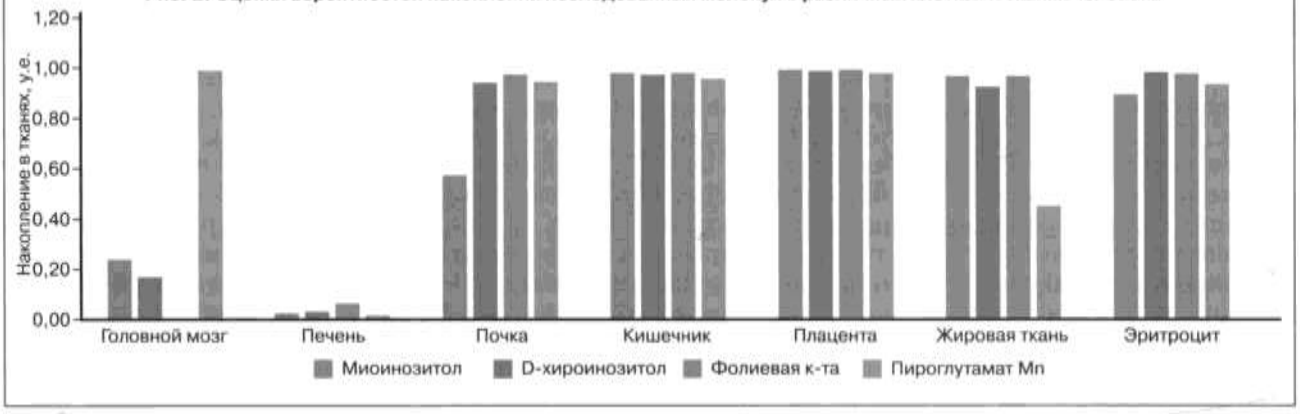
Результаты и обсуждение

Проведенный в настоящей работе хемомикробиомный анализ включил оценки: (1) накопления исследуемых молекул в различных тканях; (2) влияния на площадь под кривой роста бактерий комменсалов (AUC); (3) воздействия на различные метаболические пути нормофизиологической микробиоты; (4) степени переработки исследуемых веществ бактериями микробиома (на бактериях в культуре и у добровольцев с различными профилями микробиома); (5) воздействия на рост штаммов патогенных бактерий.

Анализ показал, что исследованные молекулы отличались по накоплению в различных тканях/органах человека. При поступлении в организм все исследованные молекулы практически не накапливаются в печени (оценки вероятности накопления 0,01–0,06. у.е.) и достаточно слабо – в головном мозге (0–0,24 у.е., за исключением ПМ – 0,99 у.е.). В то же время все исследованные молекулы могут хорошо всасываться и накапливаться в эпителиоцитах кишечника, поступая оттуда в эритроциты крови и в почки (0,89–0,98 у.е.) (рис. 2).

В результате проведенного нами хемомикробиомного анализа были получены оценки значений площади под кривой роста бактерий-комменсалов (AUC). Для дальнейшего анализа были отобраны только те данные, которые соответствовали значениям AUC, статистически достоверно отличающимся от контрольных экспериментов ($p<0,05$ при сравнении со стандартной средой выращивания бактерий, рис. 3А) и со значениями стандартных отклонений значений AUC, не превышающими погрешность метода (в среднем 0,08 у.е. площади под кривой). В среднем по этой выборке нормобиоты человека наибольший вклад в поддержку полезной микробио-

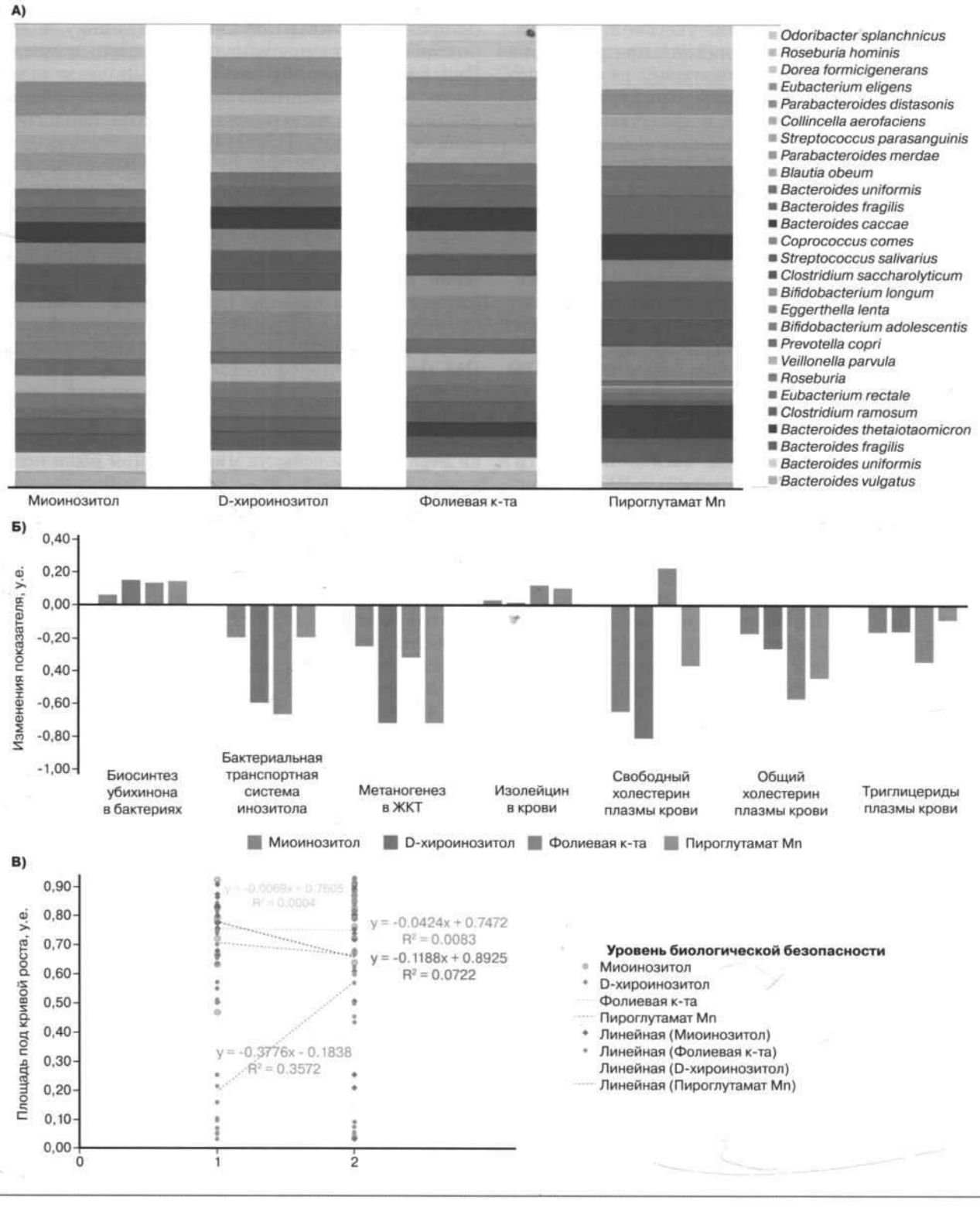
Рис. 2. Оценки вероятностей накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека



ты вносил МИ (AUC=0,74±0,17 у.е.), за ним следовали ДХИ и ФК (AUC=0,68–0,71 у.е.). Наименьший вклад вносил ПМ (AUC=0,40±0,32 у.е.).

Из результатов на рисунке 3А очевидно, что оба изомера инозитола и ФК характеризовались схожими профилями воздействия на здоровую полезную микрофлору человека, а профиль микробиомного действия ПМ существенно отличался. В наибольшей степени (AUC=0,8 и более) все исследуемые молекулы поддерживали рост *Eggerthella lenta* (нор-

Рис. 3. Профили воздействия исследованных молекул на микробиом человека. А) Воздействие на площадь под кривой роста соответствующего комменсала (AUC). Ширина каждого прямоугольника пропорциональна соответствующему значению AUC. Б) Метаболомные эффекты исследованных веществ. В) Корреляции между уровнем биобезопасности и эффектами различных пребиотиков на рост бактерий-комменсалов микробиома ЖКТ человека. R2, значения квадрата коэффициента корреляции



мофлора ЖКТ, деконъюгирует желчные кислоты), *Bacteroides fragilis* (представитель микробиома ЖКТ, участвует в газообразовании), *Bacteroides caccae, Coprococcus comes* (представители здорового микробиома ЖКТ) и *Streptococcus parasanguinis* (колонизирует поверхности зубов, представитель микробиома полости рта).

Исследованные молекулы в меньшей степени (значения AUC=0,36–0,45) поддерживали рост бактерий *Eubacterium eligens* (метаболизируют углеводы и пептоны с накоплением короткоцепочечных жирных кислот – масляной, уксусной, муравьиной), *Roseburia intestinalis* (снижены при ожирении, глюкозотолерантности), и бактерий, участвующих в гидролизе сложных сахаров – амилозы, пуллулана, мальтоолигосахаридов и др. (*Prevotella copri, Collinsella aerofaciens, Bacteroides thetaiotaomicron*).

Хемомикробиомный анализ указал на возможное взаимодополняющее действие четырех исследованных веществ. Например, оба изомера инозитола практически не поддерживают рост бактерий *Bacteroides thetaiotaomicron* (гидролизуют амилозу, амилопектин, мальтоолигосахариды и поддерживают барьерную функцию слизистой кишечника, AUC=0,03–0,04). В то же время рост *Bacteroides thetaiotaomicron* гораздо сильнее поддерживается ФК (AUC=0,59) и, в еще большей степени, ПМ (AUC=0,79).

Другой пример: МИ достаточно слабо поддерживает рост *Eubacterium rectale* (микробиота толстой кишки, основной продуцент масляной кислоты, переработка клетчатки, AUC=0,47), а ДХИ поддерживает рост *Eubacterium rectale* в существенно большей степени (AUC=0,80). С другой стороны, ПМ практически не поддерживает (AUC=0,05–0,1) рост *Roseburia intestinalis* (продуцируют масляную кислоту, снижены при ожирении, глюкозотолерантности, болезни Паркинсона) и *Roseburia hominis* (регулируют иммунитет, продуцируя антимикробные пептиды, поддерживая барьерную функцию слизистых и регулируя Т-лимфоциты), в то время как МИ и ДХИ более эффективно поддерживают рост этих бактерий (AUC=0,63–0,68).

Хемомикробиомные оценки воздействий на различные метаболические пути нормофизиологической микробиоты (рис. 3Б) показали, что исследованные вещества могут способствовать повышению биосинтеза убихинона в бактериях микробиома (0,06–0,14 у.е.), снижению активности бактериальной транспортной системы инозитолов (-0,20–-0,67 у.е.) и метаногенеза в ЖКТ (-0,25–-0,72 у.е.). Метаболомные эффекты исследованных веществ (обусловленные, в т.ч., улучшением состояния микробиоты кишечника) также включают потенциальное снижение свободного холестерина плазмы крови (-0,36–-0,81 у.е.), общего холестерина (-0,17–-0,57 у.е.) и триглицеридов плазмы крови (-0,09–-0,34 у.е.) (рис. 3Б). Нормализация липидного профиля крови приводит к снижению эндотелиальной дисфункции сосудов.

При дальнейшем рассмотрении результатов хемомикробиомного анализа мы использовали значения «уровня биобезопасности» (УББ), которые известны для всех исследованных штаммов микроорганизмов. Значения УББ приблизительно соответствуют различию между «патогенными» и «непатогенными» штаммами с практической точки зрения – необходимым мерам безопасности при проведении экспериментов с данным штаммом.

Так, УББ-1 присущ микроорганизмам, которые не вызывают заболевания у здоровых людей и не требуют специальных правил безопасности работы в лаборатории. УББ-2 соответствует микроорганизмам с умеренной потенциальной опасностью (например, вызывают легкие заболевания у людей, но слабо переносятся воздушно-капельным путем). При работе с этими возбудителями обязательно использование защитной маски, халата, перчаток; рекомендуется использование боксов биологической безопасности [15098644].

Диаграмма на рисунке 3В демонстрирует отличия между воздействием ПМ и других рассмотренных молекул на исследованные штаммы микробиома. В среднем по бактериям МИ, ДХИ и ФК соответствовала меньшая степень поддержки роста бактерий уровня УББ-2, чем бактерий уровня УББ-1 (отрицательные значения наклона корреляционных прямых). В то же время значение наклона корреляционной прямой было существенно выше нуля для ПМ (k=0,38), что соответствует в большей степени поддержке роста бактерий-комменсалов уровня УББ-2.

Хемомикробиомные оценки процента переработки исследуемых веществ микробиомом были получены для бактерий в культуре и для добровольцев с различными профилями микробиома. Оценки для бактерий в культуре (рис. 4А,Б) показали, что в среднем по микробиому наиболее активно перерабатываются ФК (процент переработки=19,3±10,5%) и ДХИ (15,3±11,5%). Несколько менее активно перерабатываются МИ (13,7±7,7%) и ПМ (13,2±11,3%). Наиболее активными бактериями-метаболизаторами исследованных веществ были:

- *Bacteroides fragilis* (участвует в газообразовании, ATCC43859 –34,1±10,7%, DS-208– 30,5±12,4%, NCTC9343 – 28,6±5,4%);
- *Bacteroides thetaiotaomicron* 7330 (гидролизует амилозу, амилопектин, мальтоолигосахариды, 26,4±5,4%);
- *Clostridium spp.* (переработка сахаров, 26,1±4,1%);
- *Bacteroides cellulosilyticus* DSM14838 (переработка целлюлозы в ацетат, пропионат, сукцинат, 24,2±6,7%).

Наименее активными метаболизаторами МИ, ДХИ, ФК и ПМ были пектинолитическая бактерия *Bacteroides pectinophilus* ATCC43243 (5,3±3,4%) и муцин-разлагающая бактерия *Akkermansia muciniphila* ATCCBAA-835 (5,3±3,4%).

Результаты хемомикробиомного анализа исследованных молекул у добровольцев с различными профилями микробиома подтвердили, что МИ, ДХИ, ФК не способствуют росту патогенной флоры. В среднем для добровольцев с дисбиозами (преобладание *Clostridium perfringens* и патогенных бактероидов) не было найдено достоверных отличий в значениях долей не переработанного микробиотой

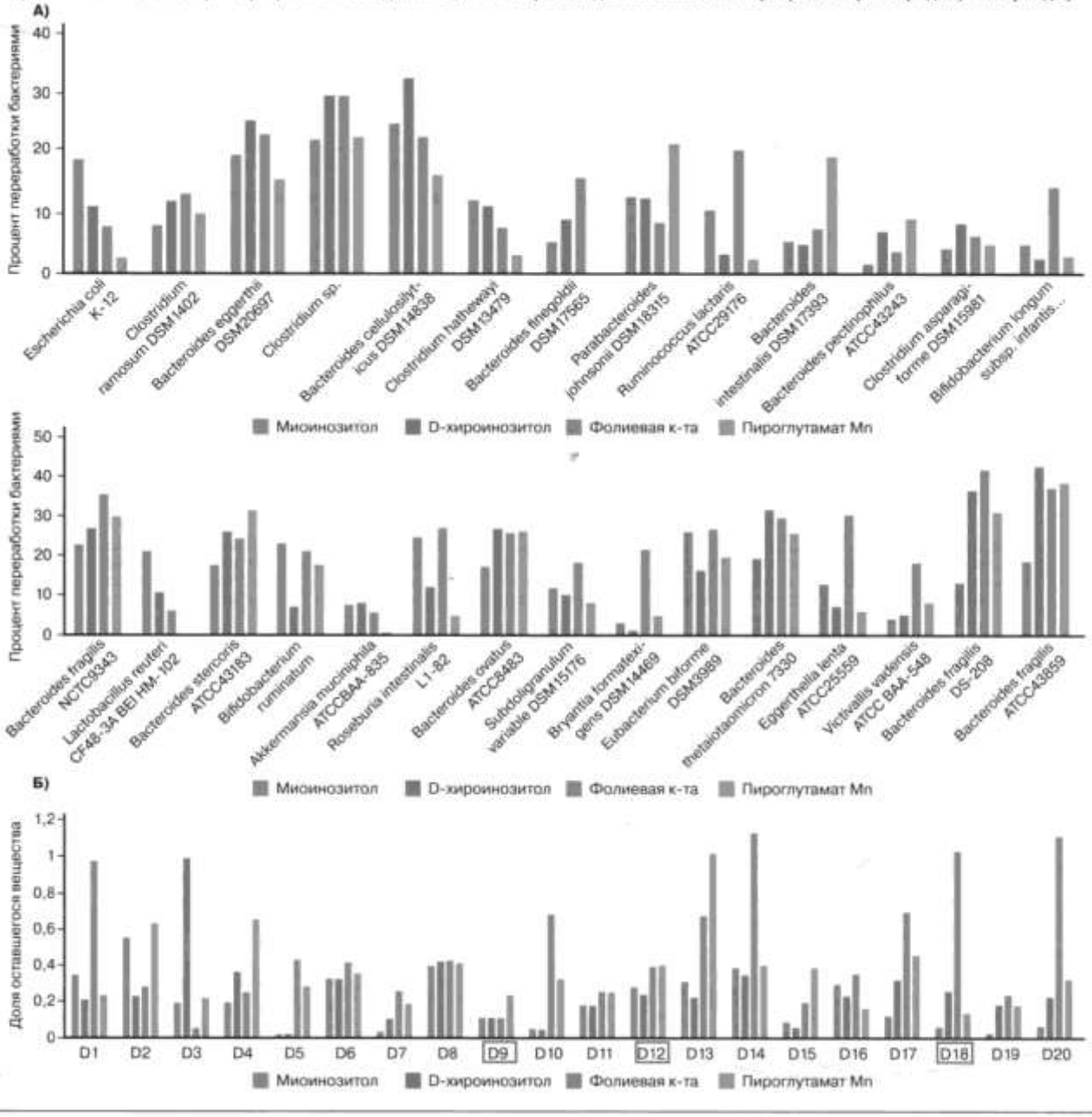
вещества (рис. 4Б) по сравнению с добровольцами со здоровой микробиотой (p>0,21).

О влиянии микробиоты человека, поддерживаемой исследуемыми молекулами, на инсулинорезистентность и углеводный обмен

Крупномасштабные геномные исследования микробиоты человека показали, что определенные нарушения в составе кишечной микробиоты ассоциированы с инсулинорезистентностью и повышенным риском развития сахарного диабета (СД), как 1-го (СД1), так и 2-го (СД2) типа. Например, анализ группы пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) показал значительное снижение уровня бактерий-комменсалов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Faecalibacterium, Prevotella, Streptococcus*), а также таких видов, как *Bacteroides coprophilus, Eubacterium siraeum, Faecalibacterium prausnitzii, Prevotella copri, Prevotella stercorea* при ГСД по сравнению с контролем. На фоне ГСД также чрезмерно возрастают уровни провоспалительных бактерий *Alistipes shahii, Alistipes putredinis, Ruminococcus gnavus, Ruminococcus callidus* [17].

Анализ состава фекальной микробиоты пациентов с СД2 (n=1039) по сравнению со здоровыми контролями (n=872) указал на снижение уровня *Bacteroides uniformis* при СД2 [18]. Генотипы высокого риска СД1 (n=73), представленные генотипами DR3, DR4, DR9 человеческого лейкоцитарного антигена (HLA),

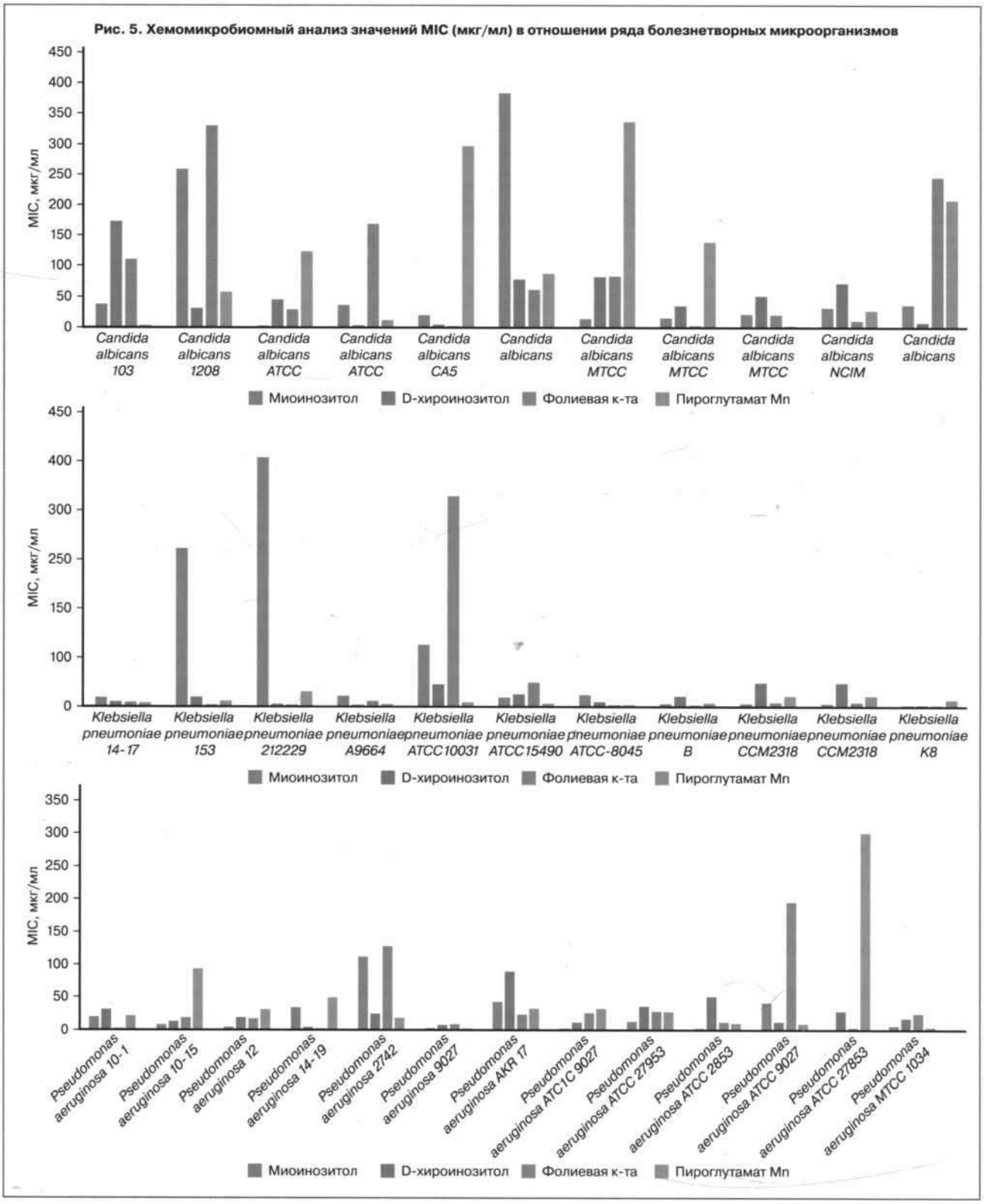
Рис. 4. Хемомикробиомные оценки процента переработки исследуемых веществ. А) для бактерий в культуре; Б) для добровольцев D1, D2 и др. с различными профилями микробиома. Хемомикробиомное моделирование эффектов исследованных молекул у различных пациентов (n=20). Красным обведены пациенты с преобладанием патогенной флоры ЖКТ (клостридии, бактероиды)



связаны с дисбалансом кишечного микробиома. Микробиота кишечника этих генетически предрасположенных пациентов характеризуется пониженным содержанием *Parabacteroides distasonis* [19]. У женщин с микрососудистыми осложнениями СД2 уровни *Prevotella* и *Lactobacillus* отрицательно коррелировали с уровнями HbA1c (p<0,05; r=-0,489), *Roseburia inulinivorans* и *Lactobacillus* отрицательно коррелировали с уровнем глюкозы в сыворотке крови натощак (p<0,05; r=-0,564) [20].

Индекс массы тела (ИМТ) и микробиота кишечника также демонстрируют значимую взаимосвязь. Анализ образцов фекалий участников с нормальной массой тела (n=24), избыточной массой тела (n=24), ожирением (n=11) и СД2 (n=8) показал, что уровень *Streptococcus spp.* значительно снижен

Рис. 5. Хемомикробиомный анализ значений MIC (мкг/мл) в отношении ряда болезнетворных микроорганизмов



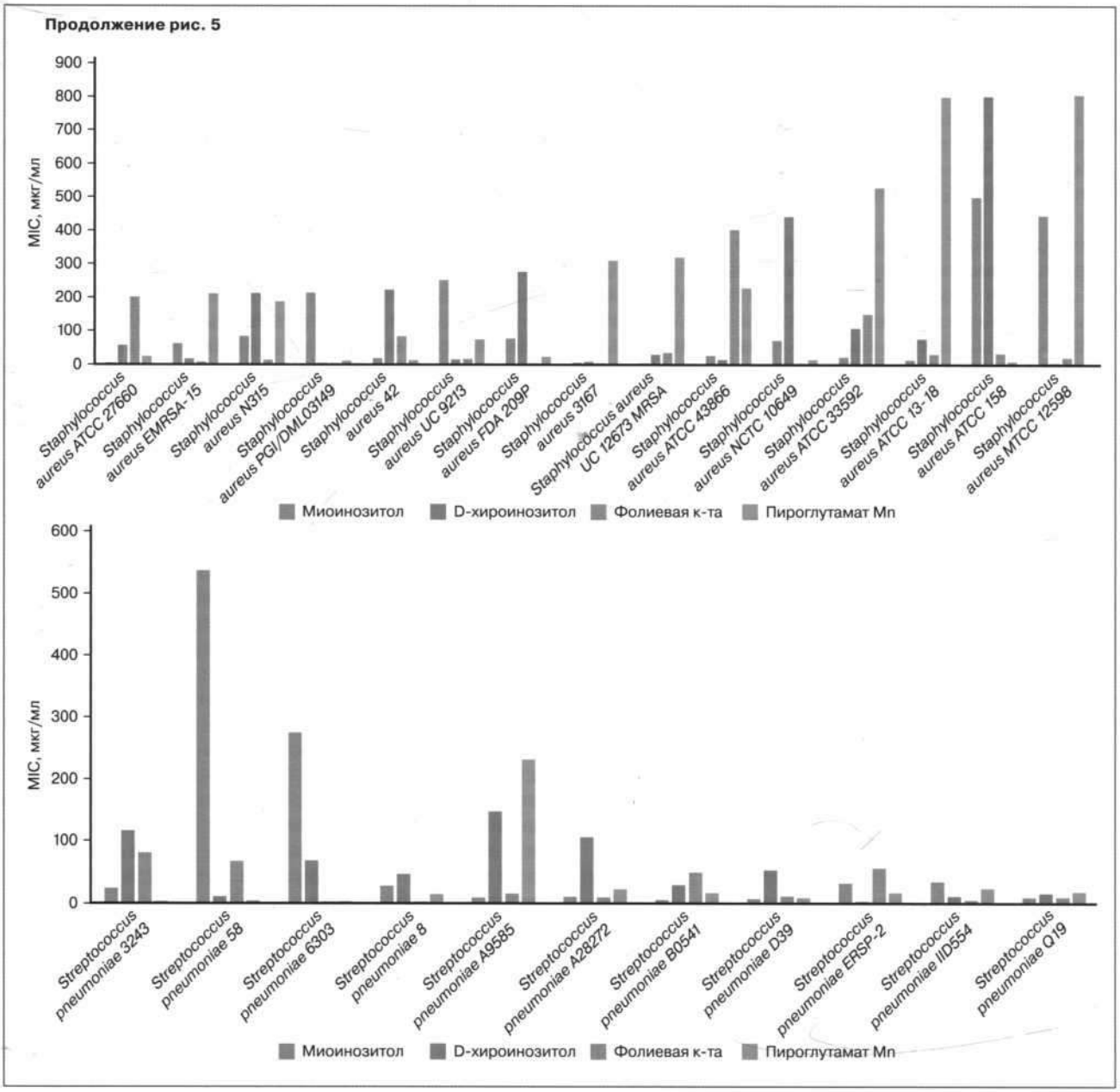
у пациентов с ожирением и у пациентов, страдающих СД2, по сравнению с субъектами с нормальной массой тела; была выявлена тесная связь между уровнем *Streptococcus spp.*, особенно *Streptococcus salivarius*, и ИМТ [21].

Подчеркнем, что нарушения микробиоты характерны не только для пациентов с СД2, но и для пациентов с СД1. В частности, в группе пациентов с СД1 (n=35) было обнаружено снижение численности комменсала *Streptococcus salivarius* в полости рта и в кишечнике и повышение содержания энтеробактерий, которые были связаны с воспалением кишечника у пациентов с СД1 [22]. Показана связь между обилием *Prevotella copri* в кишечнике и колебаниями уровня глюкозы в сыворотки крови у пациентов с так называемым лабильным сахарным диабетом (СД1, который трудно контролировать, n=10). Обилие *Prevotella copri* у пациентов с лабильным СД1 в контрольной когорте было значительно ниже, чем у пациентов с контролируемым СД1. Корреляционный анализ показал, что обилие *Prevotella copri* обратно пропорционально стандартному отклонению уровня глюкозы в сыворотке крови (r=-0,477; p=0,034) [23].

Была проведена серия исследований, показавшая нарушение уровня бифидобактерий при СД2 и положительную роль пробиотиков, содержащих бифидобактерии. У женщин с резистентностью к инсулину (n=92) уровни инсулина отрицательно коррелировали с титрами бифидобактерий (r=-0,22; p=0,04) [24].

Результаты исследований трех основных видов бактерий: *Bifidobacterium Teenageris, Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus rhamnosus* показывают, что использование этих видов бактерий способствует снижению уровня глюкозы в сыворотке крови [25]. Применение пробиотической формулы, включающей штаммы *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum infantis* и *Bifidobacterium bifidum*, способствовало улучшению

Продолжение рис. 5



уровня гликемии на модели мышей с диабетической нефропатией [26]. Применение ферментированного молока *Bifidobacterium longum* способствовало улучшению метаболизма глюкозы и липидов, регулируя микробиоту кишечника у мышей [27].

Оценивалось влияние пребиотиков (30 г рожкового дерева в день) и пробиотиков (*Bifidobacterium longum, Lactobacillus helveticus, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus*) на снижение массы тела и метаболические параметры у пациентов с ожирением (n=45). По сравнению с контролем (только диета с пониженной калорийностью, без пробиотиков или пребиотиков) в группе с пребиотиками и пробиотиками наблюдалось значительное снижение жировой массы (p=0,001) и значительное увеличение мышечной силы (p=0,008), значительное снижение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (p=0,02) [28].

В соответствии с вышеприведенными результатами хемомикробиомного анализа МИ, ДХИ, ФК и ПМ могут проявлять пребиотические свойства и поддерживать рост комменсалов из рода бактероидов, стрептококков, бифидобактерий. МИ, ДХИ и ФК оказывали значительную поддержку росту бифидобактерий (AUC более 0,80, см. выше). Таким образом, МИ, ДХИ и ФК, проявляя пребиотические свойства, могут поддерживать рост нормобиоты, важной для регуляции углеводного обмена (что не менее важно для профилактики ВПР, чем «прямое» действие ФК [29]).

Воздействие МИ и других пребиотиков на рост штаммов патогенных бактерий

Хемомикробиомный анализ значений MIC исследованных молекул при воздействии на 152 штамма патогенных бактерий показал, что исследованные вещества могут несколько тормозить рост некоторых патогенов – возбудителей внутрибольничных инфекций (*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*) и грибов *Candida albicans* (рис. 5). Напомним, что более низкие значения MIC для того или иного вещества соответствуют более эффективному ингибированию бактериального роста этим веществом.

Например, в случае штаммов *Candida albicans* (обнаруживаются у 80% людей, при иммунодефиците вызывают кандидозы) ДХИ характеризовался более низкими значениями MIC (52±49 мкг/мл), чем все остальные молекулы (MIC 77–116 мкг/мл).

Схожая ситуация наблюдалась и для штаммов бактерии *Klebsiella pneumoniae* (при иммунодефицитах вызывают внутрибольничные инфекции, в т.ч. пневмонию, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, бактериемию, менингит): значения MIC для ДХИ и ПМ составили 32–35 мкг/мл, а для МИ и ФК – 182±170 мкг/мл и 80±77 мкг/мл соответственно.

В то же время по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* несколько большим подавляющим действием, чем остальные молекулы, характеризовалась ФК. В случае штаммов *Staphylococcus aureus* (вызывает внутрибольничные инфекции, пневмонию, менингит, эндокардит, сепсис, кожные инфекции – угревая сыпь, карбункулы, целлюлит) значения MIC для ФК (37±35 мкг/мл) были существенно ниже, чем для остальных молекул (MIC=61–107 мкг/мл). В случае *Streptococcus pneumoniae* (возбудитель пневмонии, менингита, среднего отита, синусита, эндокардита, септического артрита, перитонита) наименьшие значения MIC (37–31 мкг/мл) отмечены для ФК и ПМ (для остальных молекул MIC=54–88 мкг/мл). Все исследованные вещества в одинаковой степени способствовали торможению роста *Pseudomonas aeruginosa* (возбудитель внутрибольничных инфекций, в т.ч. вентилятор-ассоциированной пневмонии и сепсиса, MIC=22–47 мкг/мл).

Таким образом, исследование показало слабо выраженное подавляющее действие МИ и его синергистов (ДХИ, ФК, ПМ) в отношении патогенных микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Candida albicans*): значения MIC 20–30 мкг/мл и более (эффективными считают антибактериальные препараты со значениями MIC менее 5 мкг/мл). Все же эти эффекты ДХИ, МИ и других молекул могут способствовать коррекции микробиома, оказывая слабое подавляющее действие в отношении патогенных микроорганизмов и стимулирующее действие в отношении представителей здоровой микробиоты.

Заключение

Инозитолы и их микронутриентные синергисты могут проявлять пребиотические свойства, т.е. поддерживать рост нормальной микробиоты кишечника. Наибольшим вкладом в поддержку нормальной микробиоты вносил МИ, за ним следовали ДХИ и ФК. Результаты хемомикробиомного анализа исследованных молекул у добровольцев с различными профилями микробиома подтвердили, что МИ и его синергисты не способствуют росту патогенной флоры и могут тормозить рост патогенных микроорганизмов.

На основании этих данных можно сделать вывод, что средство, содержащее МИ, ДХИ, ПМ и ФК, может применяться для поддержания здорового микробиома, а также при различных дисбиозах ЖКТ, например, ассоциированных с инсулинорезистентностью или избыточной массой тела. В настоящее время в России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс «Дикироген» (свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.R.003342.09.21 от 03.09.2021 г.), в составе которого МИ (1000 мг) и ДХИ (200 мг), ПМ (5 мг) и ФК (200 мкг). Дикироген рекомендован при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, гиперандрогении, для предгравидарной подготовки, а также при повышенной массе тела и инсулинорезистентности. Может применяться, в том числе, у беременных женщин по согласованию и под наблюдением врача.

Литература/References

1. *Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Гришина Т.Р.* Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и

гинекология. 2013; 3: 4-12. [Limanova O.A., Gromova O.A.,. Torshin I.Yu, Gromov A.N., Grishina T.R. Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology. 2013; (3): 4-12 (in Russian)].

2. *Larner J.* D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. Int. J. Exp. Diabetes Res. 2002; 3(1): 47-60. https://dx.doi.org/10.1080/15604280212528.
3. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К.* Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хироинозитола и миоинозитола в контексте постгеномной фармакологии. Акушерство и гинекология. 2022; 9: 150-60. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K. Chemotranscriptome analysis of synergism between D-chiroinositol and myoinositol in the context of postgenomic pharmacology. Obstetrics and Gynecology. 2022; (9):150-60 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9.150-160.
4. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Калачева А.Г.* Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. Гинекология. 2020; 22(3): 21-8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Kalacheva A.G. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. Gynecology. 2020; 22(3): 21-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200210.
5. *Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Громова О.А.* Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия мио-инозитола и D-хиро-инозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(5): 57-69. [Torshin I.Yu., Mayorova L.A., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Gromova O.A. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myo-inositol and D-chiro-inositol in females with reproductive system disorders. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020; 19(5): 57-69. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-57-69.
6. *Громова О.А., Андреева Е.Н., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Уварова Е.В.* Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(1): 103-13. [Gromova O.A., Andreeva E.N., Torshin I.Yu., Tapil'skaya N.I., Uvarova E.V. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. Vopr. ginekol. akus.perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(1): 103-13. (in Russian). https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-103-113.
7. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Рудаков К.В.* Молекулярные механизмы действия пироглутамата магния и его нейротропные эффекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(12): 96 103. [Gromova O.A., Torshin I.Iu., Kalacheva A.G., Fedotova L.E., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of pidolate magnesium action and its neurotropic affects. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2016;116(12):96 103. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201611612196-103.
8. *Torshin I.Yu., Rudakov K.V.* On the procedures of generation of numerical features over the splits of a set of objects and the problem of prediction of numeric target variables. Pattern Recognition and Image Analysis. 2019; 29(4): 654-67. https://dx.doi.org/10.1134/S1054661819040175.
9. *Torshin I.Yu., Rudakov K.V.* On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. Pattern Recognition and Image Analysis. 2015; 25(4): 577-87. https://dx.doi.org/10.1134/S1054661815040252.
10. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Захарова И.Н., Максимов В.А.* Хемомикробиомный анализ лактитола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 4: 111-21. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zakcharova I.N., Maximov V.A. Hemomikrobiomny lactitol analysis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; (4): 111-21. (in Russian)]. https:/dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121.
11. *Торшин И.Ю., Галустян А.Н., Иванова М.И., Хаджидис А.К., Громова О.А.* Хемомикробиомный анализ синергизма D-маннозы и D-фруктозы в сравнении с другими метабиотиками. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(20): 22-31. [Torshin I.Yu., Galustyan A.N., Ivanova M.I., Khadzhidis A.K., Gromova O.A. Chemomicrobiome analysis of the synergy of D-mannose and D-fructose in comparison with other metabiotics. Effective pharmacotherapy. 2020; 16(20): 22-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-8-18.
12. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Максимов В.А.* Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13(3): 270-82. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Naumov A.V., Maksimov V.A. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020; 13(3): 270-282. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.049.
13. *Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E.* et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. 2018; 555(7698): 623-8. https://dx.doi.org/10.1038/nature25979.
14. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature. 2012; 486(7402): 215-21. https://dx.doi.org/10.1038/nature11209.
15. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. Cell Host Microbe. 2014; 16(3): 276-89. https://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014.
16. *Kim S., Chen J., Cheng T., Gindulyte A., He J., He S.* et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic Acids Res. 2019; 47(D1): D1102-D1109. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gky1033.
17. *Ye D., Huang J., Wu J., Xie K., Gao X., Yan K.* et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal gut microbiota-derived multiple hits connected to development of gestational diabetes mellitus in humans. Gut Microbes. 2023; 15(1): 2154552. https://dx.doi.org/10.1080/19490976.2022.2154552.
18. *Park S., Zhang T., Kang S.* Fecal microbiota composition, their interactions, and metagenome function in US adults with type 2 diabetes according to enterotypes. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(11): 9533. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24119533.
19. *Yue T., Tan H., Wang C., Liu Z., Yang D., Ding Y.* et al. High-risk genotypes for type 1 diabetes are associated with the imbalance of gut microbiome and serum metabolites. Front. Immunol. 2022; 13: 1033393. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033393.
20. *Gao S., Zhao L.H., Tian X., Kong M.W., He J.Q., Ge X.C.* et al. Characteristics of gut microbiota in female patients with diabetic microvascular complications. J. Diabetes Res. 2022; 2022: 2980228. https://dx.doi.org/10.1155/2022/2980228.
21. *Ma M., Su J., Wang Y., Wang L., Li Y., Ding G.* et al. Association of body mass index and intestinal (faecal) Streptococcus in adults in Xining city, China P.R. Benef. Microbes. 2022; 13(6): 465-71. https://dx.doi.org/10.3920/BM2021.0046.
22. *Kunath B.J., Hickl O., Queiros P., Martin-Gallausiaux C., Lebrun L.A., Halder R.* et al. Alterations of oral microbiota and impact on the gut microbiome in type 1 diabetes mellitus revealed by integrated multi-omic analyses. Microbiome. 2022; 10(1): 243. https://dx.doi.org/10.1186/s40168-022-01435-4.
23. *Liu J., Zhou L., Sun L., Ye X., Ma M., Dou M., Shi L.* Association between intestinal Prevotella copri abundance and glycemic fluctuation in patients with brittle diabetes. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2023; 16: 1613-21. https://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S412872.
24. *Aljuraiban G.S., Alfhili M.A., Aldhwayan M.M., Aljazairy E.A., Al-Musharaf S.* Metagenomic shotgun sequencing reveals specific human gut microbiota associated with insulin resistance and body fat distribution in Saudi women. Biomolecules. 2023; 13(4): 640. https://dx.doi.org/10.3390/biom13040640.

25. *Al-Ishaq R.K., Samuel S.M., Busselberg D.* The influence of gut microbial species on diabetes mellitus. Int. J. Mol .Sci. 2023; 24(9): 8118. https://dx.doi.org/10.3390/ijms24098118.
26. *Kuo Y.W., Huang Y.Y., Tsai S.Y., Wang J.Y., Lin J.H., Syu Z.J.* et al. Probiotic formula ameliorates renal dysfunction indicators, glycemic levels, and blood pressure in a diabetic nephropathy mouse model. Nutrients. 2023; 15(12): 2803. https://dx.doi.org/10.3390/nu15122803.
27. *Jiang T., Li Y., Li L., Liang T., Du M., Yang L.* et al. Bifidobacterium longum 070103 fermented milk improve glucose and lipid metabolism disorders by regulating gut microbiota in mice. Nutrients. 2022; 14(19): 4050. https://dx.doi.org/10.3390/nu14194050.
28. *Ben Othman R., Ben Amor N., Mahjoub F., Berriche O., El Ghali C., Gamoudi A., Jamoussi H.* A clinical trial about effects of prebiotic and probiotic supplementation on weight loss, psychological profile and metabolic parameters in obese subjects. Endocrinol. Diabetes Metab. 2023; 6(2): e402. https://dx.doi.org/ 10.1002/edm2.402.
29. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Галустян А.Н., Курицына Н.А.* О перспективах использования комбинаций фолиевой кислоты и активных фолатов для нутрициальной поддержки беременности. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 87-94. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Galustyan A.N., Kuritsyna N.A. On prospects for using combinations of folic acid and active folates for the nutritional support of pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2019; (4): 87-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.87-94.

Поступила 10.08.2023
Принята в печать 21.08.2023
Received 10.08.2023
Accepted 21.08.2023

Сведения об авторах:
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., с.н.с. Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.
Громов Андрей Николаевич, инженер-исследователь, ФИЦ ИУ РАН, SPIN-код: 8034-7910, AuthorID: 15082, WOS ID: C-7476-2018, ResearcherID: C-7476-2018, Scopus Author ID: 7102053964, https://orcid.org/0000-0001-7507-191X, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, unesco.gromova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.

Authors' contributions:
Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, Senior Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.
Andrey N. Gromov, research engineer, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, SPIN code: 8034-7910, AuthorID: 15082, WOS ID: C-7476-2018, ResearcherID: C-7476-2018, Scopus Author ID: 7102053964, https://orcid.org/0000-0001-7507-191X, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.
Olga A. Gromova, Dr. Med. Sci., Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Leading Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, unesco.gromova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.



- уникальное сочетание двух активных форм: **миоинозитола** и **D-хироинозитола**
- действие инозитола усилено **марганцем** и **фолиевой** кислотой
- **менструальный календарик** в каждой упаковке в подарок

реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

www.bionika-media.ru

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2024 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».













Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :

+7 (495) 786-25-41

16+ Реклама

bionika media

©Коллектив авторов, 2023

Е.И. ЕРМАКОВА, А.А. СМЕТНИК

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕГОРМОНАЛЬНОГО ВАГИНАЛЬНОГО КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА/ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫМИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ

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

Цель: *Оценить эффективность терапии симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС)/вульвовагинальной атрофии (ВВА) негормональным кремом с гиалуроновой кислотой и фитокомплексом у пациенток с гормонзависимыми опухолями органов репродуктивной системы в анамнезе.*

Материалы и методы: *В наблюдательное проспективное исследование включены 30 пациенток с симптомами ГУМС/ВВА в возрасте от 30 до 60 лет с раком молочной железы (n=13) и раком эндометрия (n=17) в анамнезе. На визите скрининга после оценки состояния женщины получали негормональный крем с гиалуроновой кислотой и фитокомплексом, который использовали по следующей схеме: по 1 дозе на ночь во влагалище ежедневно в течение 4 недель, затем по 1 дозе через день в течение 8 недель, затем по 1 дозе 2 раза в неделю в течение 12 недель. Эффективность и безопасность терапии оценивали через 3 и 6 месяцев по 4-балльной шкале ВАШ, индексу вагинального здоровья (ИВЗ) по G. Bachmann, показателям pH-метрии, состоянию микробиоценоза влагалища, дневникам нежелательных явлений.*

Результаты: *Средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил 46±7 лет, средний возраст менопаузы – 4,0±2,7 года (от 1 года до 14 лет). 73,3% женщин были сексуально активны. Терапия негормональным вагинальным кремом в течение 6 месяцев приводит к статистически значимому уменьшению субъективных симптомов (сухости, диспареунии, жжения и т.д.) более чем в 4 раза по сравнению с исходными данными (оценка ВАШ исходно – 11,7, через 6 месяцев – 2,8; $p=1,23\times10^{-24}$); достоверному улучшению объективных симптомов и повышению ИВЗ более чем в 2 раза по сравнению с исходными значениями (ИВЗ исходно – 9,2, через 6 месяцев – 20,1; $p=5,81\times10^{-20}$; статистически значимому снижению pH на фоне лечения: исходно – 6,1, через 6 месяцев – 5,1; $p=4,46\times10^{-12}$, повышению количества лактофлоры во влагалищном биотопе более чем в 2,5 раза (исходно средний процент от общей бактериальной массы (ОБМ) – 27,33%, через 6 месяцев терапии – 69,27%) и снижению более чем в 2 раза факультативно-анаэробной (исходно средний процент от ОБМ – 27,13%, через 6 месяцев терапии – 13,73%) и облигатно-анаэробной микрофлоры (исходно средний процент от ОБМ – 46,14%, через 6 месяцев терапии – 17,22%).*

Заключение: *Проведенное нами исследование показало, что комбинированный крем дозированный «Эстрогиал» с гиалуроновой кислотой и фитокомплексом эффективно редуцирует симптомы ВВА, улучшает состояние слизистой влагалища, повышает ее эластичность, транссудацию, достоверно снижает pH влагалища и способствует росту нормальной микрофлоры.*

Ключевые слова: *постменопауза, ятрогенная менопауза, урогенитальные расстройства, вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, сухость влагалища, диспареуния, эстрогензависимые онкологические заболевания репродуктивной системы, лубриканты.*

Вклад авторов: Ермакова Е.И. – сбор и обработка материала, анализ данных, написание статьи; Сметник А.А. – сбор материала.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом НМИЦ АГП им. академика 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: Ермакова Е.И., Сметник А.А. Опыт клинического применения негормонального вагинального крема для лечения генитоуринарного менопаузального синдрома/вульвовагинальной атрофии у пациенток с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 167-176
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.192

©A group of authors, 2023

E.I. ERMAKOVA, A.A. SMETNIK

EXPERIENCE IN THE CLINICAL USE OF A NON-HORMONAL VAGINAL CREAM FOR THE TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE/ VULVOVAGINAL ATROPHY IN PATIENTS WITH A HISTORY OF ESTROGEN-DEPENDENT ONCOLOGICAL DISEASES

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

Objective: *To evaluate the effectiveness of the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM)/ vulvovaginal atrophy (VVA) with a non-hormonal vaginal cream containing hyaluronic acid and phytocomplex in patients with a history of hormone-dependent tumors of the reproductive organs.*

Materials and methods: *Thirty patients with symptoms of GSM/VVA aged 30 to 60 years with a history of breast cancer (n=13) and endometrial cancer (n=17) were included in an observational prospective study. At the screening visit, after the women's condition was assessed, they received a non-hormonal cream with hyaluronic acid and phytocomplex using the following scheme: one dose at night in the vagina daily for 4 weeks, then one dose every other day for 8 weeks, then one dose twice a week for 12 weeks. The efficacy and safety of therapy was assessed after 3 and 6 months using a 4-point visual analog scale (VAS), the Bachmann Vaginal Health Index (VHI), pH-meters, the state of the vaginal microbiocenosis, and diaries of adverse events.*

Results: *The average age of the patients was 46±7 years, the average age of menopause was 4.0±2.7 years (from 1 to 14 years). There were 73.3% of sexually active women. Therapy with a non-hormonal vaginal cream for 6 months led to a statistically significant decrease in subjective symptoms (dryness, dyspareunia, burning, etc.) by more than 4 times compared with baseline data (VAS score at baseline – 11.7, after 6 months – 2.8, $p=1.23*10^{-24}$); a significant improvement in objective symptoms and an increase in the VHI by more than 2 times compared to the baseline values (VHI initially – 9.2, after 6 months – 20.1, $p=5.81*10^{-20}$); a statistically significant decrease in vaginal pH: initially – 6.1, after 6 months – 5.1, $p=4.46*10^{-12}$), an increase in the amount of lactoflora in the vaginal biotope by more than 2.5 times (initially, the average % of total bacterial mass (TBM) was 27.33, after 6 months of therapy it was 69.27) and a more than 2-fold decrease in optionally anaerobic (initial average % of TBM was 27.13%, after 6 months of therapy it was 13.73%) and obligate anaerobic microflora (initially average % of TBM was 46.14%, after 6 months of therapy it was 17.22%).*

Conclusion: *Our study showed that the combined cream Estrogial with hyaluronic acid and phytocomplex effectively reduces the symptoms of VVA, improves the condition of the vaginal mucosa, increases extravasation, significantly reduces the pH of the vagina and promotes the growth of normal microflora.*

Keywords: *postmenopause, iatrogenic menopause, urogenital disorders, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, vaginal dryness, dyspareunia, estrogen-dependent oncological diseases of the reproductive system, lubricants.*

Authors' contributions: Ermakova E.I. – collection and processing of material, data analysis, writing of an article; Smetnik A.A. – collection of material.
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 Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 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: Ermakova E.I., Smetnik A.A. Experience in the clinical use of a non-hormonal vaginal cream for the treatment of genitourinary syndrome of menopause/vulvovaginal atrophy in patients with a history of estrogen-dependent oncological diseases. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 167-176 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.192

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из ведущих социально-экономических проблем в современном мире. Согласно данным систематического анализа GBD (Global Burden of Disease Study 2019), среди 22 групп заболеваний и травм онкологические процессы занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по количеству смертей, потерянных лет жизни и нетрудоспособности [1]. По оценкам авторов исследования GBD, в 2019 г. зарегистрировано 23,6 млн новых случаев рака во всем мире; при этом с 2010 г. отмечен рост заболеваемости на 26,3% [1]. В Российской Федерации в 2021 г. впервые выявлено 580 415 случаев ЗНО (в том числе 315 376 у пациентов женского пола). Рост данного показателя, по сравнению с 2020 г., составил 4,4% [2]. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют ЗНО орга-

нов репродуктивной системы, которые составляют 40,1% [2]. Рак молочной железы (22,1%) является ведущей онкологической патологией у женского населения, далее следуют ЗНО тела матки (8,1%), шейки матки (4,9%), яичника (4,2%) [2].

Учитывая современные возможности диагностики рака на ранних стадиях и повышение качества и эффективности проводимого лечения, особенно в странах с высоким уровнем жизни, выживаемость и продолжительность жизни у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы в анамнезе увеличилась примерно на 38% за последние 25 лет [3, 4]. В связи с вышеизложенным, одной из основных задач в сфере российского здравоохранения является повышение качества жизни и трудоспособности у данной категории пациентов [4]. Низкое качество жизни пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы в анамнезе в первую очередь обусловлено развитием климактерического синдрома. В многочисленных исследованиях установлено, что климактерические проявления при ятрогенной менопаузе развиваются значительно быстрее и протекают более тяжело по сравнению с симптомами, возникающими после естественной менопаузы, особенно у пациенток репродуктивного возраста [5, 6]. Это обстоятельство связано с рядом факторов [5–7]:

- быстрым и внезапным развитием дефицита половых стероидов после радикальных оперативных вмешательств на органах малого таза;
- химио- и лучевой терапией, обладающей гонадотоксическим действием;
- длительной гормональной терапией (тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) у пациенток с раком молочной железы, направленной на развитие стойкой гипоэстрогении.

Вторыми по частоте проявлениями менопаузы после вазомоторных являются симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС): сухость слизистой вульвы и влагалища, диспареуния, зуд, жжение, контактные кровянистые выделения, рецидивирующие инфекции мочевых путей, недержание мочи. Тяжелое течение ГУМС приводит к резкому снижению сексуальной активности, снижению качества жизни в целом и является одной из причин прекращения эндокринной терапии у пациенток с гормонпозитивными опухолями репродуктивной системы, что приводит к снижению безрецидивной выживаемости [8].

Эстрогензависимые опухоли репродуктивной системы являются абсолютным противопоказанием к использованию как системной, так и локальной менопаузальной гормонотерапии [9]. Поэтому данной категории пациенток необходимо подбирать альтернативные негормональные методы коррекции симптомов ГУМС [9]. В качестве негормональной терапии вульвовагинальной атрофии (ВВА) используют различные лубриканты. В систематическом обзоре 2021 г. [10] указано, что вагинальные лубриканты, отпускаемые без рецепта, достоверно облегчают симптомы ВВА. Однако их химические составы сильно различаются, и некоторые из них вызывают нежелательные эффекты и повреждения слизистой из-за нефизиологического pH, осмоляльности и добавок. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила критерии безопасности вагинальных лубрикантов [11]:

- осмоляльность предпочтительно должна быть менее 1200 мОсм/кг (оптимально 200–600 мОсм/кг). Это достигается за счет ограничения содержания глицерина (массовая доля должна быть 9,9% и менее), пропилена (массовая доля до 8,3%), смеси гликолей (массовая доля до 8,3%);
- pH должен быть в диапазоне от 4,5 до 6. Увлажняющие средства с pH более 7 не рекомендованы к применению;
- в составе лубрикантов должны отсутствовать поликватерний, парабены (особенно бутилпарабен), хлоргексидин.

Вагинальные лубриканты могут быть изготовлены на разной основе: водной, масляной, силиконовой или на основе гиалуроновой кислоты (ГК). Эффективность и безопасность препаратов на основе ГК изучались в нескольких клинических испытаниях, в том числе и у пациенток с эстрогензависимыми онкозаболеваниями репродуктивной системы [12–14]. Систематический обзор 2021 г. [15] включал 5 рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивалась эффективность вагинальных лубрикантов на основе ГК в сравнении с гелем или кремом с эстрадиолом 0,5 мг, вагинальными таблетками с эстрадиолом 25 мг 1 раз в 14 дней, конъюгированными эстрогенами 0,625 мг в день. Обобщенные результаты позволили предположить, что ГК имеет профили эффективности, безопасности и переносимости, сопоставимые с вагинальными эстрогенами для лечения сухости влагалища и диспареунии.

Отдельную группу негормональных средств для коррекции симптомов ГУМС/ВВА представляют локальные препараты с фитоэстрогенами. Рандомизированные клинические исследования показывают, что современные препараты с содержанием фитоэстрогенов не только увлажняют слизистую влагалища, уменьшают болезненность при половой жизни, но и повышают упругость и эластичность тканей, снижают pH влагалища и нормализуют локальную микрофлору [16–18]. В систематическом обзоре, посвященном влиянию системных и локальных фитоэстрогенов на урогенитальные симптомы, указано, что многочисленные клинические испытания с участием женщин в менопаузе не показали увеличения риска рака молочной железы или гиперплазии эндометрия даже на фоне длительного системного и локального применения фитоэстрогенов [18].

Продукт, использованный в исследовании

Крем дозированный «Эстрогиал» (свидетельство о государственной регистрации СГР ТС № В У.70.06.01.001.Е 003744.09.16) представляет собой комбинацию низкомолекулярной ГК и фитокомплекса (состав: полиэтиленгликоль, вода, экстракт клевера, экстракт календулы, экстракт хмеля, натрия гиалуронат (натриевая соль ГК)). Основой крема является натриевая соль ГК, которая агреги-

рует на себе молекулы воды и обеспечивает выраженный увлажняющий эффект. Фитокомплекс «Эстрогиала» представлен экстрактами клевера, календулы и хмеля, обладающими тонизирующим, регенерирующим, противовоспалительным, антиоксидантным эффектами, а также стимулирующим процессы неоколлагенеза. Крем «Эстрогиал» сформирован в виде свечей, каждая содержит дозу применения, что облегчает его введение во влагалище. Крем «Эстрогиал» имеет безопасный состав по критериям ВОЗ [11]. Согласно аннотации по применению, «Эстрогиал» не противопоказан пациенткам с гормонзависимыми онкозаболеваниями органов репродуктивной системы [19].

Цель исследования: оценить эффективность терапии симптомов ГУМС/ВВА негормональным кремом с ГК и фитокомплексом у пациенток с гормонзависимыми опухолями органов репродуктивной системы в анамнезе.

Материалы и методы

В наблюдательное проспективное исследование, которое проводилось на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ в период с августа 2022 г. по май 2023 г., включены 30 пациенток с симптомами ГУМС/ВВА в возрасте от 30 до 60 лет со следующими заболеваниями.

1. Женщины в постменопаузе с раком молочной железы в анамнезе (n=13):

- после оперативного лечения, закончившие химио- и/или лучевую терапию не ранее чем за 3 месяца до включения в исследование и в настоящее время получающие адъювантную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы (n=8);
- после оперативного лечения, в настоящее время получающие адъювантную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в течение 6 месяцев и более (n=5).

2. Женщины в постменопаузе с раком эндометрия в анамнезе (n=17):

- после оперативного лечения, закончившие химио- и/или лучевую терапию не ранее чем за 3 месяца до включения в исследование (n=10);
- через 3 месяца и более после радикального оперативного лечения (n=7).

На момент включения в исследование все пациентки не имели клинических признаков прогрессирования онкозаболевания, подтвержденных данными компьютерной томографии.

На визите скрининга после оценки состояния женщины получали крем «Эстрогиал», который использовали по следующей схеме: по 1 дозе на ночь во влагалище ежедневно в течение 4 недель, затем по 1 дозе через день в течение 8 недель, затем по 1 дозе 2 раза в неделю в течение 12 недель.

Эффективность и безопасность лечения оценивались по следующим критериям.

- *Адаптированная шкала для оценки вульвовагинальных симптомов* (табл. 1). Участники исследования оценивали симптомы по 4-балльной шкале (0 – нет; 1 – легкая степень; 2 – умеренная; 3 – тяжелая), затем данные усреднялись для получения сводных оценок по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Более высокие показатели указывали на большее количество и тяжесть симптомов [20].
- *Гинекологический осмотр с определением pH влагалища*. pH-метрию содержимого заднего свода влагалища проводили с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест pH («Биосенсор АН», Россия) путем сопоставления окраски сенсорного элемента тест-полосок с соответствующими цветовыми полями шкалы. Цветовая шкала на этикетке содержит 12 цветовых полей, соответствующих значениям pH в ед.: 3,0; 3,5; 3,7; 4,0; 4,2; 4,5; 4,8; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5 и 7,0.
- *Определение индекса вагинального здоровья (ИВЗ) по G. Bachmann*. Пять показателей ИВЗ оценивались по 5-балльной шкале: количество и качество отделяемого влагалища, pH, увлажненность, эластичность и толщина влагалищного эпителия. Результаты оценивались следующим образом: 20–25 баллов – норма, 15–20 баллов – незначительные атрофические изменения, менее 15 баллов – ВВА, менее 10 баллов – выраженные атрофические изменения (табл. 2) [21].
- *Оценка микробиоценоза влагалища*. Для оценки микробиоценоза влагалища была использова-

Таблица 1. Шкала оценки вульвовагинальных симптомов ВАШ

Оценка вульвовагинальных симптомов (выберите только один ответ)			
Сухость			
0 ☐ нет	1 ☐ легкая	2 ☐ средняя	3 ☐ тяжелая
Раздражение			
0 ☐ нет	1 ☐ легкая	2 ☐ средняя	3 ☐ тяжелая
Жжение			
0 ☐ нет	1 ☐ легкая	2 ☐ средняя	3 ☐ тяжелая
Диспареуния (боль при половом акте)			
0 ☐ нет	1 ☐ легкая	2 ☐ средняя	3 ☐ тяжелая
Боль при гинекологическом осмотре			
0 ☐ нет	1 ☐ легкая	2 ☐ средняя	3 ☐ тяжелая
Общее количество баллов:			

Примечание: Адаптировано Ермаковой Е.И.

на тест-система «Фемофлор-16», основанная на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени. В основу данного способа положена комплексная количественная оценка микрофлоры влагалища с проведением сравнительного анализа конкретных представителей нормо- и условно-патогенной микрофлоры с общим количеством микроорганизмов для выявления дисбаланса микробиоты и степени его выраженности.

- *Дневники нежелательных явлений (НЯ).* Дневники НЯ выдавались на каждом визите. Пациентки указывали симптомы, время их возникновения, длительность и тяжесть.

Статистический анализ

В процессе статистической обработки данных использовались:

- для обработки и визуализации данных – табличный процессор Microsoft Excel 2015;
- для построения регрессионных моделей влияния индивидуальных характеристик пациентов на динамику целевых показателей – программный пакет для эконометрического анализа gretl;
- для обработки данных, тестирования значимости изменения целевых показателей и визуализации данных – язык программирования Python (библиотеки pandas, scipy, matplotlib, seaborn).

Построение регрессионных моделей в gretl проводилось на основе метода наименьших квадратов. Выводы о значимости сделаны на основе теста Стьюдента. В качестве уровня значимости было принято значение 5%.

Результаты

Все 30 участниц, включенных в исследование, завершили 6-месячный курс лечения. Контроль эффективности и безопасности терапии вагинальным кремом «Эстрогиал» проводился через 12 и 24 недели после визита скрининга (табл. 3).

Средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил 46±7 лет, средний возраст менопаузы – 4,0±2,7 года (от 1 года до 14 лет). 16/30 (53,3%) женщин были замужем и имели регулярную половую жизнь, 6/30 (20%) женщин отмечали наличие нерегулярных сексуальных контактов, и 8/30 (26,7%) пациенток не имели половых партнеров.

Согласно анкетированию, ведущей жалобой пациенток на визите скрининга являлась сухость во влагалище; все 30 женщин (100%) оценили исходно этот симптом максимально в 3 балла. К концу периода наблюдения 14/30 (46,7%) участниц не сообщали о наличии сухости во влагалище, остальные 16/30 (53,3%) пациенток отмечали заметное уменьшение симптома и оценивали его в 1 балл. 22/30 (73,3%) сексуально активные женщины отмечали боли при половом акте и периодические контактные кровянистые выделения. По данным ВАШ, 15 участниц из 22 оценивали исходно диспареунию в 3 балла, остальные 7 – в 2 балла. Через 6 месяцев локальной терапии только 2 пациентки оценивали данный симптом в 2 балла, 11 женщин отметили отсутствие болей при половом акте, остальные 9 указывали на значительное уменьшение болевого фактора и оценивали его по ВАШ в 1 балл. Кроме того, 24/30 (80%) пациентки жаловались на жжение во влагалище и оценивали данный симптом исходно в 1–3 балла; 17/30 (56,7%) женщин отмечали раздражение в области вульвы и влагалища (оценка от 1 до 3 баллов) и 25/30 (83,3%) участниц указывали на боль при гинекологическом осмотре и предупреждали об этом врача. На фоне проводимой терапии все пациентки отмечали положительную динамику от выраженного уменьшения до полного отсутствия данных симптомов. Динамика жалоб по ВАШ в течение периода наблюдения представлена на рисунке 1.

Таблица 2. Индекс вагинального здоровья G. Bachmann [21]

Баллы	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителий	Влажность
1	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2	Слабая	Скудный поверхностный желтый	5,6–6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3	Средняя	Поверхностный белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4	Хорошая	Умеренный белый	4,7–5,0	Нерыхлый тонкий	Умеренная
5	Отличная	Достаточный белый	<4,6	Нормальный	Нормальная

Таблица 3. Этапы наблюдения за пациентами и критерии оценки эффективности и безопасности терапии кремом «Эстрогиал»

Визиты	Оценка ВАШ	Оценка ИВЗ по G. Bachmann	pH-метрия	Оценка микробиоценоза влагалища	Оценка нежелательных явлений
0 – скрининг	+	+	+	+	
1 – через 12 недель терапии	+	+	+		+
2 – через 24 недели терапии	+	+	+	+	+

Динамика средних показателей ВАШ свидетельствует о статистически значимом уменьшении субъективных симптомов: исходно – 11,7, через 3 месяца – 5,3, через 6 месяцев – 2,8; $p<0,001$ (рис. 2).

Регрессионный анализ влияния таких факторов, как возраст, длительность менопаузы, диагноз, варианты лечения онкозаболевания (лучевая, химиотерапия, гормонотерапия), на выраженность субъективных симптомов по ВАШ показал, что при прочих равных условиях у женщин, перенесших лучевую терапию, изначальная оценка ВАШ в среднем выше на 3,9. То есть, несмотря на возраст и длительность менопаузы, у пациенток, подвергшихся лучевой терапии, симптомы ВВА были более выраженными, чем у женщин без нее (табл. 4).

Объективные симптомы и признаки ГУМС/ВВА оценивались на всех визитах, и определялось значение ИВЗ по G. Bachmann. Исходно показатели ИВЗ находились в диапазоне от 5 до 15 баллов; через 6 месяцев терапии кремом «Эстрогиал» показатели ИВЗ статистически значимо повысились до 15–25 баллов, что свидетельствует об улучшении состояния слизистой оболочки вульвы и влагалища, ее эластичности и увлажненности. Динамика параметров ИВЗ по каждой пациентке представлена на рисунке 3.

Сравнение средних значений ИВЗ через 3 и 6 месяцев лечения с исходным уровнем показало статистически значимое изменение: исходно – 9,2, через 3 месяца – 17,2, через 6 месяцев – 20,1, $p<0,001$, что, безусловно, свидетельствует об эффективности проводимой терапии (рис. 4).

Одним из объективных и достоверных признаков ВВА является повышение pH содержимого заднего свода влагалища. Исходно значения pH у пациен-

Рис. 1. Динамика жалоб в группе наблюдения на фоне терапии кремом «Эстрогиал»

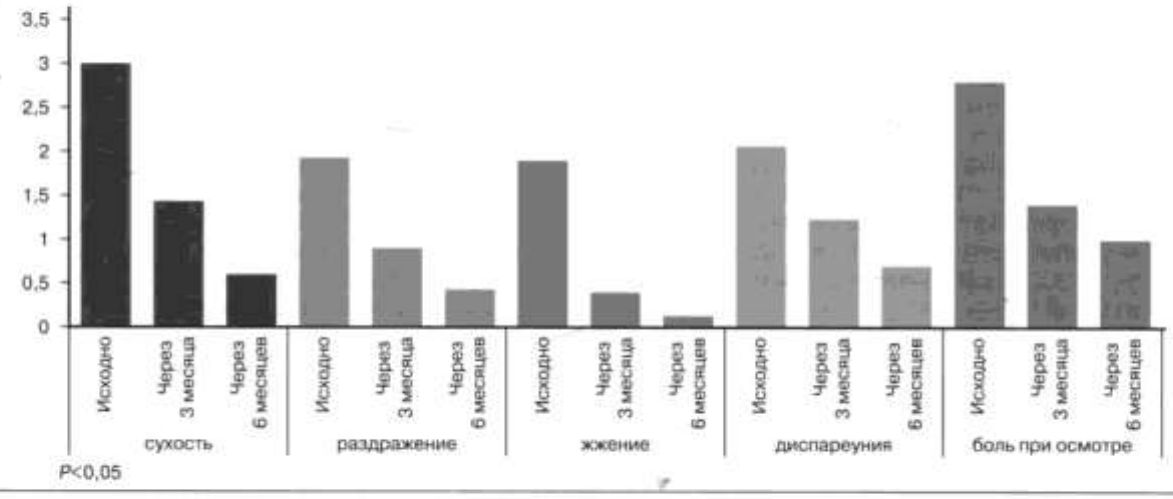


Таблица 4. Регрессионный анализ влияния различных факторов на выраженность симптомов по ВАШ исходно

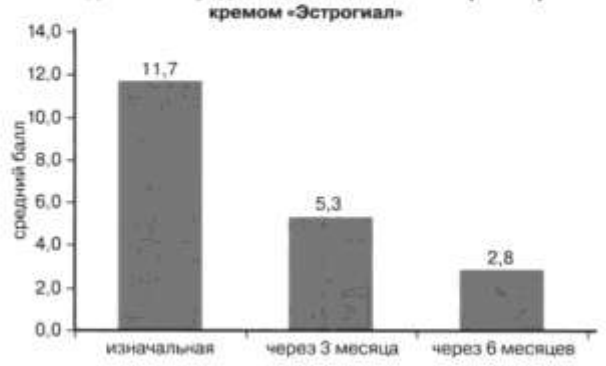
Модель 2: МНК, использованы наблюдения 1-31
Зависимая переменная: начальная оценка по ВАШ
Робастные оценки стандартных ошибок (с поправкой на гетероскедастичность), вариант HC1

	коэффициент	ст. ошибка	t-статистика	p-значение
Константа	12,7336	1,84397	6,906	2,02e-07 ***
Возраст	-0,0601158	0,0488618	-1,230	0,2292
Длительность менопаузы	-0,0726636	0,123300	-0,5893	0,5605
Лучевая терапия	3,87664	0,587105	6,603	4,39e-07 ***

Среднее завис. перемен.	11,67742	Ст. откл. завис. перем.	2,196772
Сумма кв. остатков	42,50493	Ст. ошибка модели	1,254694
R-квадрат	0,706405	Исправ. R-квадрат	0,673784
F (3, 27)	18,98520	P-значение (F)	7,96e-07
Лог. правдоподобие	-48,87940	Крит. Акаике	105,7588
Крит. Шварца	111,4948	Крит. Хеннана–Куинна	107, 6286

Исключая константу, наименьшее *p*-значение получено для переменной: лучевая терапия.

Рис. 2. Динамика средних значений по ВАШ на фоне терапии кремом «Эстрогиал»



p-значение=1,23*10^{-24}

ток исследуемой группы находились в диапазоне от 4,8 до 7,0; через 6 месяцев терапии показатели pH снизились до 4,2–6,0. Высокий pH более 5,0 исходно определялся у 23/30 (76,7%) пациенток, к концу периода наблюдения – у 10/30 (33,3%) пациенток. Динамика значений pH по каждой пациентке представлена на рисунке 5.

Сравнение средних значений pH демонстрирует статистически значимое снижение на фоне лечения: исходно – 6,1, через 3 месяца – 5,4, через 6 месяцев – 5,1; $p<0,001$ (рис. 6).

С помощью метода наименьших квадратов (МНК) построена регрессионная модель, определяющая влияние таких факторов, как возраст пациента, длительность менопаузы, предшествующая терапия (лучевая, химиотерапия), гормонотерапия, на объ-

Рис. 3. Динамика показателей ИВЗ в группе наблюдения

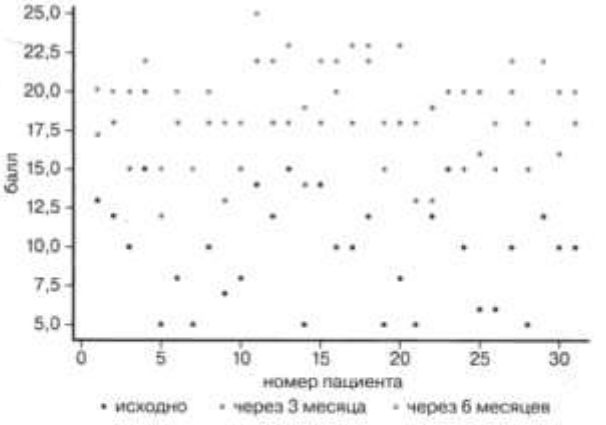
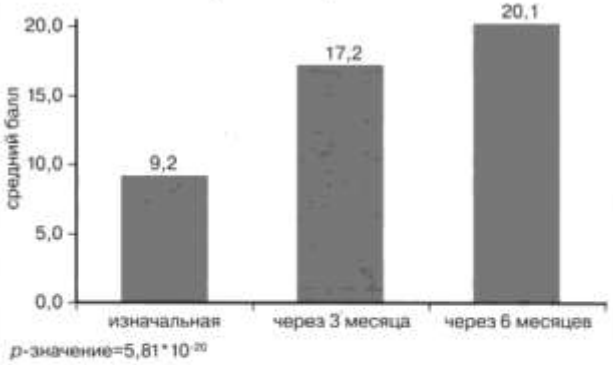


Рис. 4. Динамика средних значений ИВЗ на фоне терапии кремом «Эстрогиал»



p-значение=5,81*10^{-20}

Таблица 5. Регрессионный анализ влияния различных факторов на показатели ИВЗ через 6 месяцев терапии

Модель 10: МНК, использованы наблюдения 2–31 (n=30)
Зависимая переменная: оценка ИВЗ через 6 месяцев терапии
Робастные оценки стандартных ошибок (с поправкой на гетероскедастичность), вариант HC1

	коэффициент	ст. ошибка	t-статистика	p-значение
Константа	4,65140	11,2777	0,4124	0,6838
Возраст	0,0727154	0,101468	0,7166	0,4808
Длительность менопаузы	0,0637492	0,237587	0,2683	0,7908
Лучевая терапия	-1,47916	1,99985	-0,7396	0,4670
Начальная оценка ВАШ	0,192098	0,444396	0,4323	0,6696
Начальное значение pH	0,696053	0,922016	0,7549	0,4580
Начальная оценка ИВЗ	0,652933	0,253878	2,572	0,0170 **

Среднее завис. перемен.	20,13333	Ст. откл. завис. перем.	2,837353
Сумма кв. остатков	127,0361	Ст. ошибка модели	2,350172
R-квадрат	0,455870	Исправ. R-квадрат	0,313923
F(6, 23)	5,990752	P-значение (F)	0,000693
Лог. правдоподобие	-64,21727	Крит. Акаике	142,4345
Крит. Шварца	152,2429	Крит. Хеннана–Куинна	145,5723

Исключая константу, наименьшее p-значение получено для переменной: начальная оценка ИВЗ.

Таблица 6. Изменение микробиоценоза влагалища у пациенток (n=30) через 6 месяцев терапии вагинальным кремом «Эстрогиал» по сравнению с исходными данными

Показатель	Средний % от общей микрофлоры перед началом терапии	Средний % от общей микрофлоры через 6 месяцев лечения	Среднее изменение в абсолютных значениях	p
Общая бактериальная масса	100,00	100,00	$10^{6,1}$	<0,03
Нормофлора (*Lactobacillus spp.*)	25,33	68,27	$10^{4,2}$	<0,02
Факультативно-анаэробные микроорганизмы	27,13	13,73	$-10^{3,9}$	<0,02
Облигатно-анаэробные микроорганизмы	46,14	17,22	$-10^{3,6}$	<0,03
Микоплазмы	0,34	0,08	$-10^{1,3}$	<0,05
Дрожжеподобные грибы	1,06	0,7	$-10^{1,9}$	<0,05

Рис. 5. Динамика показателей pH в группе наблюдения

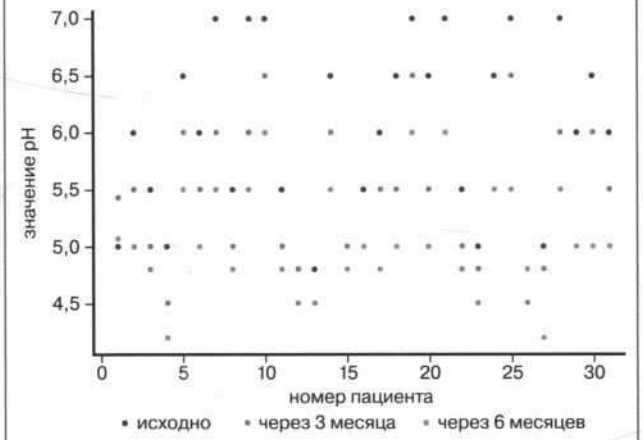
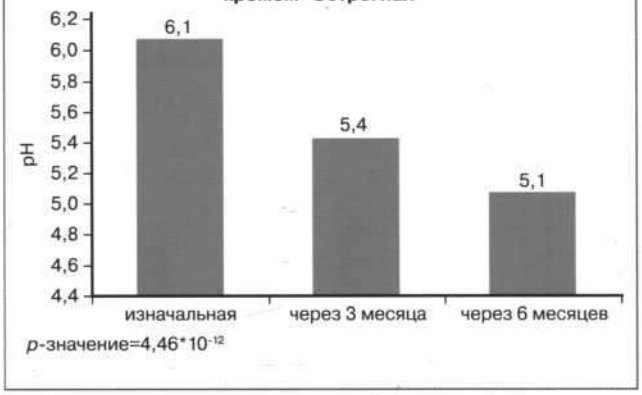


Рис. 6. Динамика средних значений pH на фоне терапии кремом «Эстрогиал»



ективные симптомы ВВА и ИВЗ на фоне проводимой терапии (табл. 5).

Анализ данных показал, что на значения ИВЗ через 6 месяцев терапии статистически значимо влияет только исходная оценка ИВЗ. В связи с вышеизложенным, можно сделать вывод, что терапия негормональным кремом «Эстрогиал» позитивно влияет на параметры ИВЗ, в том числе на pH влагалища вне зависимости от других факторов и индивидуальных характеристик пациенток.

Оценка микробиоценоза влагалища методом ПЦР проводилась на визите скрининга и через 6 месяцев терапии. До начала лечения у 11/30 (36,7%) пациенток *Lactobacillus spp.* отсутствовали (в абсолютных значениях -1000 копий/образец), у остальных женщин титр *Lactobacillus spp.* был снижен и колебался от 102,3 до 105,5 копий/образец. К концу периода наблюдения у всех 30/30 (100%) участниц исследования определялась лактофлора в абсолютных значениях от 103,4 до 107,2 копий/образец.

Перед началом лечения микрофлора у большинства пациенток (n=19) была представлена в основном облигатно-анаэробными микроорганизмами *(Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp., Lachnobacterium spp./Clostridium, Mobiluncus spp./Corynebacterium, Peptostreptococcus spp.)*, реже преобладали факультативно-анаэробные микроорганизмы (семейство *Enterobacteriaceae; Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.*). У 5/30 (16,7%) женщин микрофлора влагалища была представлена единичными *Lactobacillus spp.* и условно-патогенными микроорганизмами, при этом общая бактериальная масса (ОБМ) составляла менее 3–5 копий/образец.

Для объективного восприятия данных был рассчитан средний процент *Lactobacillus spp.* и представителей условно-патогенной микрофлоры от ОБМ исходно и через 6 месяцев терапии, а также определены средние изменения полученных значений (табл. 6).

Согласно данным таблицы 6, к концу периода наблюдения отмечено статистически значимое увеличение количества *Lactobacillus spp.* (исходно средний процент от ОБМ – 25,33, через 6 месяцев терапии – 68,27, среднее изменение – $10^{4,2}$; p<0,02), а также, статистически значимое снижение факультативно-анаэробной (исходно средний процент от ОБМ – 27,13%, через 6 месяцев терапии – 13,73%, среднее изменение – $-10^{3,9}$, p<0,02) и облигатно-анаэробной микрофлоры (исходно средний процент от ОБМ – 46,14%, через 6 месяцев терапии – 17,22%, среднее изменение – $-10^{3,6}$, p<0,03).

Через 3 и 6 месяцев терапии проводилась оценка нежелательных явлений. У 5/30 (16,7%) пациенток отмечалось жжение во влагалище легкой или умеренной степени после введения крема в течение первых 3–4 недель терапии, затем данный

симптом проходил без применения дополнительных лечебных средств. У одной пациентки 48 лет с раком молочной железы в анамнезе, получающей тамоксифен в течение 3 лет, отмечался быстрый рост эндометрия на 6–8-й неделе терапии с 6 мм до 12 мм. Ей проведены гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание. По результату гистологии: железисто-фиброзный полип эндометрия без атипии. Данное нежелательное явление расценено как не связанное с локальной терапией кремом «Эстрогиал», а, вероятно, связанное с приемом адъювантной гормонотерапии тамоксифеном. Пациентка продолжила участие в исследовании, и при дальнейшем использовании крема «Эстрогиал» роста эндометрия по данным ультразвукового исследования не было отмечено.

Выводы

Проведенное нами исследование позволило сделать выводы, что локальная терапия ГУМС/ВВА в течение 6 месяцев негормональным дозированным кремом «Эстрогиал» у пациенток с раком эндометрия и раком молочной железы в анамнезе приводит:

- к редукции субъективных симптомов (сухости, диспареунии, жжения и т.д.) более чем в 4 раза, по сравнению с исходными данными (оценка ВАШ исходно – 11,7, через 6 месяцев – 2,8, $p<0,001$);
- достоверному улучшению объективных симптомов и повышению ИВЗ более чем в 2 раза по сравнению с исходными значениями (ИВЗ исходно – 9,2, через 6 месяцев – 20,1; $p<0,001$);
- статистически значимому снижению pH на фоне лечения: исходно – 6,1, через 6 месяцев – 5,1, $p<0,001$;
- повышению количества лактофлоры во влагалищном биотопе более чем в 2,5 раза (исходно средний процент от ОБМ – 25,33, через 6 месяцев терапии – 68,27) и снижению более чем в 2 раза факультативно-анаэробной (исходно средний процент от ОБМ – 27,13%, через 6 месяцев терапии – 13,73%) и облигатно-анаэробной микрофлоры (исходно средний процент от ОБМ – 46,14%, через 6 месяцев терапии – 17,22%).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности крема «Эстрогиал» даже у такой сложной категории пациентов с ЗНО органов репродуктивной системы.

Заключение

Реабилитация пациентов с гормонзависимыми онкологическими заболеваниями репродуктивной системы – одна из основных задач российского здравоохранения. Радикальные оперативные вмешательства на органах малого таза, лучевая и химиотерапия, длительная гормонотерапия у женщин с раком молочной железы в анамнезе приводят к развитию тяжелых климактерических расстройств. Симптомы ГУМС/ВВА значимо снижают качество жизни, особенно у молодых сексуально активных женщин. Учитывая, что локальные эстрогены противопоказаны данной категории пациентов, вагинальные лубриканты в этом случае могут служить эффективной альтернативой.

Проведенное нами исследование показало, что комбинированный крем дозированный «Эстрогиал» с ГК и фитокомплексом эффективно редуцирует симптомы ВВА, улучшает состояние слизистой влагалища, повышает ее эластичность, транссудацию, достоверно снижает pH влагалища и способствует росту нормальной микрофлоры. Крем «Эстрогиал» обладает хорошей переносимостью и имеет безопасный состав по критериям ВОЗ, что обеспечивает возможность его длительного применения.

Литература/References

1. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. JAMA Oncol. 2022; 8(3): 420-44. https://dx.doi.org/10.1001 /jamaoncol.2021.6987.
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.*, ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России; 2022. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2022. (in Russian)].
3. *Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H., Buono D., Tsai W.Y., Fehrenbacher L.* et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2011; 126(2): 529-37. https://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-1132-4.
4. Указ Президента Российской Федерации от 07.05. 2018 № 204 (ред. от 19.07.2018) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Справочно-правовая система «Консультант Плюс». [Decree of the President of the Russian Federation dated 07.05. 2018 No. 204 (ed. 19.07.2018) "On National Goals and Strategic Objectives of the Development of the Russian Federation for the Period until 2024. Legal reference system "Consultant Plus" (in Russian)].
5. *Marino J.L., Saunders C.M., Emery L.I., Green H., Doherty D.A., Hickey M.* Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. Menopause. 2014; 21(3): 267-74. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e3182976f46.
6. *Carter J., Stabile C., Gunn A., Sonoda Y.* The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. J. Sex. Med. 2013; 10(Suppl. 1): 21-34. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12002.
7. *Shin J.J., Choi Y.M., Jun J.K., Lee K.-H., Kim T.-Y., Han W.* et al. Amenorrhea and menopause in patients with breast cancer after chemotherapy. J. Breast Cancer. 2019; 22(4): 624-34.
8. *Murphy C.C., Bartholomew L.K., Carpentier M.Y., Bluethmann S.M., Vernon S.W.* Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. Breast Cancer Res. Treat. 2012; 134(2): 459-78. https://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2114-5.
9. Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации. 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Menopause and menopausal state in women. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
10. *Potter N., Panay N.* Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. Climacteric. 2021; 24(1): 19-24. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478.

11. World Health Organization. (2012). Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360: advisory note. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/76580
12. *Carter J., Baser R.E., Goldfrank D.J., Seidel B., Milli L., Stabile C.* et al. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. Support. Care Cancer. 2021; 29(1): 311-22. https://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05472-3.
13. *Carter J., Goldfarb S., Baser R.E., Goldfrank D.J., Seidel B., Milli L.* et al. A single-arm clinical trial investigating the effectiveness of a non-hormonal, hyaluronic acid-based vaginal moisturizer in endometrial cancer survivors. Gynecol. Oncol. 2020; 158(2): 366-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.025.
14. *Nappi R.E., Martella S., Albani F., Cassani C., Martini E., Landoni F.* Hyaluronic acid: a valid therapeutic option for early management of genitourinary syndrome of menopause in cancer survivors? Healthcare (Basel). 2022;10(8): 1528. https://dx.doi.org/10.3390/healthcare10081528.
15. *dos Santos C.C.M., Uggioni M.L.R., Colonetti T., Colonetti L., Grande A.J., Da Rosa M.I.* Hyaluronic acid in postmenopause vaginal atrophy: a systematic review. J. Sex. Med. 2021;18(1):156-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.10.016.
16. *Tedeschi C., Benvenuti C.* Comparison of vaginal gel isoflavones versus no topical treatment in vaginal dystrophy: results of a preliminary prospective study. Gynecol. Endocrinol. 2012; 28(8): 652-4. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.650764.
17. *Rosa Lima S.M.R., Augusto Bernardo B.F., Yamada S.S., Reis B.F., Dutra da Silva G.M., Longo Galvão M.A.* Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Maturitas. 2014; 78(3): 205-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.007.
18. *Abdi F., Rahnemaei F.A., Roozbeh N., Pakzad R.* Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 261: 222-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.039.
19. Аннотация по применению крема для интимной гигиены дозированного Эстрогиал. Свидетельство о государственной регистрации СГР ТС № В У.70.06.01.001.Е 003744.09.16. [Abstract on the use of cream for intimate hygiene dosed Estrogial. State registration certificate SGR TS No. B У.70.06.01.001.001.E 003744.09.16. (in Russian)].
20. *Eaton A.A., Baser R.E., Seidel B., Stabile C., Canty J.P., Goldfrank D.J., Carter J.* Validation of clinical tools for vaginal and vulvar symptom assessment in cancer patients and survivors. J. Sex. Med. 2017; 14(1): 144-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.317.
21. *Bachmann G.* Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Maturitas. 1995; 22(Suppl.): S1-S5. https://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(95)00956-6.

Поступила 14.08.2023
Принята в печать 20.08.2023
Received 14.08.2023
Accepted 20.08.2023

Сведения об авторах:
Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с., 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, ermakova.health@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6629-051X, 117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4.
Сметник Антонина Александровна, к.м.н., руководитель отделения 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(905)540-09-11, asmetnik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6627-3902, 117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elena I. Ermakova, PhD, Senior Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Vice-president of Russian Society of Specialists in Gynecological Endocrinology and Menopause, +7(916)848-37-46, ermakova.health@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6629-051X, 117997, Russia, Moscow, Oparin 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(905)540-09-11, asmetnik@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6627-3902, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4.

Estrogial

ЭСТРОГИАЛ™

Увлажнение и комфорт в интимной зоне!

При сухости и дискомфорте у женщин любого возраста



Природный фитокомплекс и гиалуроновая кислота: комбинированный состав способствует комплексному действию





ФИТОЭСТРОГЕНЫ + ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

- Увлажняющее
- Репаративное
- Противовоспалительное
- Эстрогеноподобное
- Устраняет болезненность при половых контактах*

Реклама

Не содержит гормонов и антисептиков!

«ИммуноХелп»

ООО «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20, email: info@immunohelp.ru

* инструкция-аннотация по применению

СГР: № BY.70.06.01.001.E.003744.09.16
СГР: № KG 11.01.09.001.R.004986.11.19 от 21.11.2019
СГР: № KG 11.01.09.001.R.004985.11.19 от 21.11.2019

Не является лекарственным средством

Больше информации на сайте
www.estrogial.ru

©Коллектив авторов, 2023

Е.В. ДМИТРИЕВА[2], Е.Н. БАЙБАРИНА[1], Л.В. ПОСИСЕЕВА[3], И.И. РЮМИНА[1]

КОММУНИКАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УКРЕПЛЕНИИ ЗДОРОВЬЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Московский государственный институт международных отношений (университет) Министерства иностранных дел Российской Федерации», Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Цель: *Оценка эффективности реализации общероссийской коммуникационной кампании в области здоровья матери и ребенка MAMAmobi-СМСмаме, направленной на информационное сопровождение, социально-психологическую поддержку и профилактику рисков здоровья матери и ребенка с использованием мобильных средств связи и каналов коммуникации.*

Материалы и методы: *Программа разработана междисциплинарной группой врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, социологов, психологов, юристов и специалистов в области коммуникаций. Разработан алгоритм создания материалов, включая тестирование в целевой аудитории сообщений, инфографики и видео методом фокус-групп. Программа впервые была запущена в 2011 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Искусственный интеллект формирует индивидуальные пакеты сообщений для каждого пользователя в зависимости от даты родов и дня рождения ребенка и сопровождает в течение всего срока беременности и первых лет жизни ребенка. Для оценки эффективности каналов коммуникации и степени их воздействия на беременных женщин и матерей с детьми первого года была разработана серия комплексных социологических опросов.*

Результаты: *Всего в период с 2011 по 2022 гг. программой было охвачено более 15 млн женщин; покинули программу до окончания сроков рассылки не более 2,5–3% пользователей. Советам Программы «регулярно» следовали 50–60% пользователей, «иногда» – 30–40%. Важным фактором поддержания интереса и удержания участников в программе является формирование «психологической приверженности». Большинство участниц (75%) отметили полезность советов о психологическом состоянии во время беременности. Более половины участников (56,9%) регулярно сохраняют сообщения с целью вторичного обращения к ним, 25,8% – иногда.*

Заключение: *Исследования программы MAMAmobi-СМСмаме показали, что информационные и коммуникативные технологии представляют собой эффективный инструмент формирования ответственного и рационального отношения к своему здоровью, здоровью близких и детей, способствуют выбору самосохранительной модели поведения.*

Ключевые слова: *коммуникационные программы, мобильное здоровье, эффективность каналов коммуникации, изменение поведения, показатели здоровья и самосохранительного поведения, детско-материнское здоровье, демография, здоровый образ жизни.*

Вклад авторов: Дмитриева Е.В., Рюмина И.И., Байбарина Е.Н. – концепция и дизайн исследования; Дмитриева Е.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Дмитриева Е.В., Рюмина И.И. – написание текста; Рюмина И.И., Байбарина Е.Н., Посисеева Л.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Дмитриева Е.В., Байбарина Е.Н., Посисеева Л.В., Рюмина И.И. Коммуникационные технологии в укреплении здоровья беременных женщин и детей. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 178-185
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.68

©A group of authors, 2023

E.V. DMITRIEVA[2], E.N. BAIBARINA[1], L.V. POSISEEVA[3], I.I. RYUMINA[1]

COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN PROMOTING THE HEALTH OF PREGNANT WOMEN AND CHILDREN

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Moscow State Institute (University) of International Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3]Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Russia, Ivanovo, Russia

Objective: *To evaluate the effectiveness of the all-Russian the MAMAmobi-SMSmame communication campaign in maternal and child health, which is aimed at informational psychosocial support, and prevention risks to the health of maternal and child health, by using mobile means and channels of communication.*
Materials and methods: *The program has been developed by an interdisciplinary group of obstetricians/gynecologists, neonatologists, pediatricians, sociologists, psychologists, lawyers, and communication specialists. An algorithm has been developed for creating materials, including testing messages, infographics, and videos in the target audience by the focus group method. The program was first launched at the V.I. Kulakov Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation in 2011. Artificial intellect forms individual packages of messages for each user according to her delivery date, the date of her child and accompanies through the entire period of pregnancy and the first years of the child. To evaluate the effectiveness of communication channels and their impact on pregnant women and mothers with first-year-old babies, a series of comprehensive sociological surveys were designed.*
Results: *In the period of 2011 to 2022, the program covered more than 15 million women; no more than 2.5–3% of the users left the program before the end of the mailing period. The program's advice was followed regularly by 50–60% and sometimes by 30–40%. The important factor in maintaining the interest of participants and their retention in the program is the formation of psychological commitment. The majority (75%) of the participants noted the usefulness of advice about the psychological status during pregnancy More than half (56.9%) keep regularly the messages for a secondary access to them; 25.8% keep sometimes.*
Conclusion: *The studies of the MAMAmobi-SMSmame program have shown that the information and communication technologies are an effective tool for forming the responsible and rational attitude of a patient to his health, the health of his relatives and children, and contribute to the choice of a self-preserving behavior model.*

Keywords: *communication programs, mobile health, effectiveness of communication channels, behavior change, indicators of health and self-preserving behavior, infantile and maternal health, demography, healthy lifestyle.*

Authors' contributions: Dmitrieva E.V., Ryumina I.I., Baibarina E.N. – concept and design of the investigation; Dmitrieva E.V. – material collection and processing; statistical data processing; Dmitrieva E.V., Ryumina I.I. – writing the text; Ryumina I.I., Baibarina E.N., Posiseeva L.V. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The authors confirm that there is no financial support.
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: Dmitrieva E.V., Baibarina E.N., Posiseeva L.V., Ryumina I.I. Communication technologies in promoting the health of pregnant women and children. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 178-185 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.68

Современная Россия развивается в условиях беспрецедентного давления внутренних демографических факторов и рисков общественному здоровью, приходящих с внешнего контура, – COVID, SARS и др. При этом сезонные эпидемии оказывают порой не меньшую нагрузку на систему здравоохранения, чем мировые пандемии. В решении стратегических задач страны по совершенствованию системы медицинского обслуживания и укреплению демографического потенциала особая роль отводится продвижению здорового образа жизни, изменению поведения и формированию осознанного, рационального и ответственного отношения к своему здоровью, здоровью своих близких, и в первую очередь своих детей [1]. Ключевым инструментом профилактических мероприятий, продвижения здоровья, а также снижения нагрузки на врачей и медицинские учреждения является развитие технологичных коммуникативных кампаний, основанных на использовании современных каналов связи – мобильные телефоны/смартфоны, социальные сети, мессенджеры и т.п.

В современных условиях не только общество нуждается в информационных и коммуникативных технологиях, но также и развитие технологического суверенитета возможно только при условии здорового общества и демографического благополучия. Так, например, ведущие эксперты в области искусственного интеллекта полагают, что прогресс в создании «супер-интеллекта» возможен лишь при

условии повышения уровня общественного здоровья и более тесного взаимодействия организаций, связанных с продвижением здоровья [2].

Социологические опросы констатируют низкую информированность женщин о профилактике нарушений как собственного здоровья во время беременности, так и развивающегося плода, и ребенка [3–5]. В рекомендациях ведущих специалистов-неонатологов акцентируется внимание на важности социально-психологической поддержки женщин в период грудного вскармливания, профилактики инфекционных заболеваний у супружеских пар, развития когнитивных функций новорожденных, своевременного обследования беременных женщин и соблюдения ими рекомендованного графика посещения врача акушера-гинеколога, которые необходимо включать в подготовку и информирование будущих родителей [6–9].

Результаты опроса медицинских работников свидетельствуют о признании важности консультирования и обучения беременных, однако не всегда рекомендации для женщин являются подробными, направленными на предупреждение реализации факторов перинатального риска, доступными для понимания, своевременными, а также учитывающими их образ жизни. Половина из опрошенных медицинских специалистов отмечают проблемы в проведении качественного профилактического консультирования в связи с дефицитом рабочего времени [10].

Повысить информированность беременных женщин и женщин с новорожденными детьми возможно с помощью коммуникационных программ, основанных на новейших мобильных средствах связи. На данный момент в России функционирует огромное количество интернет-ресурсов и сервисов онлайн-консультирования. Тем не менее их эффективность в вопросах образования и информирования беременных женщин и мам с новорожденными детьми остается недостаточной, в том числе по причине недоверия источникам, обращения на недостоверные ресурсы или платные сервисы [11, 12].

Цель исследования: оценка эффективности реализации общероссийской коммуникационной кампании в области здоровья матери и ребенка для последующей разработки практических рекомендаций по внедрению в систему здравоохранения новых коммуникационных технологий для оказания своевременного информационно-психологического сопровождения и информирования беременных женщин и женщин с детьми.

Материалы и методы

Программа MAMAmobi-СМСмаме разработана в рамках проекта мобильного здравоохранения (mHealth), направленного на информационное сопровождение, социально-психологическую поддержку и профилактику рисков здоровья матери и ребенка с использованием мобильных средств связи и каналов коммуникации. Методология создания программы включала формирование междисциплинарной группы для разработки контента и каналов доставки информации. В рабочую группу вошли эксперты ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, а также других ключевых учреждений здравоохранения РФ. Содержание программы разрабатывалось ведущими врачами акушерами-гинекологами, неонатологами, педиатрами, социологами, психологами, юристами, специалистами в области коммуникаций. Адаптация теоретического контента была проведена лингвистами для приведения текстов в соответствие с форматами каналов коммуникации. Все сообщения, инфографика и видео и другие материалы тестировались методом фокус-групп для оценки их восприятия представителями целевой аудитории. После проведения исследования в разработанные материалы вносились необходимые правки, далее проводилась их оценка.

Программа СМСмаме впервые была запущена в 2011 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В ходе реализации программы проводились многочисленные социологические исследования по оценке знаний, установок и поведения целевой аудитории с использованием таких методов, как онлайн-опросы через мессенджеры WhatsApp, Телеграм, СМС, веб-сайт и социальные сети. В течение апреля 2014 г., мая 2018 г. и апреля 2022 г. проводились серии очных анкетирований и фокус-групп среди представителей целевой аудитории по оценке и восприятию программы, отслеживанию ее качества и оценке удовлетворенности получаемой информацией. Репрезентативность выборки была обеспечена при помощи случайного отбора. В 2014 г. было опрошено 680 женщин, в 2018 г. – 1501 женщина, в 2022 г. – 690 женщин; предельное значение ошибки в 2014 г. не превышало 3,2%, в 2018 г. – 2,5%, в 2022 г. – 3,2%.

Результаты и обсуждение

Комплексное социологическое исследование, проведенное до запуска программы, показало, что по вопросам, связанным с беременностью/материнством, женщины ищут информацию прежде всего в интернете (92,1%), что превышает регулярные (45,5%) и эпизодические (39,7%) консультации у врача (рис. 1).

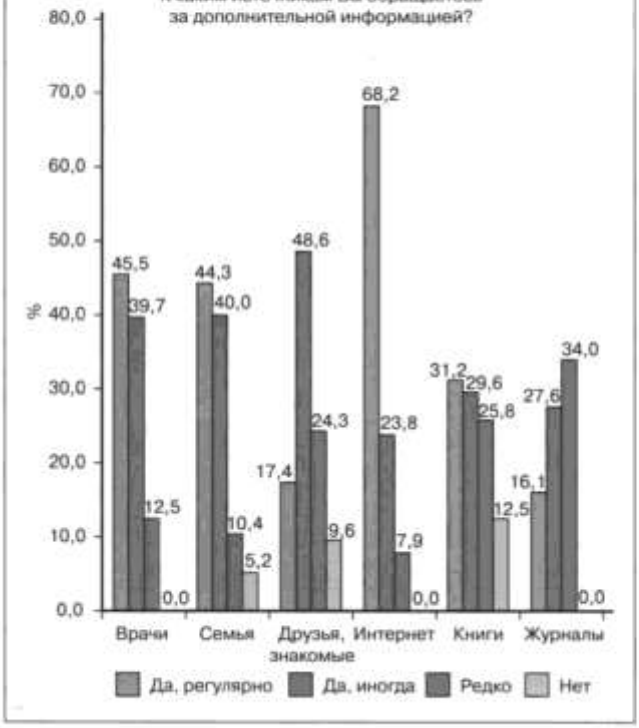
Всего в период с 2011 по 2022 гг. программой было охвачено более 15 млн женщин. Изначально основным методом взаимодействия с аудиторией были смс-сообщения, которые были разработаны, исходя из возможностей и ограничений формата смс-сообщений, которые касались объема сообщения, связанной с этим стоимости, а также частоты рассылки. Кроме того, сообщения могли содержать только текст и не позволяли использовать инфографику и видео. По мере развития программы и появления на рынке новых технологических решений, программа дополнялась новыми каналами коммуникации с пользователем и доставки сообщений на мобильные телефоны и смартфоны. Так, последовательно были разработаны мобильное приложение, специ-

ализированные «боты» в наиболее популярных мессенджерах, а также социальные сети. Технические инновации в сфере мобильных технологий, появление новых социальных сетей дали возможность поменять частоту и способ отправки сообщений. Благодаря новым каналам доставки сообщений, таким как мессенджеры, мобильное приложение, социальные сети, появилась возможность расширить формат сообщений и увеличить частоту сообщений. Вместо 2–3 сообщений в неделю пользователям стали доступны ежедневные автоматические сообщения, большие по объему, включая в ряде каналов инфографику, анимацию, видео и др.

Первоначально разработанный дизайн программы был предназначен для целевой аудитории, состоящей из беременных женщин и женщин с детьми до 1 года. В дальнейшем, по запросу пользователей программы, целевая аудитория и спектр охваченных тематических вопросов были расширены, и в 2020 г. включены родители детей до 6 и до 12 лет. Более длительное пребывание участников в программе позволяет эффективнее изменять их поведение, так как в этом случае участник программы получает информацию о физиологических аспектах, психологических особенностях взросления ребенка, актуальную информацию об эпидемиологических рисках.

Главным требованием программы являлось индивидуальное информационное сопровождение каждого пользователя согласно сроку беременности или дате рождения ребенка. Специально разработанный для программы MAMAmobi-СМСмаме искусственный интеллект формирует индивидуальные пакеты сообщений для каждого пользователя и сопровождает в течение всего срока беременности и первых лет жизни ребенка. Пакет и протоколы сообщений учитывают индивидуальные параметры и разнообразие предпочтений пользователей в отношении каналов доставки на мобильные телефоны и смартфоны. Такие возможности реализуются благодаря единой платформе, которая управляет регистрацией новых пользователей и формирует индивидуальные протоколы сообщений для регулярной и автоматизированной доставки сообщений на мобильный телефон пользователя в соответствии со сроком беременности или днем рождения ребенка.

Рис. 1. Источники информации о здоровье и самосохранительном поведении



В наиболее общем виде отношение аудитории к программе можно оценить как позитивное и высокопозитивное. Индикатором отношения к программе выступает показатель отказа от программы (drop-out rate) – по разным причинам программу покинули до окончания сроков рассылки не более 2,5–3% пользователей.

Среди преимуществ программы, которые пользователи выдвинули на первый план, были:

- экспертиза МЗ РФ; пользователи считают, что это формирует доверие контенту и готовность следовать рекомендациям сообщений;
- бесплатная, некоммерческая информация, не содержащая рекламы;
- достоверная информация, подтвержденная ведущими специалистами;
- рассылка сообщений каждому пользователю программы индивидуально в зависимости от указанных при регистрации параметров (даты рождения ребенка и предполагаемой даты родов);
- разнообразие каналов доставки на выбор пользователя.

В системе мониторинга программы оценивалась ее эффективность исходя из охвата, полноты и готовности прочитать сообщение полностью в ближайшее время после получения. Проведенные исследования продемонстрировали высокую востребованность смс-сообщений, что обусловлено прежде всего простотой использования, отсутствием необходимости, например, загружать и «входить» в мобильное приложение или социальную сеть; краткостью получаемой информации; техническими настройками, которые сразу показывают полученное смс-сообщение.

С момента запуска программы в 2011 г. и до 2018 г. канал смс-сообщений был основным в оповещении клиентов программы и пользовался неизменной популярностью. Востребованность и индекс «прочитанности» информации полученной с помощью СМС долгое время оставались самыми высокими среди других каналов программы. Однако следует отметить, что для реализации программы, организации бесплатной доставки смс-сообщений пользователям всех провайдеров мобильной связи оператору программы приходилось нести очень высокие расходы по обеспечению бесплатного формата сообщений для клиентов, что объективно ограничивало возможности расширения аудитории данной программы.

Специально разработанное для программы MAMAmobi-СМСмаме мобильное приложение

предоставляло участникам программы развернутую информацию по вопросам здоровья матери и ребенка в зависимости от заданных параметров пользователя. Также в мобильное приложение были включены данные о возможностях и доступе к государственным медицинским услугам по месту проживания индивида. Исследование продемонстрировало, что, наряду с высокой заинтересованностью в таком формате представления информации, время пользования мобильным приложением составляет от 3 до 6 месяцев, притом что пользователи остаются в программе практически до 2 лет. После 6 месяцев использования приложения участники открывают сообщения только в 25% случаев.

Рассылка сообщений, привязанных к дате рождения ребенка или дате родов, по электронной почте показала низкую эффективность по сравнению с другими каналами коммуникации. По мнению респондентов, подобный формат требует дополнительных усилий по открытию сообщений, не всегда удобен с мобильных устройств и в целом не может в этой связи рассматриваться как эффективный канал взаимодействия с целевой аудиторией.

Каналы коммуникации постоянно меняются, и мы констатируем эволюцию каналов мобильной коммуникации от смс-информирования до более интерактивных каналов, которые позволяют отслеживать обратную связь. Эффективная коммуникационная кампания не ограничивается одним каналом доставки сообщений, а использует комбинацию наиболее эффективных каналов доставки информации до целевой аудитории. Таким образом, выбор каналов коммуникации определяется потребностями и ожиданиями целевой аудитории, а также имеющимися на текущем этапе технологическими решениями и разработками.

При формировании коммуникационных программ для населения целесообразно учитывать степень воздействия канала на целевую аудиторию (таблица).

Все вышеперечисленные каналы имеют свои достоинства и недостатки, поэтому для создания коммуникационных программ и комплексного воздействия на целевую аудиторию необходимо подбирать соответствующие каналы и их оптимальную комбинацию. Самый высокий охват пользователей, ясность сообщения, скорость доставки характерны для смс-сообщений, что позволяет обеспечить высокую вовлеченность пользователей в программу; однако стоимость таких программ достаточно высокая и не позволяет охватить всех потенциальных реципиентов программы, а также дать инфографику и более развернутый текст. Мобильные приложения при высокой информативности не обеспечивают полного вовлечения целевой аудитории в программу.

Важным фактором поддержания интереса и удержания участников в программе является формирование «психологической приверженности». Для этого в программу были интегрированы все основные блоки вопросов, актуальные для целевой аудитории: психологические аспекты беременности и родительства, психологический климат в семье, отношения между супругами и родителями супругов, информация медицинского характера, например, напоминания о визитах к врачу, необходимых обследованиях, актуальная информация о пособиях и материнском капитале и т.п.

Для распространения информации о программе среди населения и увеличения числа пользователей были задействованы различные каналы, в том числе интернет-реклама, средства массовой информации (СМИ) и др. Наиболее эффективными каналами были печатные материалы, размещенные в государственных медицинских учреждениях, а также рекламные интернет-кампании. В то же время использование социальных сетей, реклама мобильных приложений не дали существенного отклика и прироста пользователей. Существенный прирост пользователей также наблюдается в результате размещения информации в СМИ, и в первую очередь на телевидении; но, учитывая высокую стоимость рекламы, эффективность была низкой, за исключением отдельных сообщений на региональных и федеральных ресурсах.

В результате участия в программе у представителей целевой аудитории формируются необходимые навыки здорового образа жизни, приверженность к грудному вскармливанию, устойчивые ценности, связанные с семьей и ответственным родительством.

Для оценки эффективности каналов коммуникации и степени их воздействия на беременных женщин и матерей с детьми первого года жизни была разработана серия комплексных опросов. Подобные опросы проводились на регулярной основе в тече-

Таблица. Степень воздействия каналов коммуникации на пользователей

Канал	Охват пользователей программой	Ясность сообщения для пользователей программы	Информативность сообщения	Вовлеченность в программу
СМС-сообщения	Высокий	Высокая	Низкая	Высокая
Мобильное приложение	Средний	Средняя	Высокая	Низкая
Мессенджеры	Средний	Высокая	Высокая	Высокая
YouTube	Высокий	Высокая	Высокая	Средняя
Социальные сети	Низкий	Низкая	Высокая	Высокая
Веб-сайт	Высокий	Низкая	Высокая	Средняя

ние всего срока действия программы. Независимо от времени проведения опроса, ответ на прямой вопрос: «Следуете ли Вы советам, приходящим по каналам программы в Вашей повседневной жизни?» всегда показывал очень высокую востребованность программы. Абсолютное большинство участников (около 90–95%) ответили на него положительно: 50–60% – да, регулярно, 30–40% – да, иногда.

Мониторинги оценки удовлетворенности пациентов программой показали важность информации, связанной с психологическим состоянием женщины и развитием ребенка. Большинство участниц (75%) программы MAMAmobi-CMCмаме отметили полезность советов о психологическом состоянии во время беременности (75% ответили утвердительно на вопрос «Помогали ли Вам советы о психологическом состоянии во время беременности?») и о психологическом развитии ребенка (80% женщин ответили утвердительно на вопрос «Помогали ли Вам советы о психологическом и эмоциональном развитии малыша лучше понять своего ребенка и взаимодействовать с ним?»).

Индикатором востребованности программы у целевой аудитории является готовность рекомендовать программу своим знакомым и близким, а также сохранять заинтересовавшую их информацию. Все проведенные мониторинги продемонстрировали, что большинство участников (56,9%) регулярно сохраняют сообщения с целью вторичного обращения к ним, 25,8% – иногда (рис. 2). Число людей, не сохраняющих сообщения, составляет всего 9,9%, редко – 6,9%.

Показатель готовности рекомендовать программу друзьям является весьма значимым, так как большинство участников (69,5%) рекомендуют рассылку на уровне межличностной коммуникации, что показывает ее востребованность и положительную оценку со стороны подписчиков (рис. 3).

Таким образом, мы можем констатировать, что «приверженность программе» определяется не директивными сообщениями, а полезной и достоверной информацией, создающей доброжелательную атмосферу для принятия решения и выбора модели самосохранительной модели поведения.

Для беременных женщин и молодых матерей мобильные средства связи и интернет являются основными источниками информации по различным вопросам, в том числе и по вопросам здоровья. Современные технологические решения позволяют сопровождать женщин в формате коротких сообщений с важной информацией о необходимых в данном сроке мероприятиях (информация о профилактике, например, во время повышенной заболеваемости ОРВИ и гриппом, правильном питании с акцентом на рекомендуемые продукты, физической активности, начале общения с ребенком, подготовке к грудному вскармливанию и пр.).

Разнообразие и комбинирование каналов доставки информации обеспечивают продолжительное и регулярное сопровождение женщины во время беременности и после родов во всех регионах России, в том числе отдаленных, где географические расстояния являются существенным барьером в получении достоверной информации и обращении к специалисту.

Программа MAMAmobi-CMCмаме позволяет донести информацию индивиду последовательно, детально и многогранно, а самое главное – в доступной, ненавязчивой, позитивной форме, что делает ее уникальным и беспрецедентно эффективным инструментом воздействия на аудиторию будущих и состоявшихся родителей, не имеющим аналогов в России и мире. Своевременная доставка актуальной информации о здоровье на мобильные телефоны обеспечивает возможность семье принять вовремя верные и рациональные решения в отношении здоровой беременности, родов, ухода за новорожденным и ребенком первого года жизни.

Рис. 2. Оценка востребованности программы MAMA mobi-CMCмаме

Сохраняете ли Вы информацию из программы СМСмаме в мобильном телефоне, чтобы обратиться к ней в случае необходимости?

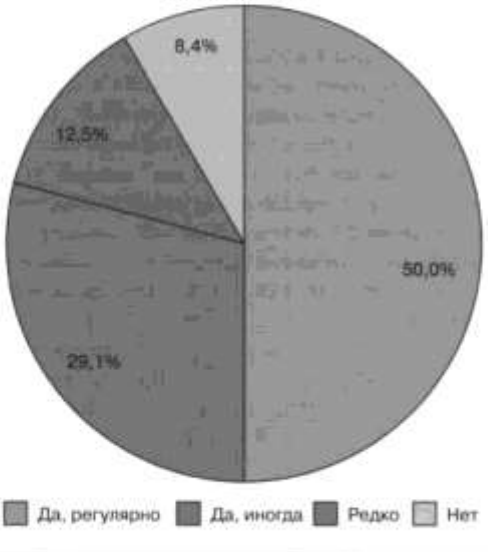
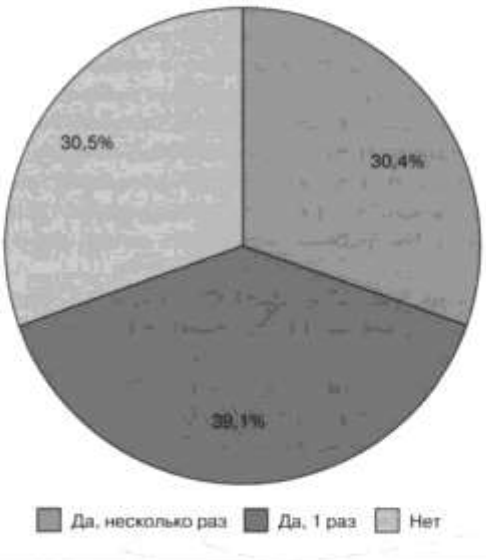


Рис. 3. Оценка доверия программе MAMAmobi-CMCмаме

Рекомендовали ли Вы программу СМСмаме своим подругам, знакомым?



Растущая значимость и частота использования мобильных технологий в здравоохранении открывают большие возможности для взаимодействия врача и пациента, позволяют передавать информацию пациентам, сокращая количество визитов в учреждения здравоохранения, минимизируют время медицинских работников для сопровождения пациентов, тем самым обеспечивая высокую экономическую эффективность здравоохранения и повышая рациональность использования ресурсов, направленных на охрану здоровья. В то же время различные формы цифровых технологий расширяют доступ пациентов к медицинской информации и услугам, позволяя повысить их удовлетворенность от полученной помощи. «Мобильное» здоровье существенно улучшает коммуникационное взаимодействие между врачом и пациентом, не ограничивая консультации специалиста только рамками лечебного учреждения.

Заключение

Исследования программы MAMAmobi-СМСмаме показали, что информационные и коммуникативные технологии представляют собой эффективный инструмент формирования ответственного и рационального отношения к своему здоровью, здоровью близких и детей. Программы мобильного здравоохранения по вопросам здоровья матери и ребенка способны влиять на поведение участников программ и вносить существенный вклад в укрепление здоровья и улучшение демографической ситуации в стране. Программы в сфере мобильного здравоохранения имеют очень высокую экономическую эффективность, так как обеспечивают максимальный охват при минимальных затратах. Учитывая относительно невысокую стоимость подобных программ, эффект от профилактического воздействия и формирования здорового образа жизни намного превышает величину вложенных средств.

Литература/References

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 января 2020 г. № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of January 15, 2020 No. 8 "On Approval of the Strategy for the Formation of a Healthy Lifestyle of the Population, Prevention and Control of Non-Communicable Diseases for the Period until 2025". (in Russian)]. Available at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/
2. *Bostrom N.* Superintelligence: paths, dangers, strategies. Oxford University Press; 2014.
3. *Балакирева А.В., Баклушина Е.К., Жданова Л.А., Рунова О.С., Бобошко И.Е., Молькова Л.К.* Организация профилактического консультирования беременных в системе антенатальной охраны здоровья детей. Российский педиатрический журнал. 2017; 20(1): 23-9. [Balakireva A.V., Baklushina E.K., Zhdanova L.A., Runova O.S., Boboshko I.E., Molkova L.K. Organization of preventive counselling pregnant women in antenatal system health children. Russian Pediatric Journal. 2017; 20(1): 23-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-1-23-29.
4. *Хамошина М.Ю., Руднева О.Д., Захарова Н.И., Сонюв М.А., Лебедева М.Г., Лукаева Д.Д., Есипова Л.Н.* Информированность родильниц по проблемам грудного вскармливания. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016; 2: 33-8. [Khamoshina M.B., Rudneva O.D., Zakharova N.I., Sojunov M.A., Lebedeva M.G., Lukaeva D.D., Esipova L.N. The awareness of postpartum women of the breastfeeding problems. RUDN Bulletin. Series: Medicine. 2016; (2): 33-8. (in Russian)].
5. *Якушина И.И., Ильченко И.Н.* Медицинская грамотность будущих матерей в вопросах здоровья новорожденных и детей раннего возраста. Социология медицины. 2018; 17(1): 18-21. [Yakushina I.I., Il'chenko I.N. The medical awareness of future mothers about health of newborns and children of early age. Sociology of Medicine. 2018; 17(1): 18-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/1728-2810-2018-17-1-18-21.
6. *Рюмина И.И., Нароган М.В., Орловская И.В., Зубков В.В., Коренева О.А., Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н.* Организация грудного вскармливания в перинатальном центре (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 149-60. [Ryumina I.I., Narogan M.V., Orlovskaya I.V., Zubkov V.V., Koreneva O.A., Degtyarev D.N., Baybarina E.N. Organization of breastfeeding in the perinatal center (clinical guidelines). Neonatology: News, Opinions, Training. 2017; (4): 149-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00050.
7. *Посисеева Л.В.* Коррекция инфекционных заболеваний в прегравидарной подготовке супружеских пар. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 4: 131-4. [Posiseeva L.V. Correction of infectious diseases during pregravid preparation in couples. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2016; (4): 131-4. (in Russian)].
8. *Рюмина И.И., Кухарцева М.В., Нароган М.В., Боровиков П.И., Лагутин В.В., Уайтли И.* Ранний визуальный опыт и его роль в развитии ребенка. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 52-60. [Ryumina I.I., Kukhartseva M.V., Narogan M.V., Borovikov P.I., Lagutin V.V., Whiteley I. Early visual experience and its role in child development. Neonatology: News, Opinions, Training. 2020; 8(4): 52-60. (in Russian).] https://dx.doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-52-60.
9. *Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Savelyeva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)].
10. *Балакирева А.В.* Анализ профилактического консультирования беременных женщин в условиях первичного звена здравоохранения. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 270(9): 4-8. [Balakireva A.V. The analysis of preventive consultation of pregnant women in the conditions of primary link of health care. Population Health and Habitat. 2015; 270(9): 4-8. (in Russian)].
11. *Дмитриева Е.В., Фролов С.А.* Социология здоровья: от теории к практике (на примере реализации коммуникативной программы «СМС-маме»). Социологические исследования. 2020; 7: 118-27. [Dmitrieva E.V., Frolov S.A. Sociology of Health: from Theory to Practice (the Case of 'SMS for Mama' Communicative Program Realization). Sociological Studies. 2020; (7): 118-27. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31857/S013216250010025-0.
12. *Olander E.K., Darwin Z.J., Atkinson L., Smith D.M., Gardner B.* Beyond the 'teachable moment' - A conceptual analysis of women's perinatal behaviour change. Women Birth. 2016; 29(3): e67-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.wombi.2015.11.005.

Поступила 15.03.2023
Принята в печать 12.07.2023
Received 15.03.2023
Accepted 12.07.2023

Сведения об авторах:
Дмитриева Елена Викторовна, д.соц.н., профессор кафедры социологии, МГИМО (Университет) МИД России, +7(916)373-03-06, dmitrieva.ev@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0894-4108, 119545, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 76.

Байбарина Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, главный н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(925)741-83-34, baibarina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6262-3559, 117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4.
Посисеева Любовь Валентиновна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(905)105-29-29, lvposiseeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8372-5167, 153012, Россия, Иваново, Шереметьевский проспект, д. 8.
Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)770-80-48, i_ryumina@oparina4.ru, i.ryumina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1831-887X, 117997, Россия, Москва, ул. акад. Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elena V. Dmitrieva, Dr. Sociol. Sci., Professor of the Department of Sociology, MGIMO University, Russian Ministry of Foreign Affairs, +7(916)373-03-06, dmitrieva.ev@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0894-4108, 119545, Russia, Moscow, Vernadsky Ave., 76.
Elena N. Baibarina, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Scientist, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(925)741-83-34, baibarina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6262-3559, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.
Lyubov V. Posiseeva, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(905)105-29-29, lvposiseeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8372-5167, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetyevskaya Ave., 8.
Irina I. Ryumina, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, Professor of the Department of Neonatology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(903)770-80-48, i_ryumina@oparina4.ru, i.ryumina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1831-887X, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Коллектив авторов, 2023

Н.В. АРТЫМУК, К.В. МАРОЧКО, Я.А. ПАРФЕНОВА

ВЛИЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА НА БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Цель: *Оценить влияние интравагинального применения прогестерона на биоценоз влагалища у беременных с высоким риском преждевременных родов (ПР).*

Материалы и методы: *Проведена оценка информационных баз данных Cochrane, MEDLINE, PubMed. Слова для поиска (Keywords): «progesterone», «vaginal biocenosis», «vaginal discharge». Глубина поиска составила 12 лет (2010–2022 гг.). Выявлено 69 источников, соответствовало критериям поиска 49 работ.*

Результаты: *Анализ используемых библиографических источников показал, что ПР остаются одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства во всем мире. В 184 странах показатели ПР варьируют от 5 до 18% числа рожденных детей. В России ежегодно преждевременно рождаются более 70 тыс. детей. Этиологические причины ПР включают в себя многие факторы. Около 80% ПР связано с инфицированием амниотической жидкости в сроки до 30 недель гестации. Источниками инфекции могут стать воспалительный процесс в полости матки, влагалище, наличие бактериального вагиноза. Состояние вагинального биоценоза в целом является одним из главных компонентов репродуктивного здоровья женщины, в связи с чем вопрос влияния гормональной терапии на микробный пейзаж влагалища вызывает практический интерес. В вопросе предупреждения ПР это особенно актуально, так как для профилактики ПР в группе высокого риска (укорочение длины шейки матки, ПР в анамнезе) рекомендовано назначение вагинального прогестерона. Однако работы с оценкой влияния гестагенов на микробиоценоз влагалища единичны. Актуально продолжение исследований в данном направлении.*

Заключение: *Требуется проведение дальнейших углубленных исследований, посвященных вопросу влияния прогестерона на биоценоз влагалища у беременных женщин.*

Ключевые слова: *преждевременные роды, вагинальный прогестерон, микробиоценоз влагалища, бактериальный вагиноз.*

Вклад авторов: Артымук Н.В. – концепция и дизайн, написание текста, редактирование; Марочко К.В. – сбор материала, написание текста; Парфенова Я.А. – сбор материала, написание текста.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Артымук Н.В., Марочко К.В., Парфенова Я.А. Влияние вагинального прогестерона на биоценоз влагалища у беременных с высоким риском преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 186-191
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.187

©A group of authors, 2023

N.V. ARTYMUK, K.V. MAROCHKO, YA.A. PARFENOVA

THE EFFECT OF VAGINAL PROGESTERONE ON THE VAGINAL BIOCENOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH A HIGH RISK OF PRETERM BIRTH

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

Objective: *To evaluate the effect of the vaginal use of progesterone on vaginal biocenosis in pregnant women with a high risk of preterm birth.*

Materials and methods: *Cochrane, MEDLINE, Pubmed databases were assessed. Such keywords as progesterone, vaginal biocenosis, vaginal discharge were used for the search. The search depth was 12 years (2010–2022). A total of 69 sources were identified, 49 of them met the search criteria.*

Results: *The analysis of bibliographic sources showed that preterm birth remains one of the most relevant issues in modern obstetrics all over the world. In 184 countries, preterm birth rate ranges from 5% to 18% of the number of children. In Russia, more than 70,000 children are born prematurely every year. Etiology of preterm birth includes a lot of factors. About 80% of preterm birth are associated with infection of the amniotic fluid before 30 weeks gestation. The source of infection can be an inflammatory process in the uterine cavity, vagina, the presence*

of bacterial vaginosis. Vaginal biocenosis is one of the main components of a woman's reproductive health, and therefore the question of the effect of hormone therapy on the vaginal microbial landscape is of practical interest. This is especially important in preterm birth prevention, since vaginal progesterone is recommended for preterm birth prophylaxis in the high-risk group of patients (shortening the length of the cervix, history of preterm birth). However, the studies assessing the influence of progestins on the microbiocenosis of the vagina, are limited. It is important to continue research in this direction.

Conclusion: *It is necessary to carry out further in-depth studies on the effect of progesterone on the vaginal biocenosis in pregnant women.*

Keywords: *preterm birth, vaginal progesterone, vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis.*

Authors' contributions: Artymuk N.V. – developing the concept and design of the study, writing the text, editing; Marochko K.V. – collecting the material, writing the text; Parfenova Ya.A. – collecting the material, writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Artymuk N.V., Marochko K.V., Parfenova Ya.A. The effect of vaginal progesterone on the vaginal biocenosis in pregnant women with a high risk of preterm birth. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 186-191 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.187

Преждевременные роды (ПР) – это роды, наступившие в сроки беременности от 22^{+0} до 36^{+6} недель гестации; при этом установление срока беременности проводится на основании данных о 1-м дне последней менструации (при регулярном менструальном цикле) и результатов ультразвукового исследования (УЗИ) плода, выполненного в I триместре [1]. По оценкам ВОЗ, ежегодно около 15 млн детей рождаются преждевременно, и это число увеличивается. Кроме этого, осложнения преждевременных родов являются причиной 35% ежегодных неонатальных смертей в мире [2, 3]. В современной акушерской практике существует понятие высокого риска ПР, ассоциированное с бессимптомным укорочением длины шейки матки ⩽25 мм и/или расширением шейки матки ⩾10 мм до 24 недель беременности, а также наличием ПР в анамнезе. Одной из доказанных интервенций по профилактике ПР является назначение вагинального прогестерона [1].

Известно, что прогестерон является ключевым гормоном, механизмы действия которого поддерживают беременность и регулируют репродуктивную функцию. Так, в ходе пяти исследований высокого качества с участием 974 женщин было доказано, что вагинальный прогестерон снижает риск ПР и улучшает перинатальные исходы при одноплодной беременности у женщин с укороченной шейкой матки по данным УЗИ, выявленной в середине беременности [4].

Механизм действия вагинального прогестерона в профилактике ПР включает его способность стимулировать противовоспалительные и прорелаксационные факторы, тем самым снижая сократительную способность матки [5–7]. Считается, что эндогенный прогестерон в значительной степени оказывает противовоспалительное нисходящее действие посредством В-доминантной передачи сигналов прогестероновых рецепторов, что приводит к ингибированию продукции простагландинов и цитокинов [7, 8]. Прогестерон также ограничивает индуцированное простагландинами коллагеновое ремоделирование фибробластов шейки матки, тем самым снижая темпы укорочения шейки матки [9].

Цель исследования: оценить влияние интравагинального применения прогестерона на биоценоз влагалища у беременных с высоким риском ПР.

Проведена оценка информационных баз данных Cochrane, MEDLINE, PubMed. Слова для поиска (Keywords): «progesterone», «vaginal biocenosis», «vaginal discharge». Глубина поиска составила 12 лет (2010–2022 гг). Выявлено 69 источников, соответствовало критериям поиска 49 работ.

Вагинальный биоценоз не только формирует местный иммунитет, но и является одним из главных компонентов репродуктивного здоровья женщины, в связи с чем вопрос влияния гормональной терапии на микробный пейзаж влагалища вызывает практический интерес [10–12].

Установлено, что в структуре здорового вагинального микробиома во время беременности доминирует только один или несколько видов *Lactobacillus* [13, 14]. Эти виды бактерий обеспечивают защиту от колонизации патобионтами за счет выделения молочной кислоты и продукции противомикробных соединений [15]. Во время беременности повышенные концентрации эстрогенов вызывают накопление гликогена в вагинальном эпителии, который расщепляется α-амилазой хозяина на сложные сахарные продукты, такие как мальтотетраоза, мальтотриоза и мальтоза, обеспечивающие источники углерода, преимущественно используемые *Lactobacillus* [16]. Эта доступность субстрата приводит к увеличению численности и стабильности видов *Lactobacillus* и снижению числа женщин, у которых понижено количество лактобацилл [17].

В случае дисбаланса микрофлоры влагалища появляются такие виды, как *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella spp., Bacteroides spp., Mobiluncus spp.* и другие, что, в свою очередь, приводит к бактериальному вагинозу [18]. Доказано, что доминирование условно-патогенной и патогенной микрофлоры во время беременности увеличивает риск развития воспалительных процессов и неблагоприятных исходов беременности [19, 20]. Взаимодействие между гормональной и метабо-

лической передачей сигналов на границе слизистой оболочки влагалища может действовать как защитный механизм для беременной женщины с иммуномодулированной активностью от воздействия патогенных бактерий [21]. Это может повлиять не только на непосредственные исходы беременности, но и на долгосрочное иммунное здоровье новорожденного, такое как аллергия и астма [22, 23].

Известно, что воспалительный процесс является одним из ведущих предикторов спонтанных ПР [24–26]. Однако интересны причины, по которым развивается дисбаланс микрофлоры, поскольку при нормальной беременности регистрируется тенденция к доминированию видов *Lactobacillus* в вагинальном микробиоме относительно преконцепционного периода [27–29]. Так, у женщин с нормальной прогрессирующей беременностью наблюдаются более низкая распространенность микоплазмы и уреаплазмы и обилие лактобактерий по сравнению с небеременными женщинами [18].

По данным разных авторов, дисбиоз влагалища присутствует у 2–27% женщин во время беременности, но не всегда является патогенным [30]. Исследование Petricevic L. et al. указывает на то, что доминирование *L. iners* связано с риском ПР во время беременности [31]. *L. iners* является вагинальным комменсалом, для которого относительно недавно было показано, что он связан с дисбиозом [32, 33]. Africa C.W. et al. было предложено использовать *L. iners* в качестве маркера микробного дисбаланса, ведущего к бактериальному вагинозу [34].

В 2013–2014 гг. Kindinger L.M. et al. проведено проспективное исследование, которое включало 161 женщину с риском ПР. В ходе данного исследования оценивалось взаимодействие между вагинальной микробиотой, длиной шейки матки и лечением с применением вагинального прогестерона при риске ПР. В результате установлено, что доминирование *L. iners* на сроке 16 недель беременности было достоверно ассоциировано как с укорочением шейки матки <25 мм, так и с ПР <34 недель. В отличие от этого, доминирование *Lactobacillus crispatus* в высокой степени ассоциировалось с родами в срок. В данном исследовании было проведено исследование вагинальной микробиоты у женщин, получавших вагинальный прогестерон в дозе 400 мг/сут. Авторами показано, что прогестерон не изменял структуру вагинального биоценоза [35].

Исследования влияния прогестерона на состав микробиоты влагалища достаточно ограничены, особенно среди беременных женщин. У небеременных женщин изучалось влияние разных видов гормональной терапии на вагинальную микробиоту. Было обнаружено, что как инъекционная прогестиновая контрацепция, так и комбинированная пероральная контрацепция существенно не изменяют микробиоту влагалища, но возможна связь с повышением риска передачи ВИЧ (вероятно, в связи с отсутствием барьерных методов контрацепции в данном случае) [36].

В систематический обзор Ratten L., проведенный в 2021 г., включены 20 исследований, в которых рассматривалось влияние противозачаточных средств, содержащих только прогестаген (в том числе депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА), инъекционный норэтистерона энантат и левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему). Четыре исследования выявили положительное влияние противозачаточных средств, содержащих только прогестин, на вагинальную микробиоту; 9 описали негативное влияние на микробиоту; 1 исследование сообщило о различных эффектах среди подгрупп пациентов, а 7 сообщили о нейтральных или неубедительных эффектах [37]. Перечисленные исследования не изучали применение вагинального прогестерона.

Использование ДМПА было связано со снижением относительной численности *Lactobacillus spp.* в двух исследованиях [38, 39]. В исследовании Yang L. et al. установлено, что использование ДМПА имело различный эффект в двух исследуемых популяциях; это было связано со снижением численности *Lactobacillus spp.* среди афроамериканок/черных женщин и увеличением относительной численности *Lactobacillus spp.* среди женщин европеоидной расы [39]. Achilles S.L. et al. (2018) сообщили о снижении логарифмической концентрации *L. iners* в течение 6 месяцев использования ДМПА [40]. Wessels J.M. et al. (2019) обнаружили, что у пользователей ДМПА увеличилось бактериальное разнообразие (измеряемое индексом разнообразия Шеннона) [41]. В любом случае полученные данные неоднозначны и требуют дальнейших углубленных исследований.

В работе российских авторов Воронцовой А.В. и Звычайного М.А. была проведена оценка микробиоценоза влагалища на фоне использования микронизированного прогестерона при функциональных нарушениях менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Состояние вагинального микробиоценоза оценивалось в группах вагинального и перорального применения микронизированного прогестерона в течение 3 месяцев, а также в группе контроля (женщины, не получавшие гормональную терапию). В результате проведенных исследований авторы пришли к выводу, что вагинальное применение капсул микронизированного прогестерона не вызывает нарушений состояния микрофлоры влагалища, не было выявлено значимых различий в состоянии микрофлоры в зависимости от пути введения препарата (перорально или вагинально). Состояние микрофлоры влагалища в обеих группах использования микронизированного прогестерона соответствовало нормоценозу с преобладанием лактобактерий [42].

В 2020 г. Carosso A. et al. в Университетском центре репродуктивной физиопатологии больницы Сант-Анна в Турине были отобраны 15 пациенток в программах ЭКО для оценки влияния контролируемой овариальной стимуляции и применения прогестерона на микробиом влагалища. Исследование показало, что контролируемая овариальная стимуляция в сочетании с прогестероном ассоциировались с увеличением патогенных видов, в том числе *Prevotella, Escherichia coli-Shigella spp.*, при относительном уменьшении доли лакто-

бацилл. Полученные данные были оценены как значимое влияние прогестерона на микробиоту влагалища [43]. Однако считается, что на результаты исследования могли повлиять малая выборка пациентов, а также сторонние факторы.

В крупном сравнительном исследовании LOTUS II, посвященном поддержке лютеиновой фазы в циклах вспомогательных репродуктивных технологий, показано отсутствие достоверной разницы между группами перорального дидрогестерона и вагинального прогестерона в отношении таких нежелательных явлений, как вагинальные выделения и вагинальный дискомфорт [44].

Бифидобактерии также важны для положительного исхода беременности, поскольку было показано, что снижение относительной численности бифидобактерий связано с ПР [45]. В исследовании Nuriel-Ohayon M. et al. (2019) было продемонстрировано, что при применении прогестерона значительно увеличивается количество бифидобактерий в кишечном микробиоме как *in vivo*, так и *in vitro*. Исследователи связывают этот факт с возможной защитной ролью в желудочно-кишечном, респираторном и мочеполовом тракте [46].

В настоящее время также известно, что основным механизмом пролонгации беременности является иммуносупрессивная активность прогестерона, поскольку он ингибирует активность макрофагов и NK-клеток, а также выработку антител В-клетками и увеличивают экспрессию супрессора цитокинового сигнального белка (SOCS1) в макрофагах. Теоретически это может увеличивать риск развития бактериальных инфекций из-за снижения провоспалительных реакций [47]. В то же время при беременности на фоне многочисленных метаболических, иммунологических и эндокринных изменений сообщалось о значительных изменениях микробиоты полости рта, плаценты, кишечника и влагалища. Например, с I по III триместр в микробиоте кишечника женщин наблюдается обогащение бактериями, принадлежащими к типам *Proteobacteria u Actinobacteria*. Исследования также указывают на аналогичные сдвиги в структуре вагинальных бактерий во время беременности [20]. Высказано предположение, что это связано со снижением активности естественных клеток-киллеров, присутствующих во влагалище. Предполагается, что данный процесс подавления иммунитета способствует правильной имплантации плода [48].

В работе Ходжаевой З.С. и соавт. (2021) продемонстрировано, что у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в сравнении с группой женщин с родами в срок преобладает смешанная дисбиотическая микрофлора с дефицитом лактобацилл и относительным увеличением условно-патогенной микрофлоры [49]. Оценка связи выявленных нарушений микробиоценоза с какой-либо терапией пациентки в данной работе не проводилась.

Заключение

Таким образом, в результате анализа современных литературных данных установлено, что исследования, посвященные вопросу влияния прогестерона на биоценоз влагалища у беременных женщин, немногочисленны и результаты их противоречивы. Имеющиеся сведения не исключают возможность благоприятного воздействия вагинального прогестерона на микробиоту влагалища у беременных женщин, что может являться одним из дополнительных механизмов превентивного действия этого препарата у пациенток высокого риска ПР. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Литература/References

1. *Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф.* и др. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М.; 2020. 43с. [Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V., Bezhenar' V.F. et al. Premature birth. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 43p. (in Russian)].
2. *Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E.* et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012; 379(9832): 2151-61. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
3. *Romero R., Dey S.K., Fisher S.J.* Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014; 345(6198): 760-5. https://dx.doi.org/10.1126/science.1251816.
4. *Hussain T., Murtaza G., Kalhoro D.H., Kalhoro M.S., Metwally E., Chughtai M.I.* et al. Relationship between gut microbiota and host-metabolism: Emphasis on hormones related to reproductive function. Anim. Nutr. 2021; 7(1): 1-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.aninu.2020.11.005.
5. *Anderson L., Martin W., Higgins C., Nelson S.M., Norman J.E.* The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. Reprod. Sci. 2009; 16(11): 1052-61. https://dx.doi.org/10.1177/1933719109340926.
6. *Ilicic M., Zakar T., Paul J.W.* The regulation of uterine function during parturition: an update and recent advances. Reprod. Sci. 2020; 27(1): 3-28. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-019-00001-y.
7. *Tan H., Yi L., Rote N.S., Hurd W.W., Mesiano S.* Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(5): E719-30. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3251.
8. *Loudon J.A., Elliott C.L., Hills F., Bennett P.R.* Progesterone represses interleukin-8 and cyclo-oxygenase-2 in human lower segment fibroblast cells and amnion epithelial cells. Biol. Reprod. 2003; 69(1): 331-7. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.102.013698.
9. *Yellon S.M., Dobyns A.E., Beck H.L., Kurtzman J.T., Garfield R.E., Kirby M.A.* Loss of progesterone receptor-mediated actions induce preterm cellular and structural remodeling of the cervix and premature birth. PLoS One. 2013; 8(12): e81340. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081340.
10. *Bagga R., Arora P.* Genital micro-organisms in pregnancy. Front. Public Health. 2020; 8: 225. https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.00225.
11. *Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L.* Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb. Cell Fact. 2020; 19(1): 203. https://dx.doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4.
12. *Lewis A.L., Gilbert N.M.* Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. GMS Infect. Dis. 2020; 8: Doc02. https://dx.doi.org/10.3205/id000046.
13. *Gupta P., Singh M.P., Goyal K.* Diversity of vaginal microbiome in pregnancy: deciphering the obscurity. Front. Public Health. 2020; 8: 326. https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326.
14. *Bayar E., Bennett P.R., Chan D., Sykes L., MacIntyre D.A.* The pregnancy microbiome and preterm birth. Semin, Immunopathol. 2020; 42(4): 487-99. https://dx.doi.org/10.1007/s00281-020-00817-w.

15. *Reid G., Younes J.A., Van der Mei H.C., Gloor G.B., Knight R., Busscher H.J.* Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. Na.t. Rev. Microbiol. 2011; 9(1): 27-38. https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2473.
16. *Spear G.T., French A.L., Gilbert D., Zariffard M.R., Mirmonsef P., Sullivan T.H.* et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. J. Infect. Dis. 2014; 210(7): 1019-28. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu231.
17. *Di Giulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A.* et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112(35): 11060-5. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1502875112.
18. *Freitas A.C., Chaban B., Bocking A., Rocco M., Yang S., Hill J.E.* et al.; VOGUE Research Group. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. Sci. Rep. 2017; 7(1): 9212. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07790-9.
19. *Pelzer E.S., Allan J.A., Waterhouse M.A., Ross T., Beagley K.W., Knox C.L.* Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. PLoS One. 2013; 8(3): e59062. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059062.
20. *Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O.* Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. Front. Microbiol. 2016; 7: 1031. https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031.
21. *Chandiramani M., Bennett P.R., Brown R., Lee Y.S., MacIntyre D.A.* Vaginal microbiome-pregnant host interactions determine a significant proportion of preterm labour. Fetal Matern. Med. Rev. 2014; 25(01): 73-8. https://dx.doi.org/10.1017/S0965539514000059.
22. *Merrifield C.A., Lewis M.C., Berger B., Cloarec O., Heinzmann S.S., Charton F.* et al. Neonatal environment exerts a sustained influence on the development of the intestinal microbiota and metabolic phenotype. ISME J. 2016; 10(1): 145-57. https://dx.doi.org/10.1038/ismej.2015.90.
23. *Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N.* et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107(26): 11971-5. https://dx.doi.org/ 10.1073/pnas.1002601107.
24. *Franasiak J.M., Scott R.T. Jr.* Introduction: microbiome in human reproduction. Fertil. Steril. 2015; 104(6): 1341-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.021.
25. *Kyathanahalli C., Snedden M., Hirsch E.* Is human labor at term an inflammatory condition? Biol. Reprod. 2023; 108(1): 23-40. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioac182.
26. *Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R.* Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371(9606): 75-84. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
27. *MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N.* et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci. Rep. 2015; 5: 8988. https://dx.doi.org/10.1038/srep08988.
28. *Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L.* et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014; 2(1): 4. https://dx.doi.org/10.1186/2049-2618-2-4.
29. *Odogwu N.M., Onebunne C.A., Chen J., Ayeni F.A., Walther-Antonio M.R.S., Olayemi O.O.* et al. Lactobacillus crispatus thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort. Sci. Rep. 202; 11(1): 18152. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-96339-y.
30. *Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Bieda J.* et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. Microbiome. 2014; 2: 18. https://dx.doi.org/10.1186/2049-2618-2-18.
31. *Petricevic L., Domig K.J., Nierscher F.J., Sandhofer M.J., Fidesser M., Krondorfer I.* et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery. Sci. Rep. 2014; 4: 5136. https://dx.doi.org/10.1038/srep05136.
32. *Tamrakar R., Yamada T., Furuta I., Cho K., Morikawa M., Yamada H.* et al. Association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. BMC Infect. Dis. 2007; 7: 128. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-7-128.
33. *Srinivasan S., Hoffman N.G., Morgan M.T., Matsen F.A., Fiedler T.L., Hall R.W.* et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. PLoS One. 2012; 7(6): e37818. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037818.
34. *Africa C.W., Nel J., Stemmet M.* Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014;11(7): 6979-7000. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph110706979.
35. *Kindinger L.M., Bennett P.R., Lee Y.S., Marchesi J.R., Smith A., Cacciatore S.* et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. Microbiome. 2017; 5(1): 6. https://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0223-9.
36. *Hardy D.B., Janowski B.A., Corey D.R., Mendelson C.R.* Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. Mol. Endocrinol. 2006; 20(11): 2724-33. https://dx.doi.org/10.1210/me.2006-0112.
37. *Ratten L.K., Plummer E.L., Bradshaw C.S., Fairley C.K., Murray G.L., Garland S.M.* et al. The effect of exogenous sex steroids on the vaginal microbiota: a systematic review. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11: 732423. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.732423.
38. *Dabee S., Barnabas S.L., Lennard K.S., Jaumdally S.Z., Gamieldien H., BalleC.* et al. Defining characteristics of genital health in South African adolescent girls and young women at high risk for HIV infection. PloS One. 2019; 14(4): e0213975. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0213975.
39. *Yang L., Hao Y., Hu J., Kelly D., Li H., Brown S.* et al. Differential effects of depot medroxyprogesterone acetate administration on vaginal microbiome in hispanic white and black vomen. Emerg. Microb. Infect. 2019; 8(1): 197-210. https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2018.1563458.
40. *Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., Mhlanga F., Chirenje Z.M., Hillier S.L.* Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. Am. J. Obstet. Reprod. 2018; 218(6): 622.e1-622.e10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.017.
41. *Wessels J.M., Lajoie J., Cooper M.I.J.H., Omollo K., Felker A.M., Vitali D.* et al. Medroxyprogesterone acetate alters the vaginal microbiota and microenvironment in women and increases susceptibility to HIV-1 in humanized mice. Dis. Models Mech. 2019; 12(10): dmm039669. https://dx.doi.org/10.1242/dmm.039669.
42. *Воронцова А.В., Звычайный М.А.* Состояние биоценоза влагалища при применении микронизированного прогестерона. Акушерство и гинекология. 2011; 7-1: 70-2. [Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A. The vaginal biocenosis in the use of micronized progesterone. Obstetrics and Gynecology. 2011; 7-1: 70-2. (in Russian)].
43. *Carosso A., Revelli A., Gennarelli G., Canosa S., Cosma S., Borella F.* et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37(9): 2315-26. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-020-01878-4.
44. *Griesinger G., Blockeel C., Sukhikh G.T., Patki A., Dhorepatil B., Yang D.Z.* et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum. Reprod. 2018; 33(12): 2212-21. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey306.
45. *Dahl C., Stanislawski M., Iszatt N., Mandal S., Lozupone C., Clemente J.C.* et al. Gut microbiome of mothers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of Bifidobacterium and Streptococcus. PLoS One. 2017; 12(10): e0184336. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184336.
46. *Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Ziv O., Belogolovski A., Barsheshet Y., Bloch N.* et al. Progesterone increases bifidobacterium relative abundance during late pregnancy. Cell Rep. 2019; 27(3): 730-6.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.075.
47. *García-Gómez E., González-Pedrajo B., Camacho-Arroyo I.* Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 928290. https://dx.doi.org/10.1155/2013/928290.

48. *Kaur H., Merchant M., Haque M.M., Mande S.S.* Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. Front. Microbiol. 2020; 11: 551. https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.00551.

49. *Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Припутневич Т.В.* Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 66-74. [Khodzhaeva Z.S., Guseinova G.E., Muravyeva V.V., Donnikov A.E., Mishina N.D., Priputnevich T.V. Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 66-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74.

Поступила 08.08.2023
Принята в печать 20.08.2023
Received 08.08.2023
Accepted 20.08.2023

Сведения об авторах:
Артымук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, +7(960)923-33-55, artymuk@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7014-6492, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Марочко Кристина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, +7(923)612-48-92, marochkokv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2832-6638, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Парфенова Яна Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, +7(904)579-15-08, yanachka_titova@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-2378-9078, 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Автор, ответственный за переписку: Наталья Владимировна Артымук, artymuk@gmail.com

Authors' information:
Natalya V. Artymuk, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(960)923-33-55, artymuk@gmail.com https://orcid.org/0000-0001-7014-6492, 22a Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.
Kristina V. Marochko, PhD, Associate Professor at the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(923)612-48-92, marochkokv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2832-6638, 22a Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.
Yana A. Parfenova, postgraduate student of the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(904)579-15-08, yanachka_titova@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-2378-9078, 22a Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.
Corresponding author: Natalya V. Artymuk, artymuk@gmail.com

©Думановская М.Р., 2023

М.Р. ДУМАНОВСКАЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ГЕСТОДЕНА+ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ И ДРОСПИРЕНОНА+ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

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

В статье представлены результаты трех исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов «ПланиЖенс гесто 20» (гестоден 0,075 мг+этинилэстрадиол 0,02 мг), «ПланиЖенс гесто 30» (гестоден 0,075 мг+этинилэстрадиол 0,03 мг), «ПланиЖенс дроспи» (дроспиренон 3 мг+этинилэстрадиол 0,03 мг) производства ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, и соответствующих им оригинальных (референтных) препаратов «Логест» («Байер Фарма АГ», Германия), «Фемоден» («Байер Фарма АГ», Германия) и «Ярина» («Байер Фарма АГ», Германия). В исследованиях биоэквивалентности определялись фармакокинетические параметры гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак сравниваемых препаратов по открытой рандомизированной перекрестной схеме в 2 этапа. Анализ концентрации гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол в плазме крови проводили биоаналитическим методом с использованием высокочувствительной и селективной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Для анализируемых препаратов были рассчитаны следующие фармакологические параметры: AUC_{0-72}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, $T_{½}$, kel, f', f'', C_{max}/AUC, MRT. 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} в исследованиях биоэквивалентности препаратов находились в пределах 80,00–125,00%.

***Заключение:** На основании полученных результатов были сделаны выводы о биоэквивалентности исследуемых и референтных препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол. Профили безопасности сравниваемых препаратов были сопоставимы.*

***Ключевые слова:** биоэквивалентность, фармакокинетические параметры, гестоден+этинилэстрадиол, дроспиренон+этинилэстрадиол, ПланиЖенс гесто 20, ПланиЖенс гесто 30, ПланиЖенс дроспи.*

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки
Благодарность: Автор выражает благодарность Проскуриной Ирине Анатольевне, к.м.н., начальнику управления №2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, за помощь в подготовке статьи.

Для цитирования: Думановская М.Р. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол у здоровых добровольцев. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 192-202
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.194

©Dumanovskaya M.R., 2023

M.R. DUMANOVSKAYA

RESULTS OF BIOEQUIVALENCE STUDIES ON THE DRUGS GESTODENE+ETHINYLESTRADIOL AND DROSPIRENONE+ETHINYLESTRADIOL IN HEALTHY VOLUNTEERS

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

The paper presents the results of three bioequivalence studies on drugs PlanyGens gesto 20 (gestoden 0.075 mg + ethinylestradiol 0.02 mg), PlanyGens gesto 30 (gestoden 0.075 mg + ethinylestradiol 0.03 mg), PlanyGens drospi (drospirenone 3 mg + ethinylestradiol 0.03 mg) produced by "Pharmasyntez-Tyumen" LLC, Russia and relevant original (reference) drugs Logest (Bayer Pharma AG, Germany), Femoden (Bayer Pharma AG, Germany) and Yarina (Bayer Pharma AG, Germany). During the bioequivalence studies, the pharmacokinetic parameters of gestodene+ethinylestradiol and drospirenone+ethinylestradiol were determined in the blood plasma of healthy volunteers after a single oral intake of the compared drugs on an empty stomach according to an open randomized cross-scheme in two stages. The concentration of gestodene+ethinylestradiol and drospirenone+ethinylestradiol in blood plasma was analyzed with the help of bioanalytic method using highly sensitive and selective high-

performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. The following pharmacological parameters were calculated for the analyzed drugs: AUC_{0-72}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, $T_{½}$, kel, f', f'', C_{max}/AUC, MRT. The 90% confidence intervals for the ratio of the geometric mean AUC_{0-t} and C_{max} parameters lay in the range of 80.00–125.00% in bioequivalence studies of drugs.

Conclusion: *The findings led to the conclusions about the bioequivalence of the test and reference drugs gestodene+ethinylestradiol and drospirenone+ethinylestradiol. The safety profiles of the compared drugs were comparable.*

Keywords: *bioequivalence, pharmacokinetic parameters, gestodene+ethinylestradiol, drospirenone+ethinylestradiol, PlanyGens gesto 20, PlanyGens gesto 30, PlanyGens drospi.*

Conflicts of interest: The authors declare no possible conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without sponsorship.
Acknowledgements: The author expresses gratitude to Irina A. Proskurina, PhD, Head of the Department No. 2 in the Effectiveness and Safety of Drugs, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, for assistance in preparing the article.

For citation: Dumanovskaya M.R. Results of bioequivalence studies on the drugs gestodene+ethinylestradiol and drospirenone+ethinylestradiol in healthy volunteers. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 192-202 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.194

Возможность реализации репродуктивных планов посредством применения гормональных контрацептивов появилась у женщин в 60-х гг. XX в. Одна из глобальных целей создания надежных методов контрацепции – это снижение числа незапланированных беременностей, большинство из которых заканчиваются абортами. Каждый год в мире проводится порядка 73 млн искусственных абортов. Ими заканчиваются 6/10 (61%) всех случаев нежелательной беременности и 3/10 (29%) всех случаев беременности [1]. Последствия абортов известны вплоть до фатальных (от 4,7 до 13,2% ежегодных случаев материнской смерти), а в ряде случаев будет нанесен непоправимый вред репродуктивному здоровью женщины [2–5]. Гормональные контрацептивы представлены в виде пероральных таблетированных препаратов, вагинальных колец, пластырей, имплантатов и внутриматочных спиралей. Два последних типа относятся к методам долгосрочной обратимой контрацепции. Наиболее популярным вариантом предохранения от беременности являются обратимые методы контрацепции короткого действия, в частности комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [6]. Из негормональных методов чаще всего применяются презервативы, которые по-прежнему являются единственным методом контрацепции, предотвращающим заражение инфекциями, передаваемыми половым путем.

Грамотный подбор гормональных препаратов для предохранения от беременности – одна из сложнейших задач гинеколога. Основная цель консультирования – это выбор надежной контрацепции, эффективность которой, в случае пероральных препаратов, зависит от приверженности пациентки к терапии и/или ее правильного применения [7]. Под приверженностью понимают ежедневный прием таблетки в одно и то же время и соблюдение ряда мер для предотвращения беременности при приеме препаратов, которые снижают их эффективность [7]. Известно, что у 8 из 100 женщин, принимающих КОК, наступает нежелательная беременность, в том числе из-за снижения приверженности [7, 8]. Учитывая, что именно надежность контрацептивного эффекта КОК зависит от самой пациентки, на этапе консультирования важно объяснить женщине необходимость ежедневного приема препарата и, желательно, в одно и то же время.

В марте 2023 г. опубликованы Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции, что значительно облегчило работу клиницисту [9]. При обсуждении безопасности приема комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) одним из актуальных вопросов являются венозные тромбоэмболические осложнения. Действительно риск таких осложнений существует, известна статистика по рискам венозной тромбоэмболии (ВТЭ). У женщин репродуктивного возраста ВТЭ встречается редко (частота 1–5/10 000 женщино-лет), прием КОК увеличивает риск ВТЭ, повышая ее частоту примерно до 10–15/10 000 женщино-лет. Однако риск ВТЭ на фоне приема КОК намного ниже, чем риски при таких физиологических состояниях, как беременность (примерно 5–20/10 000 женщино-лет) и послеродовой период (40–65/10 000 женщино-лет) [10, 11]. В сравнении риски уже не столь высоки. Риск ВТЭ снижается в течение 1 года от начала приема КОК [12, 13].

При грамотном консультировании многих неблагоприятных событий при применении КОК можно избежать [9]. На элементарном этапе сбора анамнеза будет понятно, что пациентке нельзя принимать КОК, если женщина старше 35 лет, курит или у нее мигрень без ауры (шестикратное увеличение риска острого нарушения мозгового кровообращения). Мигрень с аурой будет противопоказанием независимо от возраста. Чем выше индекс массы тела, тем выше риск ВТЭ (до 24-кратного увеличения риска) [14]. Важен семейный анамнез, а именно случаи инфаркта миокарда, инсульта, тромбоэмболической болезни в возрасте до 45 лет. Для каждой женщины риски индивидуальны, со временем они меняются, поэтому важна постоянная и своевременная переоценка факторов риска.

КГК обладают неконтрацептивными эффектами и рекомендованы в качестве терапии синдрома поликистозных яичников и для лечения эндометриоз-ассоциированной боли, также это вариант лече-

ния предменструального синдрома и, по некоторым данным, – функциональных кист яичников. КГК назначаются для терапии обильных менструальных кровотечений пациенткам, нуждающимся в контрацепции, что опосредованно положительно влияет на такую распространенную проблему именно у женщин, как железодефицитная анемия [15].

По данным масштабных исследований показано, что прием КОК приводит к снижению риска развития рака эндометрия и рака яичников, также обсуждается положительный эффект в отношении колоректального рака, рака легких и поджелудочной железы [16–18].

Основные контрацептивные механизмы — это подавление овуляции и повышение вязкости цервикальной слизи, посредством чего снижается ее проницаемость для сперматозоидов.

Существует несколько режимов приема КОК. Монофазный 21+7 и 24+4, цифры 21/24 обозначают количество таблеток, содержащих гормоны; 7 – это количество дней перерыва между началом приема новой упаковки или 4 – плацебо-таблетки, так же существуют двухфазный и трехфазный режимы. Одним из преимуществ монофазного режима является возможность приема препарата в непрерывном режиме для отсрочки менструальноподобной реакции.

КГК содержат комбинацию эстрогена и прогестагена, оба из которых чаще всего являются синтетическими стероидными гормонами. Этинилэстрадиол является синтетическим эстрогеном, который действует аналогично эстрадиолу. Более 60 лет он широко применяется в качестве эстрогенного компонента большинства КОК. Известна более высокая частота ВТЭ у женщин, принимавших КОК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола (отношение шансов 2,65) [19]. С момента появления КОК в 1960-х гг. первоначальная доза этинилэстрадиола 50 мкг была снижена до наиболее часто назначаемой в настоящее время дозы 15–35 мкг [20]. Разработка низкодозированных препаратов преследует цель улучшения показателей безопасности и переносимости гормональной контрацепции без влияния на ее эффективность.

Большинство препаратов КОК в качестве эстрогенного компонента содержат 20 или 30 мкг этинилэстрадиола. В 2011 г. появился КОК с эстрадиола валератом, у которого, помимо показания «контрацепция», указана «терапия обильных менструальных кровотечений», позже был зарегистрирован КОК с 17β-эстрадиолом, а в 2022 г. – эстроген IV поколения – эстетрол.

Различные эффекты КОК определяются свойствами прогестагенного компонента. Например, антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектами обладает прогестин IV поколения – дроспиренон, минимальные андрогенный и антиминералокортикоидный эффекты определяются у гестодена (III поколение).

Фармацевтическая компания ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, разработала воспроизведенные КГК линейки «ПланиЖенс»: «ПланиЖенс гесто 20», «ПланиЖенс гесто 30», «ПланиЖенс дроспи».

Лекарственный препарат «ПланиЖенс гесто 20» (гестоден+этинилэстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,02 мг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному (референтному) препарату «Логест», таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,02 мг («Байер Фарма АГ», Германия).

Лекарственный препарат «ПланиЖенс гесто 30» (гестоден+этинилэстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,03 мг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному (референтному) препарату «Фемоден», таблетки, покрытые оболочкой, 3 мг+0,03 мг («Байер Фарма АГ», Германия).

Комбинированный препарат гестодена+этинилэстрадиол – низкодозированный монофазный пероральный эстроген-гестагенный контрацептив. Гестоден – прогестаген III поколения, обладающий высокой прогестагенной активностью. Важное преимущество гестодена – 100% биодоступность и отсутствие активных метаболитов. Благодаря этому возможно применение гестодена в сравнительно более низких дозах для подавления овуляции [21]. Стабильная фармакокинетическая кривая обеспечивает хороший контроль менструального цикла при применении гестодена даже с низкой дозой эстрогена. Гестоден обладает антиминералокортикоидной активностью, что противодействует возникновению отеков, вызванных действием эстрогенов. В отличие от других прогестагенов гестоден не влияет на активность эстрогеновых рецепторов в клетках органов-мишеней, в связи с чем представляется более безопасным по влиянию на пролиферативные процессы. В клинических исследованиях показано, что гестоденсодержащие контрацептивы не оказывают значимого влияния на метаболизм липидов, углеводов, систему гемостаза и имеют хорошую переносимость [21–23].

Лекарственный препарат «ПланиЖенс дроспи» (дроспиренон+этинилэстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному (референтному) препарату «Ярина», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг («Байер Фарма АГ», Германия). Дроспиренон+этинилэстрадиол – КГК с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действиями. Дроспиренон – синтетический прогестаген IV поколения, по фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону, обладает, наряду с прогестагенным и антиандрогенным, антиминералокортикоидным действием, способен оказывать антиадипогенный эффект, положительно влияет на липидный профиль, уровень некоторых адипокинов, без значимого воздействия на чувствительность к инсулину. Активность дроспиренона в составе КОК проявляется в клинических эффектах на физиологические параметры, массу тела, эмоциональное состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости [21, 24]. Антиандрогенная активность обеспечивает дополнительную пользу применения у женщин с проявлениями гиперандрогении.

Препарат «ПланиЖенс дроспи», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг, предназначен для применения женщинами в качестве средства пероральной контрацепции с приемом 1 таблетки 1 раз в сутки на протяжении 21 суток с последующим 7-дневным перерывом.

Высокая эффективность комбинаций гестодена/этинилэстрадиола и дроспиренона/этинилэстрадиола доказана в клинических исследованиях и подтверждена многолетним обширным опытом в пострегистрационном периоде.

Внедрение в клиническую практику воспроизведенных препаратов, обладающих системной биодоступностью (за исключением водных растворов), предусматривает предварительное проведение исследования биоэквивалентности. Биоэквивалентность лекарственных препаратов предполагает их терапевтическую эквивалентность. Исследование биоэквивалентности является основным видом медико-биологического контроля качества воспроизведенных препаратов, содержащих такое же количество действующего вещества, как и соответствующий оригинальный лекарственный препарат, и регулируется нормативными документами [25–27].

С целью оценки биоэквивалентности новых воспроизведенных лекарственных препаратов «ПланиЖенс гесто 20», «ПланиЖенс гесто 30», «ПланиЖенс дроспи» компанией ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, проведены исследования их биоэквивалентности в сравнении с соответствующими оригинальными (референтными) препаратами.

Материалы и методы

Каждое из исследований биоэквивалентности было проведено в одном клиническом центре в Российской Федерации.

Исследования биоэквивалентности препаратов «ПланиЖенс гесто 20» (гестоден+этинилэстрадиол), «ПланиЖенс гесто 30» (гестоден+этинилэстрадиол), «ПланиЖенс дроспи» (дроспиренон+этинилэстрадиол) были проведены в Российской Федерации в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (Бразилия, Форталеза, 2013 г.); принципами Надлежащей клинической практики; международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP); требованиями к проведению исследований биоэквивалентности российского законодательства и ЕАЭС, а также в соответствии с утвержденными в установленном порядке протоколами исследований биоэквивалентности.

В каждое исследование биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол («ПланиЖенс гесто 20», «ПланиЖенс гесто 30») и дроспиренона+этинилэстрадиол («ПланиЖенс дроспи», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг) было рандомизировано по 32 добровольца.

В исследования биоэквивалентности включались здоровые женщины в возрасте 18–45 лет, добровольно изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие физикальное и лабораторно-инструментальное обследование, подписавшие письменное информированное согласие и соответствующие всем критериям включения/невключения в исследование.

Цель исследований биоэквивалентности

Целью проведенных исследований биоэквивалентности были изучение сравнительной фармакокинетики и оценка биоэквивалентности комбинированных препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол и оригинальных (референтных) препаратов у здоровых добровольцев женского пола при однократном приеме их натощак.

Дизайн исследований

Исследования биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол проводились как открытые рандомизированные перекрестные сравнительные с двумя периодами и двумя последовательностями исследования с однократным приемом натощак каждого из препаратов исследования здоровыми добровольцами женского пола.

Обоснование выбора препаратов сравнения

Выбор лекарственных препаратов «Логест», «Фемоден», «Ярина» в качестве препаратов сравнения (R) для препаратов «ПланиЖенс гесто 20», «ПланиЖенс гесто 30», «ПланиЖенс дроспи» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг) соответственно в исследованиях биоэквивалентности обоснован следующим: препараты сравнения являются оригинальными препаратами по отношению к исследуемым препаратам (T); исследуемые препараты (T) и препараты сравнения (R) имеют одинаковую лекарственную форму; содержат равную дозу действующего вещества; вспомогательные вещества, входящие в состав сравниваемых препаратов, хорошо изучены и не должны оказывать влияния на фармакокинетику данных препаратов.

График исследований

Клиническая фаза исследований состояла из периода скрининга, двух периодов исследования, когда осуществлялся прием исследуемых препаратов (по 1 таблетке однократно), отбора образцов крови и «отмывочного» периода между периодами исследования. Длительность периода скрининга в исследованиях биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол – 8 дней; длительность периода скрининга в исследованиях биоэквивалентности препаратов дроспиренона+этинилэстрадиол в дозировке 3 мг+0,03 мг – от 3 до 5 дней. Длительность каждого периода исследования – около 3,5 суток (приблизительно 84 ч). Длительность «отмывочного» периода – 28 суток от момента первого приема одного из исследуемых препаратов.

Этап скрининга включал набор добровольцев и их обследование с целью определения критериев вклю-

чения/невключения. Каждый доброволец был госпитализирован в клинический центр для проведения первого периода исследования не позднее чем за 12 ч до момента приема одного из исследуемых препаратов. Госпитализация в первом периоде исследования длилась около 36 ч, после чего каждый доброволец был отпущен домой. Амбулаторные визиты осуществлялись через 36, 48 и 72 ч после приема препарата. После чего, в случае отсутствия показаний для медицинского наблюдения и при условии хорошего самочувствия, в случае исследования биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол каждый доброволец был отпущен домой до проведения контрольного визита за 1 день до начала второго периода исследования.

В исследованиях биоэквивалентности препаратов дроспиренона+этинилэстрадиол добровольцы прибывали на амбулаторный визит в клинический центр за 1–3 дня до начала второго этапа исследования для сдачи промежуточных анализов крови и мочи (для оценки критериев включения/невключения), электрокардиографии (ЭКГ). В случае получения нормальных результатов анализов, при наличии критериев включения в отсутствие критериев невключения, добровольцы приглашались для госпитализации на второй этап. Процедуры второго периода исследования были идентичны таковым первого периода.

После проведения всех процедур второго периода исследования каждому добровольцу был проведен завершающий осмотр, затем исследование для добровольцев считалось завершенным.

На каждом этапе исследования, согласно схеме рандомизации, которая определяла последовательность приема исследуемого препарата (T) и препарата сравнения (R), в исследованиях биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол каждый доброволец принимал внутрь натощак 0,075 мг+0,02 мг гестодена+этинилэстрадиол (T) и 0,075 мг+0,02 мг препарата «Логест» (R) или 0,075 мг+0,03 мг гестодена+этинилэстрадиол (T) и 0,075 мг+0,03 мг препарата «Фемоден» (R); в исследовании биоэквивалентности препаратов дроспиренона+этинилэстрадиол каждый доброволец принимал внутрь натощак 3 мг+0,03 мг дроспиренона+этинилэстрадиол (T) и 3 мг+0,03 мг препарата «Ярина» (R).

На каждом этапе исследований биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол образцы крови для фармакокинетического анализа отбирались до приема исследуемых препаратов и препаратов сравнения и в определенных временных точках в течение 72 ч после приема препаратов.

Общая продолжительность исследования для добровольца в исследованиях биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол составила 38 дней; общая продолжительность исследования для добровольца в исследованиях биоэквивалентности препаратов дроспиренона+этинилэстрадиол в дозировке 3 мг+0,03 мг – 33–35 дней.

Фармакокинетические параметры

Для каждого добровольца рассчитывались следующие фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов: AUC_{0-72} – площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема препарата до 72 ч; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема препарата до бесконечности; C_{max} – максимальная плазменная концентрация действующего вещества; T_{max} – время достижения C_{max}; $T_{½}$ – период полувыведения из плазмы; f' – относительная биодоступность исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения $AUC_{0-t(T)}/AUC_{0-t(R)}$; f'' – относительная степень всасывания, определяемая отношением $C_{max(T)}/C_{max(R)}$; C_{max}/AUC – относительная скорость всасывания; kel – константа скорости терминальной элиминации; MRT – среднее время удерживания препарата в организме.

Биоаналитический метод

Для определения гестодена, дроспиренона и этинилэстрадиола в плазме крови здоровых добровольцев был использован биоаналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Статистический анализ данных

Для проверки гипотез о статистической значимости вклада различных факторов (различия между препаратами, различия между добровольцами, последовательность приема препаратов, периоды исследования) в наблюдаемую вариабельность применялся дисперсионный анализ. Расчет фармакокинетических параметров и статистический анализ полученных данных выполнены в предположении о логнормальном распределении параметров AUC и C_{max}. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчете доверительного интервала для отношения средних геометрических значений соответствующего параметра.

Критерии оценки биоэквивалентности

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан на основе оценки 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод). Полученные результаты остаточной вариации использовались при расчете доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего параметра с обратным преобразованием из логарифмических в исходные единицы.

Препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного 90% доверительного интервала для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол находились в пределах 80,00–125,00%.

Биоэквивалентность исследуемых препаратов считалась доказанной при подтверждении биоэквивалентности по обоим компонентам.

Результаты и обсуждение

В ходе трех исследований биоэквивалентности определение концентраций гестодена+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 0,075 мг+0,02 мг или 0,075 мг+0,03 мг (1 таблетка) и дроспиренона+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 3 мг+0,03 мг (1 таблетка) было проведено в плазме крови 29, 31 и 28 здоровых добровольцев женского пола соответственно.

В каждом периоде исследований, согласно схеме рандомизации, которая определяла последовательность приема исследуемого препарата (T) и препарата сравнения (R), на основании полученных данных можно сделать вывод, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики.

В исследовании биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 0,075 мг+0,02 мг индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых гестодена и этинилэстрадиола исследуемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (табл. 1).

На рисунках 1–4 представлены усредненные фармакокинетические профили концентрации гестодена и этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата гестодена+этинилэстрадиол (T) и препарата сравнения «Логест» (R).

Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации гестодена и этинилэстрадиола. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений $AUC_{0\text{-}72}$ и C_{max} гестодена и этинилэстрадиола исследуемого и референтного препаратов полностью соответствуют допустимым пределам 80,00–125,00%.

Таким образом, препараты «ПланиЖенс гесто 20» (гестоден+этинилэстрадиол), таблетки, покрытые

Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили концентрации гестодена в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в линейных координатах

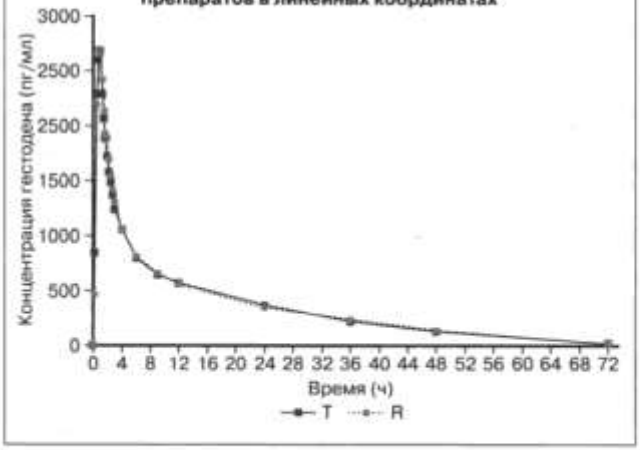


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили концентрации гестодена в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в полулогарифмических (*) координатах

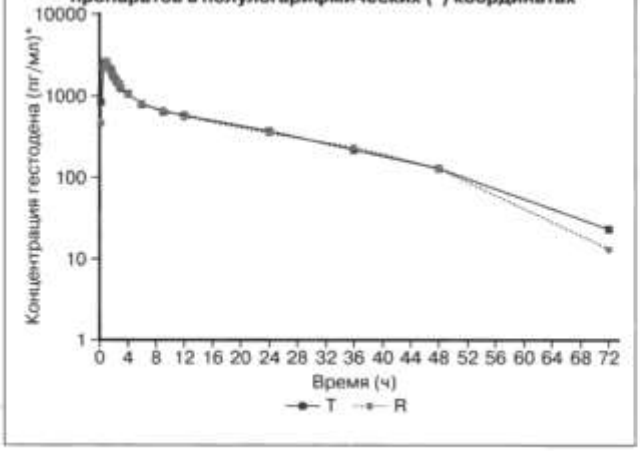
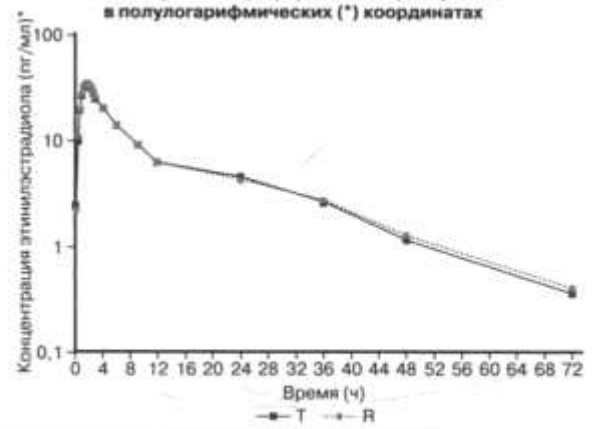


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические профили концентрации этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в линейных координатах



Рис. 4. Усредненные фармакокинетические профили концентрации этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в полулогарифмических (*) координатах



оболочкой, 0,075 мг+0,02 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Логест», таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,02 мг («Байер Фарма АГ», Германия), являются биоэквивалентными.

В исследовании биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 0,075 мг+0,03 мг индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых гестодена и этинилэстрадиола исследуемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (табл. 2).

На рисунках 5–8 представлены усредненные фармакокинетические профили концентрации гестодена и этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата гестодена+этинилэстрадиол (Т) и препарата сравнения «Фемоден» (R).

Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации гестодена и этинилэстрадиола. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-72} и C_{max} гестодена и этинилэстрадиола исследуемого и референтного препаратов полностью соответствуют допустимым пределам 80,00–125,00%.

Таким образом, препараты «ПланиЖенс гесто 30» (гестоден+этинилэстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,03 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и «Фемоден», таблетки,

Таблица 1. Результаты оценки фармакокинетики гестодена+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 0,075 мг+0,02 мг

Результаты оценки фармакокинетики

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность ***гестодена***

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{inter}	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница			
AUC_{0-t}	99,82%	92,90%	107,26%	ДА	79,76%	16,15%
AUC_{0-72}	98,84%	92,32%	105,83%	ДА	78,62%	15,34%
C_{max}	100,55%	95,33%	106,06%	ДА	65,62%	11,95%

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность ***этинилэстрадиола***

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{inter}	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница			
AUC_{0-t}	96,98%	86,78%	108,39%	ДА	74,43%	25,23%
AUC_{0-72}	96,65%	86,70%	107,76%	ДА	73,49%	24,66%
C_{max}	98,24%	94,57%	102,05%	ДА	65,78%	8,52%

Таблица 2. Результаты оценки фармакокинетики гестодена+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 0,075 мг+0,03 мг

Результаты оценки фармакокинетики

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность ***гестодена***

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{inter}	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница			
$AUC_{0-\infty}$	94,73%	87,64%	102,39%	ДА	74,04%	18,16%
AUC_{0-t}	93,48%	86,58%	100,94%	ДА	78,41%	17,92%
AUC_{0-72}	94,32%	87,80%	101,32%	ДА	75,58%	16,70%
C_{max}	99,29%	92,56%	106,52%	ДА	34,19%	16,37%

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность ***этинилэстрадиола***

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{inter}	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница			
$AUC_{0-\infty}$	88,66%	81,76%	96,15%	ДА	191,04%	18,94%
AUC_{0-t}	89,18%	83,85%	94,86%	ДА	137,00%	14,35%
AUC_{0-72}	89,49%	84,30%	95,01%	ДА	130,39%	13,91%
C_{max}	97,72%	94,41%	101,15%	ДА	56,68%	7,99%

покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,03 мг («Байер Фарма АГ», Германия), являются биоэквивалентными.

В исследовании биоэквивалентности препаратов дроспиренона+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 3 мг+0,03 мг индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых дроспиренона и этинилэстрадиола исследуемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (табл. 3).

На рисунках 9–11 представлены усредненные фармакокинетические профили концентрации дроспиренона и этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата дроспиренона+этинилэстрадиол (T) и препарата сравнения «Ярина» (R).

На основании полученных данных можно констатировать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых дроспиренона и этинилэстрадиола тестируемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации дроспиренона и этинилэстрадиола. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-72} и C_{max} дроспиренона и этинилэстрадиола тестируемого и референтного препаратов полностью соответствуют допустимым пределам 80,00–125,00%.

Таким образом, препараты «ПланиЖенс дроспи» (дроспиренон+этинилэстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и «Ярина», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг («Байер Фарма АГ», Германия), являются биоэквивалентными.

Оценка безопасности

Данные по безопасности анализировались на основании следующих показателей:

- клинический осмотр;
- измерение жизненных показателей: артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений и температура тела;

Рис. 5. Усредненные фармакокинетические профили концентрации гестодена в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в линейных координатах

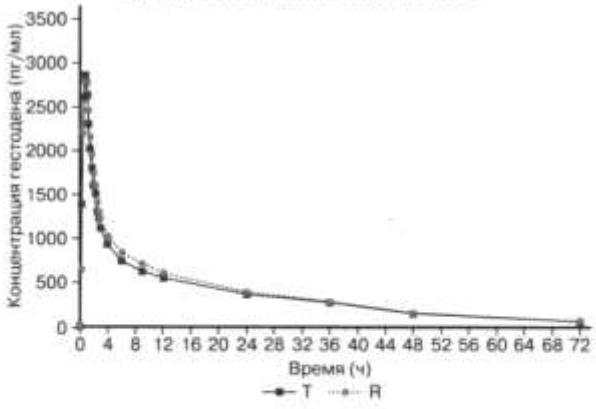


Рис. 7. Усредненные фармакокинетические профили концентрации этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в линейных координатах

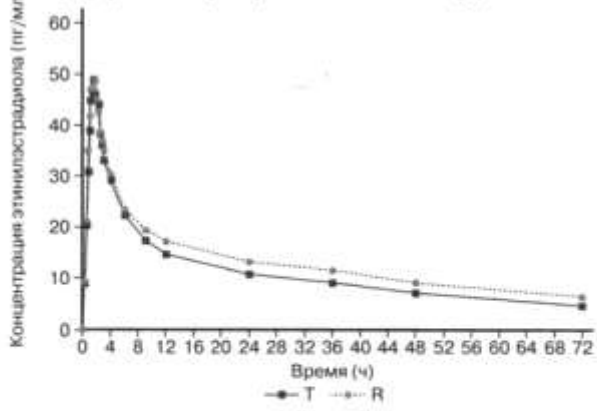


Рис. 6. Усредненные фармакокинетические профили концентрации гестодена в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в полулогарифмических (*) координатах

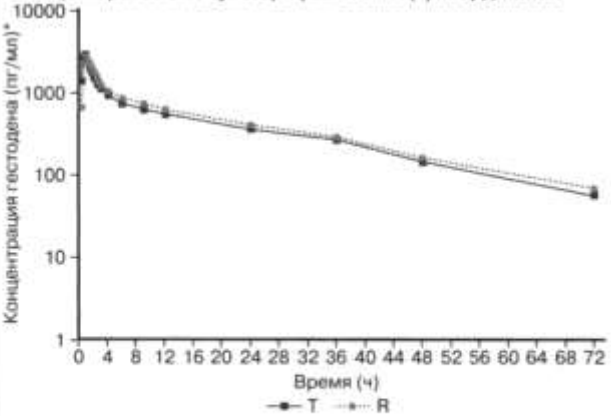


Рис. 8. Усредненные фармакокинетические профили концентрации этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в полулогарифмических (*) координатах

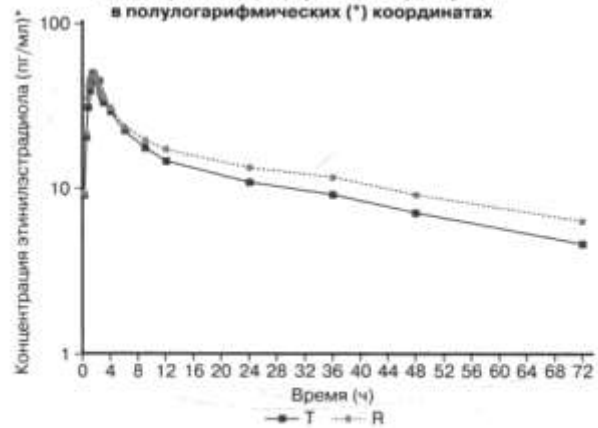


Таблица 3. Результаты оценки фармакокинетики дроспиренона+этинилэстрадиол после однократного перорального приема сравниваемых препаратов в дозе 3 мг+0,03 мг

Результаты оценки фармакокинетики

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность ***дроспиренона***

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{intra}	CV_{inter}
		Нижняя граница	Верхняя граница			
AUC_{0-72}	96,78%	92,08%	101,71%	ДА	10,92%	33,98%
C_{max}	90,84%	86,02%	95,93%	ДА	11,97%	31,41%

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность ***этинилэстрадиола***

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{intra}	CV_{inter}
		Нижняя граница	Верхняя граница			
AUC_{0-72}	104,87%	97,50%	112,81%	ДА	16,06%	46,35%
C_{max}	99,97%	94,70%	105,53%	ДА	11,89%	35,55%

Рис. 9. Усредненные фармакокинетические профили концентрации дроспиренона в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в линейных координатах

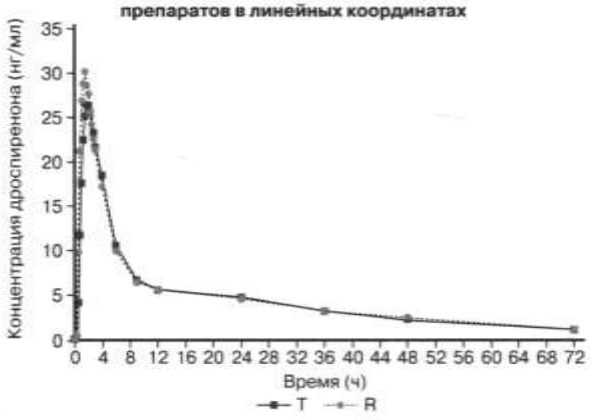
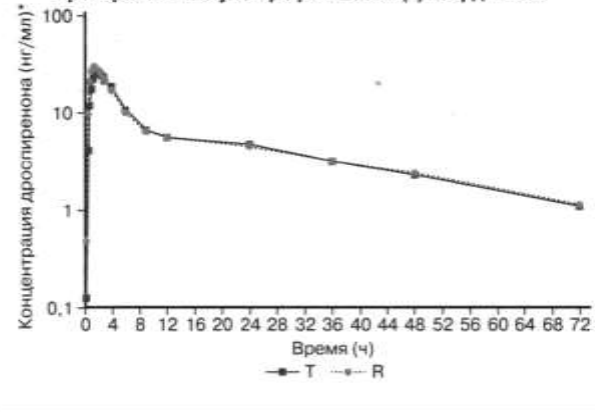


Рис. 11. Усредненные фармакокинетические профили концентрации этинилэстрадиола в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в линейных координатах



Рис. 10. Усредненные фармакокинетические профили концентрации дроспиренона в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого и референтного препаратов в полулогарифмических (*) координатах



- лабораторные обследования по окончании второго периода исследования;
- мониторинг нежелательный явлений (НЯ)/серьезных НЯ.

В исследовании биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол при однократном применении их в дозе 0,075 мг+0,02 мг после приема исследуемого препарата гестодена+этинилэстрадиол зарегистрировано 3 НЯ: головная боль, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), головокружение. После приема препарата сравнения «Логест» зарегистрировано 2 НЯ: головная боль и ОРВИ. В 3 случаях (головокружение, головная боль – 2 случая) связь НЯ с приемом препарата отмечена как сомнительная (маловероятная), в 2 случаях (ОРВИ) – связь отсутствует. В 2 случаях НЯ (ОРВИ) потребовалось назначение дополнительной терапии. Исходом всех НЯ являлось разрешение без последствий для здоровья.

В исследовании биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол при однократном применении их в дозе 0,075 мг+0,03 мг после приема исследуемого препарата гестодена+этинилэстрадиол зарегистрировано 7 НЯ: артериальная гипотензия – 4 случая, головная боль – 2 случая, рвота – 1 случай. После приема препарата сравнения «Фемоден» зарегистрировано 5 НЯ: артериальная гипотензия – 4 случая, головная боль – 1 случай. Во всех случаях связь НЯ с приемом препарата отмечена как возможная. Все НЯ разрешились самостоятельно, дополнительных мер не предпринималось.

В исследовании биоэквивалентности препаратов дроспиренона+этинилэстрадиол при однократном применении их в дозе 3 мг+0,03 мг после приема исследуемого препарата дроспиренона+этинилэстрадиол возникло 32 НЯ: анемия – 1, артериальная гипотензия – 1, герпетические высыпания на губах – 1, головокружение – 1, головная боль – 9, лимфопения – 1, межменструальное кровотечение – 8, моноцитоз – 1, нейтропения – 1, неполная блокада правой ножки пучка Гиса – 1, повышенное количество незрелых гранулоцитов в общем анализе крови – 1, рвота однократно – 2, тошнота – 3, повышение скорости оседания эритроцитов – 1. После приема препарата «Ярина» возникло 8 НЯ: головная боль – 1, задержка менструального цикла – 1, затруднение носового дыхания – 1, межменструальное кровотечение – 1, тошнота – 1, тромбоцитоз – 1, умеренные изменения реполяризации миокарда в области верхушки левого желудочка по ЭКГ – 1, учащение ЧСС – 1. После приема исследуемого препарата дроспиренона+этинилэстрадиол НЯ имели связь с препаратом: вероятную – в 7 случаях, возможную – в 17 случаях, сомнительную – в 2, а отсутствие связи – в 6 случаях. После приема препарата «Ярина» НЯ имели связь с препаратом: вероятную – в 3 случаях, возможную – в 4, сомнительную – в 1. В 1 случае исход НЯ неизвестен (неполная блокада правой ножки пучка Гиса), во всех остальных случаях исходом НЯ было разрешение без последствий. Действий в отношении НЯ не предпринималось.

Во всех исследованиях биоэквивалентности препаратов гестодена+этинилэстрадиол и дроспиренона+этинилэстрадиол во всех случаях тяжесть НЯ оценена как легкая. Серьезных НЯ зарегистрировано не было. Случаев беременности выявлено не было.

По результатам исследования можно сделать вывод о схожем хорошем профиле безопасности исследуемых препаратов.

Заключение

Границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов гестоден+этинилэстрадиол и дроспиренон+этинилэстрадиол находятся в пределах 80,00–125,00%. Эти данные подтверждают, что лекарственные препараты «ПланиЖенс гесто 20», таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,02 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и «Логест», таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,02 мг («Байер Фарма АГ», Германия); «ПланиЖенс гесто 30», таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,03 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и «Фемоден», таблетки, покрытые оболочкой, 0,075 мг+0,03 мг («Байер Фарма АГ», Германия); «ПланиЖенс дроспи», таблетки, покрытые оболочкой, 3 мг+0,03 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и «Ярина», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг+0,03 мг («Байер Фарма АГ», Германия), биоэквивалентны.

Исследуемые препараты обладают сопоставимыми профилями безопасности в сравнении с оригинальными препаратами.

Литература/References

1. *Bearak J., Popinchalk A., Ganatra B., Moller A.-B., Tunçalp Ö., Beavin C.* et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. Lancet Glob. Health. 2020; 8(9): e1152-61. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30315-6.
2. *Ganatra B., Gerdts C., Rossier C., Johnson B.R. Jr, Tunçalp Ö., Assifi A.* et al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010-14: estimates from a Bayesian hierarchical model. Lancet. 2017; 390(10110): 2372-81. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31794-4.
3. *Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J.* et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2(6): e323-33. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
4. *Singh S., Maddow-Zimet I.* Facility-based treatment for medical complications resulting from unsafe pregnancy termination in the developing world, 2012: a review of evidence from 26 countries. BJOG. 2016; 123(9): 1489-98. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13552.
5. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/abortion
6. *Christin-Maitre S.* Worldwide contraception. Med. Sci. (Paris). 2022; 38(5): 457-63. (in French). https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2022058.
7. *de Molina-Fernandez M.I., Reyes-Martí L., De la Flor-López M., Aguarón-García M.J., Roca-Biosca A., Rubio-Rico L.* et al. Medication adherence and contraceptive counseling. Healthcare (Basel). 2023;11(9): 1304. https://dx.doi.org10.3390/healthcare11091304.
8. *Adarve-Hidalgo E., Falguera G., Seguranyes G.* Adherencia y cumplimiento del método anticonceptivo hormonal oral. Matronas Profesión. 2016; 17(1): 28-34.
9. https://drive.google.com/file/d/1eO4kz5jjSNxJzHvAklVN3CdPwOW8ZH10/view Accessed 17.07.23.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.027.
11. *Vinciguerra M., Cascardi E., Lamanna B., Marrone M., Pititto F., Macorano E.* et al. A multi-institutional informed consent proposal as a prevention tool for combined oral contraceptive intake and thrombotic risk. J. Pers. Med. 2023; 13(4): 584. https://dx.doi.org/10.3390/jpm13040584.
12. *Martinelli I., Maino A., Abbattista M., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Artoni A.* et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. Thromb. Res. 2016; 141: 153-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.025.
13. *LaVasseur C., Neukam S., Kartika T., Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery T.G.* Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2022; 6(6): e12763. https://dx.doi.org/10.1002/rth2.12763.
14. *Rosano G.M.C., Rodriguez-Martinez M.A., Spoletini I., Regidor P.A.* Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. ESC Heart Fail. 2022; 9(6): 3761-7. https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.14104.
15. *Schindler A.E.* Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. Int. J. Endocrinol. Metab. 2013; 11(1): 41-7. https://dx.doi.org/10.5812/ijem.4158.
16. *Michels K.A., Pfeiffer R.M., Brinton L.A., Trabert B.* Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. JAMA Oncol. 2018; 4(4): 516-21. https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942.
17. *Black A., Guilbert E., Costescu D., Dunn S., Fisher W., Kives S.* et al. No. 329-canadian contraception consensus part 4 of 4 chapter 9: combined hormonal contraception. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2017; 39(4): 229-68.e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.10.005.

18. *Dellino M., Silvestris E., Loizzi V., Paradiso A., Loiacono R., Minoia C.* et al. Germinal ovarian tumors in reproductive age women: Fertility-sparing and outcome. Medicine (Baltimore). 2020 ;99(39): e22146. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000022146.
19. *van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Doggen C.J., Rosendaal F.R.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009; 339: b2921. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2921.
20. *Li L., Yang X., Tran D., Seo S.K., Lu Y.* Combined oral contraceptives as victims of drug interactions. Drug Metab. Dispos. 2023; 51(6): 718-32. https://dx.doi.org/10.1124/dmd.122.000854.
21. *Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Пономаренко Т.М., Городецкая Г.И.* Гормональная контрацепция: история и инновации. Проблемы репродукции. 2017; 23(4): 37-43. [Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu., Ponomarenko T.M., Gorodetskaya G.I. Hormonal contraception: history and innovations. Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(4): 37-43. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201723437-43.
22. *Potter J., Santelli J.S.* Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. Minerva Pediatr. 2015; 67(1): 33-45.
23. *Dmitrovic R., Kunselman A.R., Legro R.S.* Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2012; 119(6): 1143-50. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318257217a.
24. *Сметник А.А.* Контрацепция с дроспиреноном: влияние на массу тела и некоторые показатели метаболизма липидов. Медицинский совет. 2016; 12: 95-7. [Smetnik A.A. Contraception with drospirenone: effect on the body weight and some lipid metabolism indicators. Medical Council. 2016; (12): 95-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-95-97.
25. *Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А.* Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. т. 1. М.: Гриф и К; 2014: 174-216. [Mironov A.N., Kukes V.G., Petrov V.I., Kuznetsov A.L., Goryachev D.V., Niyazov R.R., Prokofiev A.B., Nedogoda S.V., Frolov M.Yu., Schneider A. Study of bioequivalence of reproduced drugs. In: Guidelines for the examination of medicinal products. vol. 1. Moscow: Grif and K; 2014: 174-216. (in Russian)].
26. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.; 2008. [Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development, Federal State Institution "Scientific Center for Expertise of Medicinal Products". Evaluation of bioequivalence of drugs. Methodical instructions. Moscow; 2008. (in Russian)].
27. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. No 85). [Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union (Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 85). (in Russian)].

Поступила 21.07.2023
Принята в печать 16.08.2023
Received 21.07.2023
Accepted 16.08.2023

Сведения об авторе:
Думановская Мадина Ровилевна, к.м.н., н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, m_dumanovskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7286-6047, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Author's information:
Madina R. Dumanovskaya, PhD, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, m_dumanovskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7286-6047, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Н.Н. СТЕНЯЕВА[1], В.В. САТТАРОВА[2], К.И. ПАШКЕВИЧ[2], Д.Ф. ХРИТИНИН[3], О.А. ОСИПОВА[2], Е.Ю. СТЕНЯЕВ[4]

ВАГИНАЛЬНЫЕ ЛЮБРИКАНТЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ООО Лаборатория «Биоритм», Екатеринбург, Россия
[3]ГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
[4]УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Проведен систематический анализ информации, имеющейся в современной литературе (2010–2022 гг., базы данных Medscape, Medline, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, Google scholar), о безопасности, переносимости, эффективности и особенностях применения вагинальных любрикантов. Представлены основные типы химического состава и физиологические характеристики вагинальных любрикантов, в свете клинических ситуаций рассмотрены таргетные любриканты. В ряде исследований убедительно показано, что большое значение для безопасности любрикантов, кроме показателей pH и осмоляльности, имеет собственная токсичность отдельных компонентов, входящих в их состав. При разработке любрикантов особое внимание уделяется вопросам безопасности не только с позиций влияния на слизистую и микробиоту влагалища женщины, но и совместимости с половыми клетками, оплодотворением и эмбрионами для пар, не предохраняющихся от беременности, а также для применения медицинскими работниками во время манипуляций в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Для пациенток с симптомами вульвовагинальной атрофии (ВВА) любриканты являются альтернативой гормональной терапии; они при нанесении на ткани вульвовагинальной области устраняют явления сухости, обеспечивают увлажнение слизистой, повышают индекс вагинального здоровья. На жизнеспособность лактобацилл осмоляльность геля не влияет. Микробиоциды в форме любриканта – это наиболее удобный способ применения специальных антисептиков с доказанной активностью против инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В составе некоторых любрикантов существуют специальные добавки, назначение которых – усиление генитальной сексуальной реакции во время половых контактов.

***Заключение:** Проведенный анализ научных данных подтверждает целесообразность широкого использования любрикантов при сексуальной дисфункции, в качестве увлажняющих средств при ВВА, а также возможность применения во время беременности, при посткоитальном цистите, для снижения риска инфицирования во время полового акта ИППП.*

***Ключевые слова:** любриканты, лубриканты, половой акт, сухость влагалища, диспареуния, лактобациллы, микробиота, сексуальная дисфункция.*

Вклад авторов: Стеняева Н.Н. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, формирование плана статьи, написание текста рукописи; Саттарова В.В. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Пашкевич К.И., Хритинин Д.Ф. – редактирование и анализ полученных данных; Осипова О.А. – поиск литературных данных; Стеняев Е.Ю. – сбор данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья опубликована при поддержке компании ООО Лаборатория «Биоритм».

Для цитирования: Стеняева Н.Н., Саттарова В.В., Пашкевич К.И., Хритинин Д.Ф., Осипова О.А., Стеняев Е.Ю. Вагинальные любриканты: эффективность, переносимость, безопасность и функциональность. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 203-210
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.179

©A group of authors, 2023

N.N. STENYAEVA[1], V.V. SATTAROVA[2], K.I. PASHKEVICH[2], D.F. KHRITININ[3], O.A. OSIPOVA[2], E.YU. STENYAEV[4]

VAGINAL LUBRICATORS: EFFICACY, TOLERABILITY, SAFETY AND FUNCTIONALITY

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]"Biorhythm" Laboratory LLC, Yekaterinburg, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[4]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A systematic analysis of the information available in modern literature (Medscape, Medline, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, Google scholar databases in 2010–2022) on the safety, tolerability, efficacy and features of the use of vaginal lubricants was carried out. The main types of chemical composition and physiological characteristics of vaginal lubricants are presented; targeted lubricants are considered in the light of clinical situations. A number of studies have convincingly shown that the intrinsic toxicity of individual components of lubricants, in addition to pH and osmolality, are of great importance for the their safety. When developing lubricants, special attention is paid to safety issues, not only from the point of view of the impact on the mucous membrane and microbiota of the woman's vagina, but also compatibility with germ cells, fertilization and embryos for couples who are not protected from pregnancy, as well as for use by medical workers during manipulations in assisted reproductive technology programs. For patients with symptoms of vulvovaginal atrophy (VVA), lubricants are an alternative to hormone therapy; when applied to the tissues of the vulvovaginal region, they eliminate the effects of dryness, provide moisture to the mucosa, and increase the index of vaginal health. The osmolality of the gel does not affect the viability of lactobacilli. Lubricant microbiocides are the most convenient way to use special antiseptics against sexually transmitted infections (STIs) with proven activity. Some lubricants contain special additives enhancing the genital sexual response during sexual intercourse.

***Conclusion:** The analysis of scientific data confirms the feasibility of widespread use of lubricants for sexual dysfunction, as moisturizers for VVA, as well as the possibility of their using during pregnancy, for postcoital cystitis, to reduce the risk of infection with STIs during sexual intercourse.*

***Keywords:** lubricants, sexual intercourse, vaginal dryness, dyspareunia, lactobacilli, microbiota, sexual dysfunction.*

Authors' contributions: Stenyaeva N.N. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, formation of an article plan, writing the text of the manuscript; Sattarova V.V. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; Pashkevich K.I., Khritinin D.F. – editing and analysis of the obtained data; Osipova O.A. – search for literary data; Stenyaev E.Yu. – data collection
Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.
Funding: The article was published with the support of Biorhythm Laboratory LLC.

For citation: Stenyaeva N.N., Sattarova V.V., Pashkevich K.I., Khritinin D.F., Osipova O.A., Stenyaev E.Yu. Vaginal lubricants: efficacy, tolerability, safety and functionality. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 203-210 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.179

В гинекологической и сексологической клинической практике у женщин репродуктивного и менопаузального возраста широко распространены жалобы на дискомфорт, диспареунию (боль при вагинальном проникновении, во время полового акта или после него), ощущение зуда, жжения в области вульвы, часто ассоциированные с сухостью влагалища [1]. Описанные вагинальные симптомы, которые относятся к основным клиническим проявлениям генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), включающего вульвовагинальную атрофию (ВВА), наблюдаются у 40–50% женщин после естественной и хирургической менопаузы, из них у 60% – умеренной или тяжелой степени выраженности [2, 3].

Субъективные симптомы ВВА коррелируют с объективными признаками ГУМС: установлено, что вагинальные симптомы ГУМС имеют линейную связь со снижением сексуального функционирования; в возрасте постменопаузы у женщин с сексуальной дисфункцией ВВА наблюдается в 3,84 раза чаще, чем у женщин без сексуальной дисфункции [4]. У 50% женщин, перенесших рак репродуктивных органов и прошедших его лечение, сухость влагалища и диспареуния ассоциированы с сексуальной дисфункцией [5].

Распространенными причинами диспареунии на фоне вагинальной сухости являются гормональный дисбаланс в пре- и постменопаузе, состояние после оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы, инфекции мочевых путей и влагалища, иммунные расстройства, дерматологические заболевания, радиационная терапия, химиотерапия, прием некоторых лекарственных средств, в том числе антиэстрогенных препаратов, антидепрессантов, использование гигиенических средств [6–10].

Увлажненность вагинального эпителия в состоянии покоя и сексуального возбуждения обеспечивается молекулярными механизмами секреции вагинальной жидкости и выделением секрета парных малых (железы Скина) и больших (бартолиновы железы) желез преддверия влагалища. Также при сексуальном возбуждении у женщин происходит любрикация, которая обеспечивается нейрососудистой реакцией, приводящей к увеличению регионального кровотока, вазоконгестии, генитальному нагрубанию и активации вагинальной секреции [11].

Показаниями к применению любрикантов являются дискомфорт во время интимной близости при недостаточной готовности женщины к половому акту, диспареуния, возникающая вследствие сухости слизистой влагалища.

Вагинальный любрикант – это специальное средство, которое обеспечивает скольжение половых органов во время сексуального контакта. Любрикант помогает устранить сухость при недостатке естественного увлажнения, обеспечивает комфорт во время полового акта, защищает гениталии партнеров от микротравмы (натирания, появления микротрещин и раздражения).

Специальное средство можно считать любрикантом, если оно обеспечивает скольжение на протяжении всего полового акта, поддерживает приятные тактильные ощущения, не оказывает негативного влияния на состояние слизистой (раздражение, пощипывание, жжение и т.д.) и на микробиоту вульвы и влагалища.

Обнаружено, что использование слюны во время полового контакта увеличивает риск приобретения женщиной дрожжевой инфекции [12].

Основные типы химического состава и физиологические характеристики вагинальных любрикантов

Обычно вагинальный эпителий покрыт биологической пленкой, происходящей из субэпителиальной области стенки влагалища, содержащей плотную сеть капилляров, и состоящей из воды, электролитов, низкомолекулярных органических соединений (глюкозы, липидов и аминокислот), белков, ферментов, эпителиальных клеток, лейкоцитов и лимфоцитов [13].

Производители вагинальных любрикантов стремятся в значительной степени воспроизвести физиологические свойства естественного секрета. Качественные любриканты соответствуют по тактильным ощущениям вагинальной жидкости благодаря оптимальной степени мукоадгезии, увлажнения слизистой оболочки, а также влагоудерживающей способности.

Наиболее значимым является критерий мукоадгезии, которая определяет эффективность вагинального любриканта – равномерное распределение по поверхности и способность смачивания поверхности слизистой влагалища без впитывания. Мукоадгезия не имеет абсолютной количественной характеристики, обеспечивается пленкообразующими веществами (гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат натрия, нелетучие полисилоксаны), входящими в состав любрикантов.

При изготовлении любриканта преимущественно используют два типа составов: на водно-гликолевой/глицериновой и на силиконовой основе. В состав водорастворимых любрикантов включены вода, гелеобразователь, влагоудерживающая добавка, которая препятствует высыханию, улучшает распределение по поверхности слизистой полимерных молекул гелеобразователя, и консервант. В основе силикон-содержащих любрикантов используются силиконовые полимеры, обладающие достаточной мукоадгезией и свойством скольжения (таблица).

Главным фактором риска нарушения целостности эпителия во время полового акта является механическое трение. И поэтому основное назначение вагинального любриканта состоит в предотвращении натирания и повреждения половых органов партнеров во время сексуального контакта. Оно обеспечивается длительным сохранением смазывающего слоя во время полового акта. При этом от повреждений кожу и слизистую вульвы и влагалища в случае водорастворимых любрикантов предохраняет высокое содержание влагоудерживающих компонентов (например, глицерина). Защитное действие безводных любрикантов основано на отсутствии эффекта впитывания и испарения (например, за счет содержания силиконов).

Влагоудерживающие свойства любриканта – это способность длительно удерживать воду в составе скользящей пленки, препятствуя ее высыханию. Их количественная характеристика определяется скоростью испарения летучих компонентов, которая напрямую зависит от концентрации гигроскопичных веществ в составе любриканта. Чем выше концентрация, тем лучше влагоудерживающие свойства (что не применимо к безводному любриканту). Влагоудерживающие свойства любриканта обеспечиваются гигроскопичными веществами, такими как многоатомные спирты (глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит), мочевина, соли (хлорид натрия, хлорид магния), бетаин, гиалуроновая кислота.

Нарушение барьерной функции эпителиальной ткани может быть связано с увеличением восприимчивости к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), с изменением микробиоты влагалища и возникновением бактериального вагиноза [14].

Немаловажным фактором риска нарушения целостности эпителия является высокая осмоляльность любриканта, за счет чего он способен повреждать эпителий слизистых оболочек, делая его более проницаемым.

Осмоляльность любриканта характеризует суммарную концентрацию всех растворенных частиц в воде, что не применимо к безводному любриканту. Чтобы не оказывать влияние на целостность эпителия, любрикант должен быть изоосмоляльным по отношению к вагинальным выделениям (370±40 мОсм/кг) [14], но тогда его смазывающие свойства будут подобны воде.

Обычно для гарантии защиты половых органов партнеров от натирания во время сексуального контакта производители вводят в состав любрикантов большое количество гликолей; однако была обнаружена связь между концентрацией увлажняющих компо-

Таблица. Основные типы вагинальных любрикантов

Вид	Состав	Преимущества	Недостатки
Любриканты на водно-гликолевой/ глицериновой основе	Вода, влагоудерживающая и пластифицирующая добавка, пленкообразователь, консервант	Недорогие. Легко смываются. Дают эффект увлажнения. Образуют на поверхности слизистой влагалища пленку, близкую по тактильным ощущениям к естественным женским выделениям. Совместимы с презервативами и изделиями из силикона	Могут влиять на кислотно-щелочной статус влагалищной среды. Могут оказывать влияние на целостность слизистой. Способны влиять на микробиом влагалищной среды
Любриканты на силиконовой основе	Силиконовый полимер	Не влияют на кислотно-щелочной статус влагалищной среды. Инертны к слизистой и не оказывают влияния на ее целостность. Не влияют на микробиом влагалищной среды. Гипоаллергенные. Совместимы с презервативами	Плохо смываются, длительно сохраняются на поверхности слизистой. Несовместимы с изделиями из силикона
Любриканты на масляной основе	Триглицериды жирных кислот (растительные масла), минеральное масло или вазелин, синтетические эмоленты	Не влияют на кислотно-щелочной статус влагалищной среды. Инертны к слизистой и не оказывают влияния на ее целостность. Не влияют на микробиом влагалищной среды	Несовместимы с презервативами. Склоны к окислению и прогорканию при хранении, в результате чего могут вызывать раздражение и аллергическую реакцию. Плохо смываются, длительно оставаясь на поверхности слизистой
Любриканты на водно-силиконовой основе	Вода, силиконовый полимер, гликолевый/ глицериновый пластификатор, консервант	Образуют на поверхности слизистой влагалища пленку, близкую по тактильным ощущениям к естественным женским выделениям. Образуют на поверхности слизистой влагалища силиконовую пленку, которая защищает слизистую от влияния гликолей на целостность эпителия. Совместимы с презервативами и с изделиями из силикона. Не влияют на кислотно-щелочной статус влагалищной среды	Плохо смываются, длительно оставаясь на поверхности слизистой. Влияние на микробиом влагалищной среды не исследовано

нентов в любриканте (гликоли, глицерин) и усилением секреторной реакции слизистой оболочки при осмоляльности более 2200 мОсм/кг [15]. Учитывая имеющиеся данные о способности таких интимных средств нарушать эпителиальную целостность слизистых оболочек и увеличивать риск заражения ИППП, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует значение осмоляльности для любриканта не более 1200 мОсм/кг [16].

Таким образом, в эффективном и безопасном водорастворимом любриканте должны соблюдаться оптимальный баланс между параметрами мукоадгезии, влагоудержания и осмоляльности.

Одним из важных показателей, характеризующих микробиоту, является pH влагалищной среды, который в норме поддерживается в диапазоне 3,8–4,5, что оптимально для жизнедеятельности лактобацилл [17]. Однако pH человеческой спермы имеет значение 7,2. Таким образом, кратковременное, во время полового акта, изменение кислотно-щелочного баланса влагалищной среды не оказывает влияния на жизнеспособность лактобацилл и не приводит к возникновению дисбиоза.

Любриканты не должны влиять на естественный баланс микробиоты влагалищной среды. В клинических исследованиях [18, 19] показано, что наилучшим образом с этой задачей справляются любриканты, в составе которых отсутствуют вещества, способные влиять на кислотно-щелочной баланс, а pH находится в диапазоне от 4 до 7.

Для фиксации pH на определенном уровне используются буферные системы из смеси закисляющих (молочная кислота, лимонная кислота) и защелачивающих (аргинин, триэтаноламин, гидроксид натрия) добавок. Физиологическим показателям pH соответствует, например, буферная смесь молочной кислоты и аргинина. Но, следует отметить, рекомендации по искусственному поддержанию pH в диапазоне 3,8–4,5 с помощью буферной системы лежат в области лечебных задач для женщин с существующим нарушением нормоценоза влагалищной флоры и не относятся к назначению любриканта.

В ряде исследований было убедительно показано, что большое значение для безопасности любрикантов, кроме показателей pH и осмоляльности, имеет собственная токсичность отдельных компонентов, входящих в их состав [18, 20–23]. Установлено, что целостность вагинального эпителия нарушают такие вещества, как поликватерний (катионные полимеры), хелатирующая добавка этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) (более 0,1%), ноноксинол-9, бензалкониум хлорид (более 2%), хлоргексидин (более 2%), безводный глицерин, безводный пропиленгликоль, безводный полиэтиленгликоль. Их наличие в составе

любриканта часто вызывает неприятное ощущение пощипывания в месте нанесения, а также увеличивает риск инфицирования ИППП.

Компоненты водорастворимого любриканта являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. Для сохранения микробиологической чистоты продукта на протяжении всего срока годности любриканта в его состав включают только разрешенные для использования человеком консерванты. Самые распространенные из них: сорбат калия (до 0,6%), бензоат натрия (до 0,5%), метилпарабен (до 0,4%), пропилпарабен (до 0,14%), феноксиэтанол (до 1%), диазолидинилмочевина (до 0,5%), о-кумен-5-ол (до 0,1%), хлоргексидин (до 0,3%) [24].

Для подавления жизнедеятельности разных видов микроорганизмов (бактерии, плесневые и дрожжевые грибы) требуются разные типы консервантов. Поэтому, как правило, в любрикантах используют смесь таких веществ. Любой консервант в силу своего назначения подавлять жизнедеятельность микроорганизмов обладает токсичностью; чем выше его эффективность, тем выше токсичность по отношению к живым организмам. В связи с этим разрешение к использованию любого консерванта регламентировано в области лекарственных, косметических средств и пищевых продуктов. Установлены максимально допустимые дозы использования консерванта в продукте, при которых риск негативного действия на здоровье человека минимален. Таким образом, соблюдается баланс между эффективностью и безопасностью консерванта. Например, сорбат калия и бензоат натрия оказывают низкое токсичное действие на человека, но при этом их способности защитить любрикант на базе гидроксиэтилцеллюлозы от микробной контаминации в процессе использования недостаточно. Риск нанесения ущерба здоровью при использовании микробиологически контаминированного любриканта из-за слабой эффективности консерванта в разы превышает подобный риск от присутствия консерванта. В связи с этим их комбинируют с более токсичным, но в то же время и более эффективным консервантом.

В последние десятилетия на фоне публикаций о негативном влиянии на здоровье человека консервантов в составе продуктов питания и средств для ухода за кожей проведено большое количество научных исследований, посвященных проблеме их безопасности.

Наиболее распространенными и хорошо изученными консервантами являются метилпарабен и пропилпарабен (эфиры гидроксибензойной кислоты); общепризнанна безопасность их использования в пищевой промышленности [25].

В квалификации канцерогенов Международного агентства по изучению рака (МАИР, англ. International Agency for Research on Cancer (IARC)) отсутствуют указания на канцерогенность метилпарабена и пропилпарабена для человека [26].

При разработке любрикантов особое внимание уделяется вопросам безопасности не только с позиций влияния на слизистую и микробиоту влагалища женщины, но и совместимость с половыми клетками, оплодотворением и эмбрионами для пар, не предохраняющихся от беременности, а также для применения медицинскими работниками во время манипуляций в программах вспомогательных репродуктивных технологий в клиниках репродукции [27, 28].

В связи с этим наиболее значимыми факторами являются осмоляльность (ниже 1200 мОсм/кг), эндотоксичность, влияние на подвижность сперматозоидов, целостность ДНК/хроматина сперматозоидов, на проникновение спермы в цервикальную слизь, проникновение спермы в любрикант [29]. Исследования любрикантов проводились на животной модели, оценивались результаты оплодотворения *in vitro*, последующее развитие эмбрионов и риски тератогенных эффектов [30]. Таким образом, были установлены вещества, входящие в состав любрикантов, не препятствующие зачатию и обладающие высоким уровнем безопасности, такие как вода, пропиленгликоль, глицерин, гидроксиэтилцеллюлоза, цетилгидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбомер, фосфат натрия, фосфат калия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, метилпарабен, пропилпарабен, фруктоза, галактоза, ксилоза, фенетиловый спирт, каприлил гликоль, экстракт мускатного шалфея, арабиногалактан.

Клинические ситуации и таргетные любриканты

Наиболее часто к ежедневному использованию любрикантов прибегают женщины в возрасте менопаузального перехода и постменопаузы, когда на фоне эстрогенного дефицита снижается трофическая и секреторная функция эпителия влагалища, что приводит к его истончению, развитию атрофических процессов, снижению продукции влагалищной жидкости, нарушению кислотно-щелочного баланса и появлению сухости, приносящей выраженный дискомфорт. При отказе от применения системных и топических эстрогенсодержащих препаратов при ВВА необходимая интенсивность увлажнения обеспечивается увлажняющими компонентами, введенными в состав используемого средства.

Проведено клиническое исследование [31] влияния гиперосмоляльного любриканта, содержащего 1% Д-пантенол, на pH влагалищной среды, состояние эпителия влагалища, количество вагинальных выделений у женщин. Авторами установлено, что в результате его ежедневного применения в течение 3 месяцев число женщин менопаузального возраста с явлениями ВВА сократилась с 66,7 до 20,0%. Секреторная функция вагинального эпителия улучшилась у 46,3% пациенток репродуктивного возраста и 60,1% пациенток менопаузального возраста. Влияние любриканта, содержащего 1% Д-пантенол, на pH влагалищной среды не установлено.

Представлены данные клинических исследований влияния гиперосмоляльных вагинальных гелей на состояние вагинального эпителия при ежедневном применении в течение 28 дней у женщин репродуктивного возраста [32] и женщин в постменопаузе [33]. Оценка индекса созревания клеток эпителия влагалища (MI), которая опосредованно характеризует сохранение барьерной целостности

эпителия, у женщин в постменопаузе с симптомами ВВА, независимо от применяемого средства, через 56 дней признаков разрушения эпителия не выявила. Увеличение индекса вагинального здоровья свидетельствует о благоприятном влиянии увлажняющих средств на слизистую влагалища. Аналогичные результаты получены при клиническом исследовании гиперосмоляльных вагинальных гелей [34]. В течение 4-недельного периода не реже одного раза в неделю женщинам с сухостью влагалища и диспареунией было предложено использовать любриканты пяти видов с осмоляльностью 1000–5000 мОсм/кг. В результате использования любрикантов выраженные побочные эффекты не установлены, наблюдалось значимое улучшение сексуального функционирования согласно данным опросника «Индекс женской сексуальной функции». Таким образом, несмотря на риск нарушения целостности эпителия под влиянием гиперосмоляльного геля, интенсивное увлажнение слизистой влагалища устраняет явления сухости и связанного с ней дискомфорта. Эффект снижения симптомов ВВА напрямую зависит от концентрации увлажняющих добавок. Клинические данные эффективности изоосмоляльных гелей при сухости влагалища отсутствуют, что может объясняться их неэффективностью при данной клинической ситуации.

Для пациенток с симптомами ВВА любриканты являются альтернативой гормональной терапии; они при нанесении на ткани вульвовагинальной области устраняют явления сухости, обеспечивают увлажнение слизистой, повышают индекс вагинального здоровья. Эти эффекты любрикантов обеспечиваются рядом гигроскопичных компонентов: Д-пантенол (провитамин В5), мочевина, аминокислоты, гиалуроновая кислота, глицерин. Общими требованиями к выбору увлажняющих добавок являются их физиологичность (присутствуют в организме человека в норме), достаточная изученность фармакологического и токсикологического влияния, безопасность применения, низкая вероятность аллергической реакции.

Важное условие применения любрикантов связано с их влиянием на активность лактобацилл. Состав вагинальной микрофлоры может меняться под влиянием менструального цикла, во время беременности, при механическом разрушении бактериального слоя во время полового акта.

На жизнеспособность лактобацилл осмоляльность геля не влияет [14, 18, 20]. Также не установлено значимое негативное или положительное влияние на вагинальный микробиом pH любриканта [19]. Благоприятно влияет на сохранение нормоценоза влагалища входящий в состав любриканта пребиотик (например, инулин) [35], негативно – микробиоциды (хлоргексидин, мирамистин, ноноксинол, бензалкония хлорид и др. антисептики) [18]; как положительно, так и негативно могут влиять кислотно-щелочные добавки (молочная кислота, лимонная кислота, триэтаноламин, гидроксид натрия) [19]. Эти данные необходимо учитывать при рекомендации любриканта женщинам, склонным к дисбиозу, и беременным.

Необходимым условием при случайных половых контактах является предотвращение или снижение риска передачи инфекций. Способность любрикантов препятствовать разрыву презерватива во время полового акта, безусловно, снижает риск заражения ИППП [16].

Микробиоциды в форме любриканта – это наиболее удобный способ применения специальных антисептиков с доказанной активностью против ИППП. Однако установлена способность ряда компонентов в составе микробиоцидов усиливать восприимчивость влагалища к вирусным и бактериальным патогенам ИППП. В научном исследовании [20] показано, что ноноксинол-9 (2%), бензалкониум хлорид (2%), хлоргексидин (2%), ЭДТА (0,1%), пропиленгликоль (9900 мОсм/кг), полиэтиленгликоль (5700 мОсм/кг) увеличивают восприимчивость эпителиальной ткани к инфекции. Аналогичный результат показал любрикант на гликолевой основе (10 000 мОсм /кг). Так как восприимчивость к инфекции развивалась не сразу, а спустя время после воздействия продукта, то был сделан вывод о связи между разрушением целостности эпителия и появлением восприимчивости к инфекции. Не влияли на восприимчивость к инфекции метилпарабен, бензиловый спирт (1%), ЭДТА (0,02%), глицерин (10%, 1700 мОсм /кг), пропиленгликоль (10%, 1700 мОсм /кг).

В глобальном исследовании [18] 10 любрикантов на водной основе, 2 – на жировой основе и 2 силиконовых любрикантов установлены взаимосвязи между их составом и влиянием на целостность эпителия, на жизнеспособность лактобацилл и на репликацию ВИЧ-инфекции *in vitro*. В результате отсутствие токсичности во всех тестах на безопасность показали только два изоосмолярных геля и оба силиконовых любриканта. Линейная взаимосвязь между гиперосмолярностью используемого любриканта и увеличением риска репликации ВИЧ-инфекции не установлена. Выявлено, что любриканты на основе силикона, в отличие от любрикантов на водной основе, наиболее безопасны для эпителиальных клеток и тканей слизистой оболочки.

Посткоитальный цистит – часто рецидивирующее воспаление мочевого пузыря, возникающее в течение полутора суток после интимных отношений или влагалищных манипуляций. Проявляется учащенным болезненным мочеиспусканием, болями внизу живота, поллакиурией. Посткоитальный цистит развивается в результате восходящего инфицирования. При женской гипоспадии и наличии урогименальных тяжей наружное уретральное отверстие во время полового акта смещается в вагину и открывается. Под давлением, возникающим из-за движений полового члена, влагалищная флора забрасывается внутрь мочеиспускательного канала. С целью профилактики проникновения во время полового акта условно-патогенной микрофлоры влагалища в урогенитальный тракт женщины применяется хлоргексидин. В обзоре Касихиной Е.И. [36] описано, что интравагинальные аппликации хлоргексидина в концентрации, варьирующейся от 0,25 до 2%, каждые 4 ч не выявили нежелательных реакций в концентрации менее

1%. В случае повышения концентрации до 1% и более у 13% женщин появились жалобы на жжение или болезненные ощущения. Также на фоне применения гексикона (0,5% хлоргексидина биглюконата) существенно увеличивается высеваемость лакто- и бифидобактерий в сравнении с исходным уровнем (с 29, до 50,6%). Таким образом, использование любриканта с хлоргексидином до 0,5% в качестве антисептика делает оптимальным соотношение польза/риск у пациенток, склонных к посткоитальному циститу.

Существуют специальные добавки в составе некоторых любрикантов, назначение которых – усиление генитальной сексуальной реакции во время половых контактов. Для стимуляции возбуждения, вазоконгестии при оргазмической дисфункции, нарушениях генитальной реакции применяют в составе любриканта разогревающие вещества двух типов.

1) За счет усиления микроциркуляции крови (экстракты специй, производные никотиновой кислоты, ментол, ванилилбутиловый эфир). Однако при изменениях слизистой влагалища (вульвовагиниты, бактериальный вагиноз и пр.) их побочным эффектом может быть неприятное жжение.

2) Безводные гликоли/глицерин, обладающие высокой степенью гиперосмоляльности, побочным действием которых является разрушение эпителиального слоя слизистой влагалища и существенное повышение риска ИППП.

Заключение

Проведенный анализ научных данных о безопасности, переносимости, эффективности и особенностях применения вагинальных любрикантов подтверждает целесообразность их широкого использования при сексуальной дисфункции, в качестве увлажняющих средств при ВВА, а также возможность применения во время беременности, при посткоитальном цистите, для снижения риска инфицирования во время полового акта ИППП.

Необходимы дальнейшие исследования по поиску значимых молекулярных компонентов для любрикантов и увлажняющих интимных средств с целью устранения и предотвращения нарушений секреции, сохранения лактобацилл и микробиоты в целом, а также барьерной функции вагинального эпителия.

Литература/References

1. *Стенявa Н.Н.* Болевое сексуальное расстройство. Медицинский совет. 2022; 16(16): 130-4. [Stenyaeva N.N. Sexual pain disorder. Medical Council. 2022;(16):130-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-130-134.
2. *Portman D.J., Gass M.L.*; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Maturitas. 2014; 79(3): 349-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.013.
3. *Kingsberg S.A., Wysocki S., Magnus L., Krychman M.L.* Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIews of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. J. Sex. Med. 2013; 10(7): 1790-9. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12190.
4. *Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.*; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. Maturitas. 2016; 83: 40-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001.
5. *Krychman M., Millheiser L.S.* Sexual health issues in women with cancer. J. Sex. Med. 2013;10(Suppl. 1): 5-15. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12034.
6. *Lindau S.T., Dude A., Gavrilova N., Hoffmann J.N., Schumm L.P., McClintock M.K.* Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. Menopause. 2017; 24(5): 536-45. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000787.
7. *Calleja-Agius J., Brincat M.P.* The urogenital system and the menopause. Climacteric. 2015;18(Suppl. 1): 18-22. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206.
8. *Ito K., Takamatsu K., Nohno K., Sugano A., Funayama S., Katsuru K.* et al. Factors associated with mucosal dryness in multiple regions and skin: A web-based study in women. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017; 43(5): 880-6. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13290.
9. *Kachnic L.A., Bruner D.W., Qureshi M.M., Russo G.A.* Perceptions and practices regarding women's vaginal health following radiation therapy: a survey of radiation oncologists practicing in the United States. Pract. Radiat. Oncol. 2017; 7(5): 356-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2017.02.003.
10. *Foerster R., Schnetzke L., Bruckner T., Arians N., Rief H., Debus J., Lindel K.* Prognostic factors for long-term quality of life after adjuvant radiotherapy in women with endometrial cancer. Strahlenther. Onkol. 2016; 192(12): 895-904. https://dx.doi.org/10.1007/s00066-016-1037-1.
11. *Стенявa Н.Н., Красный А.М., Григорьев В.Ю.* Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2017; 44: 26-33. [Stenyaeva N.N., Krasny A.M., Grigoryev V.Yu. Vaginal dryness: Molecular biological and sexological aspects. Effective Pharmacotherapy. 2017; 44: 26-33. (in Russian)].
12. *Herbenick D., Reece M., Hensel D., Sanders S., Jozkowski K., Fortenberry J.D.* Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. J. Sex. Med. 2011; 8(1): 202-12. https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x.
13. *Maldonado P.A., Montoya T.I., Acevedo J.F., Keller P.W., Word R.A.* Effects of vaginal conjugated equine estrogens and ospemifene on the rat vaginal wall and lower urinary tract. Biol. Reprod. 2017; 96(1): 81-92. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.144428.
14. *Ayehuniea S., Wungh Y.-Y., Landrya T., Bogojevica S., Coneb R.A.* Hyperosmolal vaginal lubricants markedly reduce epithelial barrier properties in a three-dimensional vaginal epithelium mode. Toxicol. Rep. 2017; 5: 134-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.011.
15. *Adriaens E., Remon J.P.* Mucosal irritation potential of personal lubricants relates to product osmolality as detected by the slug mucosal irritation assay. Sex. Transm. Dis. 2008; 35(5): 512-6. https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181644669.
16. Use and procurement of additional lubricants with male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360. Advisory Note; 2012.
17. *Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Мандрыкина Ж.А.* Микробиоценоз генитального тракта женщины. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 96с. [Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Mandrykina Zh.A. Microbiocenosis of the genital tract of women. 2nd ed., revision and supplement. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 96p. (in Russian)].
18. *Dezzutti C.S., Brown E.R., Moncla B., Russo J., Cost M., Wang L.* et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. PLoS One. 2012; 7(11): e48328. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048328.
19. *Обоскалова Т.А., Пашкевич К.И., Саттарова В.В., Осипова О.А., Зверева К.Г.* Оценка влияния вагинальных лубрикантов на состояние слизистой влагалища, кислотно-щелочной статус и состав вагинального микробиома у

женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 159-70. [Oboskalova T.A., Pashkevich K.I., Sattarova V.V., Osipova O.A., Zvereva K.G. Evaluation of the effect of vaginal lubricants on the vaginal mucosa, acid¬base status, and the composition of the vaginal microbiome in reproductive-aged women. Obstetrics and Gynecology. 2020; (9): 159-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.159-170.

20. *Whaley K.J., Hanes J., Shattock R., Cone R.A., Friend D.R.* Novel approaches to vaginal delivery and safety of microbicides: biopharmaceuticals, nanoparticles, and vaccines. Antiviral Res. 2010; 88(Suppl. 1): S55-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.09.006.
21. *Gorbach P.M., Weiss R.E., Fuchs E., Jeffries R.A., Hezerah M., Brown S.* et al. The slippery slope: lubricant use and rectal sexually transmitted infections: a newly identified risk. Sex. Transm. Dis. 2012; 39(1): 59-64. https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318235502b.
22. *Fashemi B., Delaney M.L., Onderdonk A.B., Fichorova R.N.* Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. Microb. Ecol. Health Dis. 2013; 24. https://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.19703.
23. *Cunha A.R., Machado R.M., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J., das Neves J., Palmeira-de-Oliveira R.* Characterization of commercially available vaginal lubricants: a safety perspective. Pharmaceutics. 2014; 6(3): 530-42. https://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics6030530.
24. ТР ТС 009/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». [TR TS 009/2011 Technical Regulations of the Customs Union "On the Safety of Perfumes and Cosmetics Products". (in Russian)].
25. 21 CFR 184.1490 (USFDA); U.S. National archives and records administration's electronic code of federal regulations. Available at: https://www.ecfr.gov. Accessed 24.10.2016.
26. Toxin and Toxin Target Database (T3DB). Available at: https://www.t3db.ca/toxins/T3D3979 Available at: https://www.t3db.ca/toxins/T3D3977
27. *Steiner A.Z., Long D.L., Tanner C.* Effect of vaginal lubricants on natural fertility. Obstet. Gynecol. 2012; 120(1): 44-51. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825b87ae.
28. *Wilson S.L., Adam J.K., Naidu Krishna S.B.* Effects of vaginal lubricants on In-Vitro progressive spermatozoa motility. Afr. J. Reprod. Health. 2017; 21(3): 96-101. https://dx.doi.org/10.29063/ajrh2017/v21i3.9.
29. United States Food and Drug Administration (2017) Product classification: lubricant, personal, gamete, fertilization, and embryo compatible.
30. *Ellington J.E., Clifton G.D.* Gamete, fertilization and embryo compatible lubricants: The New FDA Product Code 'PEB' updates the standard of care for trying-to-conceive couples. J. Womens Health, Issues Care. 2017; 7: 1. https://dx.doi.org/10.4172/2325-9795.1000297.
31. *Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., Саттарова В.В.* Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода. Уральский медицинский журнал. 2015; 5: 45-9. [Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Zvychainy M.A., Sattarova V.V. Vaginal lubricants as vagina mucous trophic and secret function correction factor in childbearing and menopausal age. Ural Medical Journal. 2015; (5): 45-9. (in Russian)].
32. *Nappi R.E., Benedetto C., Campolo F., Martella S., Tosti C., Cianci A.* et al. Efficacy, tolerability and safety of a new medical device, Monurelle Biogel1 vaginal gel, in the treatment of vaginal dryness: a randomized clinical trial in women of reproductive age. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 203: 82-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.005.
33. *Nappi R.E., Cagnacci A., Becorpi A.M., Nappi C., Paoletti A.M., Busacca M.* et al. Monurelle Biogel vaginal gel in the treatment of vaginal dryness in postmenopausal women. Climacteric. 2017; 20(5): 467-75. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1335703.
34. *Palacios S., Hood S., Abakah-Phillips T., Savania N., Krychman M.* A randomized trial on the effectiveness and safety of 5 water-based personal lubricants. J. Sex. Med. 2023; 20(4): 498-506. https://dx.doi.org/10.1093/jsxmed/qdad005.
35. Protocol In-Vivo «User Test: Controlling Effect of BIOLIN P in Feminine Wash», GOBIOTICS BV, Netherlands, Date 1' Version: 26/05/2004 Version: 03; Date Revision: 25/07/2018 Revison: 01. Available at: https://www.gobiotics-ingredients.com
36. *Касихина Е.И.* Хлоргексидин: обзор лечебных возможностей и потенциальных клинических показаний в практике акушера-гинеколога и венеролога. Акушерство и гинекология. 2013; 4: 4-9. [Kasikhina E.I. Chlorhexidine: a review of treatment options and potential clinical indications in the practice of an obstetrician/gynecologist and a venereologist. Obstetrics and Gynecology. 2013; (4): 4-9. (in Russian)].

Поступила 31.07.2023
Принята в печать 08.08.2023
Received 31.07.2023
Accepted 08.08.2023

Сведения об авторах:

Стеняева Наталья Николаевна, к.м.н., с.н.с. отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)538-03-34, nataliasten@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6495-3367, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Саттарова Валерия Викторовна, главный специалист по разработке, ООО Лаборатория «Биоритм», +7(912)244-30-79, SVV73@yahoo.com, 620091, Россия, Екатеринбург, ул. Фронтовых бригад, соор. 19.

Пашкевич Казимир Иосифович, д.х.н., профессор, директор, ООО Лаборатория «Биоритм», +7(343)214-80-50, info@bior.ru, 620091, Россия, Екатеринбург, ул. Фронтовых бригад, соор. 19.

Хритинин Дмитрий Федорович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, https://orcid.org/0000-0001-9107-2357, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Осипова Ольга Анатольевна, к.х.н., начальник ОКК, ООО Лаборатория «Биоритм», +7(906)808-96-73, formulator@bior.ru, 620091, Россия, Екатеринбург, ул. Фронтовых бригад, соор. 19.

Стеняев Евгений Юрьевич, студент 5 курса Медицинского факультета иностранных учащихся учреждения образования, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, +7(905)579-73-81.

Authors' information:

Natalya N. Stenyaeva, Ph.D., Senior Researcher at the Department of Andrology and Urology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)538-03-34, nataliasten@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6495-3367, 117997, Russia, Moscow, Ak. Oparina str., 4.

Valeria V. Sattarova, Chief Specialist, Biorhythm Laboratory LLC, +7(912)244-30-79, SVV73@yahoo.com, 620091, Russia, Yekaterinburg, Front Brigades str., 19.

Kazimir I. Pashkevich, Dr. Sci. (Chemistry), Professor, Director, Biorhythm Laboratory LLC, +7(343)214-80-50, info@bior.ru, 620091, Russia, Yekaterinburg, Front Brigades str., 19.

Dmitry F. Khritinin, Corresponding Member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)609-14-00, https://orcid.org/0000-0001-9107-2357, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

Olga A. Osipova, Ph.D., Head of the Quality Control Division, Biorhythm Laboratory LLC, +7(906)808-96-73, formulator@bior.ru, 620091, Russia, Yekaterinburg, Front Brigades str., 19.

Evgeny Yu. Stenyaev, 5th year student of the Medical Faculty of Foreign Students of the Educational Institution, Belarusian State Medical University, Minsk, +7(905)579-73-81.

Bioritmlab®
always high quality

Российский производитель средств для комфортных и безопасных интимных отношений
ООО Лаборатория «Биоритм»

Сертификат ISO 9001
Сертификат ISO 13485

ВАГИНАЛЬНЫЕ ЛУБРИКАНТЫ

для увлажнения, длительного скольжения, комфорта в интимной и повседневной жизни женщины

Широкий выбор с учётом клинической ситуации

Для защиты и увлажнения слизистой влагалища при интимной близости



Увлажняющий интимный гель Active Glide Hyaluronic благодаря гиалуроновой кислоте оказывает длительное и интенсивное увлажняющее действие.

Увлажняющий интимный гель Active Glide Prebiotic с комплексом пребиотиков создаёт питательную среду для полезной микрофлоры влагалища. Предотвращает возникновение дисбиоза.

Увлажняющий интимный гель Active Glide Allantoin. В состав входит аллантоин, который оказывает успокаивающее действие на раздражённую слизистую.



Любрикант INTIM silicon с бетаином — продолжительный смазывающий эффект силикона и длительное ощущение увлажнённости во время интимной близости.

Увлажняющий интимный гель Sensitive для чувствительной кожи и слизистой интимной зоны. Формула на базе экстракта льна бережно сохраняет целостность эпителия.



Лубрикант О'кей плюс с хлоргексидином (0,05%) помогает в ситуациях, когда требуется антимикробная защита: посткоитальный цистит, использование пессария при генитальном пролапсе.

Для ежедневного гигиенического ухода при вульвовагинальной атрофии



Увлажняющий интимный гель INTIM HEALTH 45+ интенсивно увлажняет ткани половых органов, возвращая ощущение комфорта в период менопаузы. Действует за счёт специального комплекса мочевины, аргинина и молочной кислоты.



Гель для женщин Intim Fitness для профилактики генитального пролапса. Комплекс экстрактов настурции, ржи, гиалуроновой кислоты и аргинина восстанавливает упругость влагалища. Упражнения для тренировки интимных мышц подробно описаны в инструкции, прилагаемой к гелю.

По вопросам сотрудничества:
+7 343 214-80-50
bior-lab.ru

Приобрести продукцию можно в интернет-магазине: biorshop.ru

РЕКЛАМА

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2023

Е.С. ЕЛИЗАРОВА, О.А. ПАРФЁНОВА, Г.В. ФИЛИППОВИЧ, А.В. ПЫРЕГОВ

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИЕЙ, ТАКТИКА ВРАЧА АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА

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

Актуальность: *Острая перемежающаяся порфирия – группа редких наследственных метаболических заболеваний, обусловленных генетическим дефектом ферментов, участвующих в биосинтезе гема, который приводит к избыточному накоплению в организме порфиринов. Хирургическое вмешательство и прием различных препаратов могут привести к обострению острой перемежающейся порфирии.*

Описание: *В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 25 лет с диагнозом: Беременность 38 недель. Острая перемежающаяся порфирия, состояние после двух курсов терапии аргинатом-гема от 2019 г., клинико-гематологическая компенсация. Порфирийная полинейропатия. Хроническая болезнь почек 2 стадии. Пациентка госпитализирована в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова после проведения телемедицинской консультации в удовлетворительном состоянии для обследования и подготовки к оперативному родоразрешению. На фоне беременности клинически значимой полинейропатии, неврологического дефицита, дисфункции вегетативной нервной системы не выявлено. За 3 дня до даты родоразрешения проводили инфузионную подготовку 20% раствором глюкозы 1000 мл в сутки, ежедневный контроль натрия в сыворотке крови, однократное определение в моче уровня порфириногена (69 мг/л). Методом выбора послужила общая сбалансированная анестезия. Послеоперационный период протекал без респираторных и гемодинамических нарушений. Осуществляли контроль уровней натрия и железа в сыворотке крови, маркеров воспаления, креатинина, ферритина, мочевины. Введения аргината-гема не потребовалось вследствие хорошей предоперационной подготовки. Через 24 ч после операции пациентка переведена в профильное отделение. Выписана на 7-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии.*

Заключение: *Представленное наблюдение демонстрирует возможность благоприятного течения беременности, родов и послеродового периода при компенсации порфирии, оптимальном выборе способа родоразрешения и анестезии, адекватной предоперационной подготовке.*

Ключевые слова: *беременность, острая перемежающаяся порфирия, триггеры обострения порфирии, диагностика, анестезиологическая тактика.*

Вклад авторов: Елизарова Е.С., Парфенова О.А., Филиппович Г.В., Пырегов А.В. – концепция и дизайн исследования; Елизарова Е.С. – сбор и обработка материала; Елизарова Е.С., Пырегов А.В. – написание текста; Пырегов А.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Елизарова Е.С., Парфёнова О.А., Филиппович Г.В., Пырегов А.В. Особенности ведения родов и послеродового периода у пациентки с острой перемежающейся порфирией, тактика врача анестезиолога-реаниматолога. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 212-215
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.324

©A group of authors, 2023

E.S. ELIZAROVA, O.A. PARFENOVA, G.V. FILIPPOVICH, A.V. PYREGOV

THE MANAGEMENT OF CHILDBIRTH AND THE POSTPARTUM PERIOD IN A PATIENT WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA, AN ANESTHESIOLOGIST/RESUSCITATOR'S TACTICS

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

Background: *Acute intermittent porphyria is a group of rare hereditary metabolic diseases caused by a genetic defect of the enzymes involved in heme biosynthesis that leads to the excessive accumulation of porphyrins in the*

body. Surgical intervention and the use of various medications can result in an exacerbation of acute intermittent porphyria.

Case report: *The paper describes a clinical case of a 25-year-old patient diagnosed as having 38 week's gestation, acute intermittent porphyria, a condition after two heme arginate therapy cycles started in 2019, and clinical hematological compensation, porphyritic polyneuropathy, Stage 2 chronic kidney disease. The patient was admitted in a satisfactory condition to the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, after a telemedical consultation to be examined and prepared for surgical delivery. There was no clinically significant polyneuropathy, neurological deficit, and autonomic nervous system dysfunction during pregnancy. Three days before the date of delivery, infusion preparation was done using a 20% glucose solution of 1000 ml per day, daily serum sodium monitoring, single determination of the urinary porphyrinogen level (69 mg/l). General balanced anesthesia was the method of choice. The postoperative period occurred without respiratory and hemodynamic disorders. The investigators monitored the levels of serum sodium and iron, blood inflammation markers, creatinine, ferritin, and urea. The administration of heme arginate was not required due to her good preoperative preparation. At 24 hours after surgery, the patient was transferred to the specialized unit. She was discharged in a satisfactory condition on 7 postoperative days.*

Conclusion: *The described case demonstrates that there can be a favorable course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in porphyria compensation, optimal choice of a method for delivery and anesthesia, adequate preoperative preparation.*

Keywords: *pregnancy, acute intermittent porphyria, porphyria exacerbation triggers, diagnosis, anesthesiological tactics.*

Authors' contributions: Elizarova E.S., Parfenova O.A., Filippovich G.V., Pyregov A.V. – concept and design of the investigation; Elizarova E.S. – material collection and processing; Elizarova E.S., Pyregov A.V. – writing the text; Pyregov A.V. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The female patient has signed an informed consent form to the publication of her data.

For citation: Elizarova E.S., Parfenova O.A., Filippovich G.V., Pyregov A.V. The management of childbirth and the postpartum period in a patient with acute intermittent porphyria, an anesthesiologist/resuscitator's tactics. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 212-215 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.324

Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) – редкое наследственное нарушение метаболизма гема, наследуется по аутосомно-доминантному типу [1, 2]. Только 10–15% носителей гена имеют клинический синдром [1, 2]. Распространенность ОПП в Европе составляет 1:20 000 [3].

Первый приступ острых порфирий может развиваться в возрасте 14–16 лет, значительно чаще у женщин [4]. Порфириновый криз включает эпизодические острые приступы нейровисцеральной боли, периферическую невропатию, гипонатриемию, дисфункцию вегетативной нервной системы, выделение мочи красного цвета [4]. Проявление симптомов связано с эндогенным или экзогенным повышением уровня прогестерона – приемом оральных контрацептивов, беременностью, во время лютеиновой фазы менструального цикла. Также к провоцирующим факторам можно отнести употребление спиртных напитков, инсоляцию, применение определенных лекарственных средств, стресс, инфекцию [5]. Беременность представляет собой существенный фактор риска у пациентов, страдающих ОПП [5]. В 90% случаев обострение происходит во время беременности [5]. Клинический синдром при ОПП проявляется в основном острыми приступами, особенно в I триместре [6].

Беременность у женщин с ОПП связана с более высокими показателями самопроизвольных абортов, артериальной гипертензией, рождением детей с низкой массой тела и высокой смертностью 2–42% [4, 6].

Лабораторно ОПП основывается на определении в моче избытка порфиринов, а в биохимическом анализе крови отмечается гипонатриемия [6, 7].

Целью терапии является прерывание прогрессии ОПП [8]. Показаниями к началу лечения, направленного на подавление синтеза аминолевуленовой кислоты (АЛК) и порфобилиногена (ПБГ), служат симптомы, характерные для атаки ОПП, и повышение показателей порфиринового обмена [8, 9].

В качестве патогенетической терапии используют аргинат-гема. Этот препарат снижает активность АЛК-синтетазы в печени по механизму отрицательной обратной связи. Внутривенное введение гемина приводит к биохимической ремиссии, т.е. к снижению экскреции АЛК и ПБГ, что достаточно для прекращения атаки ОПП, при условии исключения всех провоцирующих факторов [8, 9].

Также используются высокоуглеводные диеты, внутривенное введение глюкозы было предложено в 1964 г. Глюкоза снижает активность фактора (PGC-1α), который напрямую индуцирует транскрипцию АЛК-синтетазы. Такой вид лечения используют пациентам с легкими атаками острой порфирии (неинтенсивный болевой синдром, отсутствие неврологических проявлений и электролитных нарушений) или при невозможности проведения терапии гемином – введение 10–20–40% раствора глюкозы (1–2 л в сутки) [10].

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 25 лет, поступила в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова для родоразрешения с диагнозом: Беременность 38 недель. ОПП, состояние после двух курсов терапии аргинатом-гема от 2019 г., клинико-гематологическая компенсация. Порфирийная полинейропатия. Хроническая болезнь почек 2 стадии.

Впервые порфириновый криз развился в 2019 г., у пациентки отмечались резкие боли в животе при отсутствии перитонеальных признаков, тяжелая неврологическая симптоматика в виде глубокого тетрапареза с минимальными движениями в кистях, менингеальные знаки, когнитивные нарушения и выделение мочи красного цвета. Лабораторно отмечались гипонатриемия 125 ммоль/л, а также повышение в 44 раза уровня порфириногена в моче (до 150 мг/л). Была диагностирована ОПП, пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НМИЦ гматологии. Пациентке проведены 2 курса терапии аргинатом-гема, инфузионная терапия раствором глюкозы 20% – 1500 мл в сутки, массивная антибиотикотерапия, антикоагулянтная терапия, санационная бронхоскопия вследствие обтурации бронхиального дерева на фоне пареза дыхательной мускулатуры. На фоне лечения достигнут регресс неврологического дефицита. По июнь 2022 г. – клинико-гематологическая компенсация.

С 2021 г. хроническая болезнь почек 3а стадии, хронический панкреатит – обострение 2 раза в год.

Течение настоящей беременности без существенных особенностей.

Пациентка госпитализирована в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова после проведения телемедицинской консультации в плановом порядке на сроке беременности 38 недель для обследования и подготовки к родоразрешению.

На момент осмотра состояние удовлетворительное. На фоне беременности значимого ухудшения состояния не отмечала. Явной клинически значимой полинейропатии, неврологического дефицита, дисфункции вегетативной нервной системы не выявлено. При естественном родоразрешении имеется риск развития вторичной родовой слабости в связи с остаточными явлениями полинейропатии.

Было принято решение о плановом оперативном родоразрешении. Мы предварительно связались со специалистами НМИЦ гематологии для обеспечения пациентки препаратом аргината-гема на случай возникновения порфиринового криза.

За 3 дня до даты родоразрешения проводили инфузионную подготовку 20% раствором глюкозы 1000 мл в сутки.

В дополнение проводились ежедневный контроль натрия в сыворотке крови, однократное определение в моче уровня порфириногена (69 мг/л, в норме до 3,4 мг/л).

Для оперативного родоразрешения следует избегать регионарной анестезии, поскольку нейропатия может начаться остро и быстро прогрессировать [9]. Методом выбора послужила общая сбалансированная анестезия. Интраоперационно проводился постоянный контроль витальных функций. Для анестезии применялись препараты, относящиеся к «возможно безопасной» категории [11]. На вводную анестезию был использован пропофол 250 мг внутривенно струйно, круарон 80 мг внутривенно струйно. После интубации трахеи началась искусственная вентиляция легких аппаратом Drager в режиме VCV с параметрами ДО 500 мл, ЧДД 14 в минуту, PEEP 3 см рт.ст., FiO_2 50%. На поддержание анестезии были использованы фентанил 0,4 мг внутривенно дробно, севофлюран концентрация на выдохе 1,5 Об.%. В качестве инфузионно-трансфузионной терапии: раствор глюкозы 10% 400 мл, раствор Рингера 500 мл, раствор стерофундина 500 мл, аутоэритроциты Ht50% 250 мл. В операционной проводилась утеротоническая терапия окситоцином 10 МЕ внутривенно капельно. До экстубации в операционной с целью послеоперационного обезболивания выполнен ТАР-блок (transverse abdominis plane block), был введен бупивакаин 40 мг и 0,9% NaCl 18 мл с обеих сторон в поперечное пространство живота под УЗ-навигацией.

Интраоперационно кровопотеря составила 600 мл, инфузионно-трансфузионная терапия в объеме 1650 мл, диурез 100 мл, моча светло-желтого цвета. Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте – 8 баллов, через 5 минут – 9 баллов.

После восстановления адекватного самостоятельного дыхания, сознания, мышечного тонуса, кашлевого рефлекса проведена экстубация трахеи. Пациентка переведена в ОРИТ в сопровождении анестезиолога.

Послеоперационный период протекал без респираторных и гемодинамических нарушений. Дизуретических явлений не выявлено, моча светло-желтого цвета. В послеоперационном периоде в ОРИТ в качестве анальгетической терапии был назначен трамал 100 мг внутримышечно до 4 раз в сутки, промедол (тримеперидин) 2% 1 мл внутримышечно, в качестве инфузионно-трансфузионной терапии: 10% раствор глюкозы 1000 мл в сутки, утеротоническая терапия: окситоцин 10 МЕ внутривенно капельно, профилактика тромбоэмболических осложнений: эластическая компрессия нижних конечностей, эниксум 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки. Проводился контроль: натрия и железа в сыворотке крови, маркеров воспаления, креатинина, ферритина, мочевины.

Введения аргината-гема не потребовалось вследствие хорошей предоперационной подготовки. Через сутки после операции пациентка переведена в профильное отделение. Через неделю после операции выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение

По нашему мнению, тактика врача анестезиолога-реаниматолога заключается в следующем.

1. Использование лекарственных средств согласно списку разрешенных препаратов, который изложен на сайте http://porphyriadrugs.com.

2. Адекватная премедикация (профилактика стресса): дроперидол, хлоралгидрат, мидазолам.

3. Применение общей сбалансированной анестезии.

4. Контроль ионов натрия в сыворотке крови в интра- и послеоперационном периоде.

Представленное наблюдение демонстрирует возможность благоприятного течения беременности, родов и послеродового периода при компенсации порфирии, оптимальном выборе способа родоразрешения и анестезии, адекватной предоперационной подготовке.

Литература/References

1. *Aggarwal N., Bagga R., Sawhney H., Suri V., Vasishta K.* Pregnancy with acute intermittent porphyria: a case report and review of literature. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2002; 28(3): 160-2. https://dx.doi.org/10.1046/j.1341-8076.2002.00024.x.
2. *González-Arriaza H.L., Bostwick J.M.* Acute porphyrias: A case report and review. Am. J. Psychiatry. 2003; 160(3): 450-9. https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.450.
3. *Doss M., Verspohl F.* The "glucose effect" in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria. Klin. Wochenschr. 1981; 59(13): 727-35. https://dx.doi.org/10.1007/BF01721260.
4. *Farfaras A., Zagouri F., Zografos G., Kostopoulou A., Sergentanis T.N., Antoniou S.* Acute intermittent porphyria in pregnancy: A common misdiagnosis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2010; 37(4): 256-60.
5. *Anderson K.E.* LHRH analogues for hormonal manipulation in acute intermittent porphyria. Semin. Hematol. 1989; 26(1): 10-5.
6. *Kantor G., Rolbin S.H.* Acute intermittent porphyria and caesarean delivery. Can. J. Anaesth. 1992; 39(3): 282-5. https://dx.doi.org/10.1007/BF03008790.
7. *Pierach C.A., Weimer M.K., Cardinal R.A., Bossenmaier I.C., Bloomer J.R.* Red blood cell porphobilinogen deaminase in the evaluation of acute intermittent porphyria. J. Am. Med. Assos. 1987; 257(1): 60-1.
8. *Hift R.J., Meissner P.N.* An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. Medicine (Baltimore). 2005; 84(1): 48-60. https://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000152454.56435.f3.
9. *Yarra P., Faust D., Bennett M., Rudnick S., Bonkovsky H.L.* Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria. Mol. Genet. Metab. Rep. 2019; 19: 100450. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.01.002.
10. *Dias Silva C., Mateus J.E., Teles C., Vaio T.* Acute intermittent porphyria: analgesia can be dangerous. BMJ Case Rep. 2019; 12(9): e231133. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231133.
11. http://porphyriadrugs.com

Поступила 22.12.2022
Принята в печать 16.08.2023
Received 22.12.2022
Accepted 16.08.2023

Сведения об авторах:
Елизарова Елена Сергеевна, врач анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(960)821-67-78, elizarova@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-3368-0711, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Парфёнова Ольга Анатольевна, врач гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(925)436-09-01, Parfenony@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Филиппович Геннадий Викторович, врач анестезиолог реаниматолог, сотрудник кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)052-39-33, g_filippovich@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, a_pyregov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Elena S. Elizarova, anesthesiologist-resuscitator, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(960)821-67-78, e-elizarova@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-3368-0711, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Olga A. Parfenova, hematologist, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(925)436-09-01, Parfenony@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Gennady V. Filippovich, anesthesiologist resuscitator, researcher at the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(915)052-39-33, g_filippovich@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Alexey V. Pyregov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, a_pyregov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

И.В. ИГНАТКО[1], И.М. БОГОМАЗОВА[1], Е.В. ТИМОХИНА[1], В.С. БЕЛОУСОВА[1], Е.Л. МУРАВИНА[2], Ю.А. САМОЙЛОВА[2], Т.В. РАССКАЗОВА[2], Г.О. ЗАЙРАТЬЯНЦ[2,3], А.Н. САЛАХУТДИНОВА[1]

ЭХИНОКОККОЗ ЛЕГКИХ И БЕРЕМЕННОСТЬ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность: *Эхинококкоз – паразитарное заболевание, возбудителем которого являются личинки ленточных червей. В желудочно-кишечном тракте промежуточных хозяев, в качестве которых выступают травоядные животные и люди, высвобождаются онкосферы, гематогенно распространяющиеся по большому кругу кровообращения и наиболее часто поражающие печень (44–85%) и легкие (15–20%). Клинические симптомы эхинококкоза у человека зависят от локализации и размеров кист. Инструментальная диагностика основана на применении различных методов визуализации. Снижение клеточного иммунитета и повышение концентрации стероидных гормонов во время беременности приводят к значительному росту эхинококковых кист, что нередко осложняется их разрывом.*

Описание: *Повторнобеременная 36 лет на сроке гестации 30 недель доставлена в акушерский стационар с жалобами на приступообразный кашель и ощущение нехватки воздуха при показателях сатурации кислорода 94%. При осмотре пациентки отмечались тахипноэ, тахикардия и нарастание одышки. По результатам анализов крови выявлены гипоксемия, гипокапния и увеличение уровня С-реактивного белка. При КТ органов грудной клетки обнаружено наличие округлых образований в нижних долях обоих легких со слоистой капсулой и подкапсульным расположением пузырьков газа, соответствующих наличию паразитарных кист. Принято решение о хирургическом удалении образований с предварительным досрочным родоразрешением пациентки. Данные гистологического исследования подтвердили эхинококковый генез поражения легких.*

Заключение: *В III триместре беременности быстрые темпы роста матки, ассоциированные с повышением внутрибрюшного давления и смещением диафрагмы кверху, являются фактором высокого риска разрыва паразитарных кист, что создает угрозу для жизни матери и плода вследствие развития анафилактической реакции. Поскольку хирургическое удаление кист на фоне пролонгирования беременности также создает риск их разрыва, на первом этапе было произведено досрочное родоразрешение пациентки посредством кесарева сечения. Благодаря согласованному взаимодействию специалистов различного профиля материнские и перинатальные исходы оказались благоприятными.*

Ключевые слова: *эхинококкоз и беременность, эхинококкоз легких, эхинококковые кисты легких.*

Вклад авторов: Игнатко И.В., Муравина Е.Л., Богомазова И.М. – концепция и дизайн исследования; Богомазова И.М., Салахутдинова А.Н., Зайратьянц Г.О. – сбор и обработка материала; Богомазова И.М., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В. – обработка данных; Богомазова И.М., Салахутдинова А.Н. – написание текста; Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В., Зайратьянц Г.О., Салахутдинова А.Н. Эхинококкоз легких и беременность. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 216-222
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.98

©A group of authors, 2023

I.V. IGNATKO[1], I.M. BOGOMAZOVA[1], E.V. TIMOKHINA[1], V.S. BELOUSOVA[1], E.L. MURAVINA[2], YU.A. SAMOYLOVA[2], T.V. RASSKAZOVA[2], G.O. ZAYRATYANTS[2,3], A.N. SALAKHUTDINOVA[1]

ECHINOCOCCOSIS OF THE LUNG AND PREGNANCY

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[2]S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia
[3]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Background: *Echinococcosis is a parasitic disease caused by the larvae of tapeworms. In the gastrointestinal tract of intermediate hosts, which are herbivores and humans, oncospheres are released, hematogenically spreading through the systemic circulation and most frequently affecting the liver (44–85%) and lung (15–20%). The clinical symptoms of human echinococcosis depend on the site and size of cysts. Instrumental diagnosis is based on the use of various imaging methods. A decrease in cellular immunity and a rise in the concentration of steroid hormones during pregnancy lead to a significant increase in echinococcal cysts, which is often complicated by their rupture.*

Case report: *A 36-year-old repeatedly pregnant woman at 30 weeks' gestation was taken to an obstetric hospital with complaints of paroxysmal cough and a feeling of lack of air with an oxygen saturation level of 94%. When examining the patient, the physicians found tachypnea, tachycardia, and progressive dyspnea. Blood tests detected hypoxemia, hypocapnia, and elevated C-reactive protein levels. Chest computed tomography revealed rounded masses in the lower lobes of the both lungs with a layered capsule and subcapsular arrangement of gas bubbles corresponding to the presence of parasitic cysts. A decision was made to surgically remove the masses with a preliminary early delivery of the patient. The histological examination data confirmed the echinococcal genesis of lung damage.*

Conclusion: *In the third trimester of pregnancy, rapid uterine growth rates associated with higher intraabdominal pressure and with the upward displacement of the diaphragm are a high risk factor for parasitic cyst rupture, which poses a threat to the life of the mother and her fetus due to the development of an anaphylactic reaction. Since surgical removal of cysts on during prolonged pregnancy also creates a risk of their rupture; at the first stage, the patient was prematurely delivered via cesarean section. Owing to the coordinated interaction of specialists of various profiles, the maternal and perinatal outcomes turned out to be favorable.*

Keywords: *echinococcosis and pregnancy, echinococcosis of the lung, echinococcal cyst of the lung.*

Authors' contributions: Ignatko I.V., Muravina E.L., Bogomazova I.M. – concept and design of the study; Bogomazova I.M., Salakhutdinova A.N., Zayratyants G.O. – collection and processing of the material; Bogomazova I.M., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V. – data processing; Bogomazova I.M., Salakhutdinova A.N. – writing a text; Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belousova V.S. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Funding: The authors declare lack of the funding.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V., Zayratyants G.O., Salakhutdinova A.N. Echinococcosis of the lung and pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 216-222 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.98

Эхинококкоз – паразитарное заболевание, возбудителем которого являются личинки ленточных червей (*Cestodes*) *Echinococcus granulosus* (кистозная форма) или *Echinococcus multilocularis* (альвеолярная форма). Окончательными хозяевами для возбудителя служат представители семейства псовых (*Canidae*), у которых половозрелые особи живут в желудочно-кишечном тракте и откладывают яйца, попадающие с экскрементами в воду и продукты питания (рис. 1а). Промежуточными хозяевами эхинококка являются травоядные животные и люди, в желудочно-кишечном тракте которых высвобождаются незрелые формы паразита – онкосферы, гематогенно распространяющиеся по большому кругу кровообращения и поражающие чаще всего печень (44–85%) и легкие (15–20%), а в более редких случаях – почки, селезенку, мышцы, головной и спинной мозг, кости, кожу и другие органы [1, 2]. В тканях онкосферы формируют кисты (финны), характеризующиеся медленным ростом и превращающиеся в большие одиночные (*Echinococcus oliganthus*) или множественные (*Echinococcus vogelii*) однокамерные жидкостные образования (рис. 1б). Эндемичными по эхинококкозу районами являются животноводческие территории Центральной Азии, Северного Кавказа, Европы, США, Японии, Северной Африки, Австралии и Новой Зеландии [3].

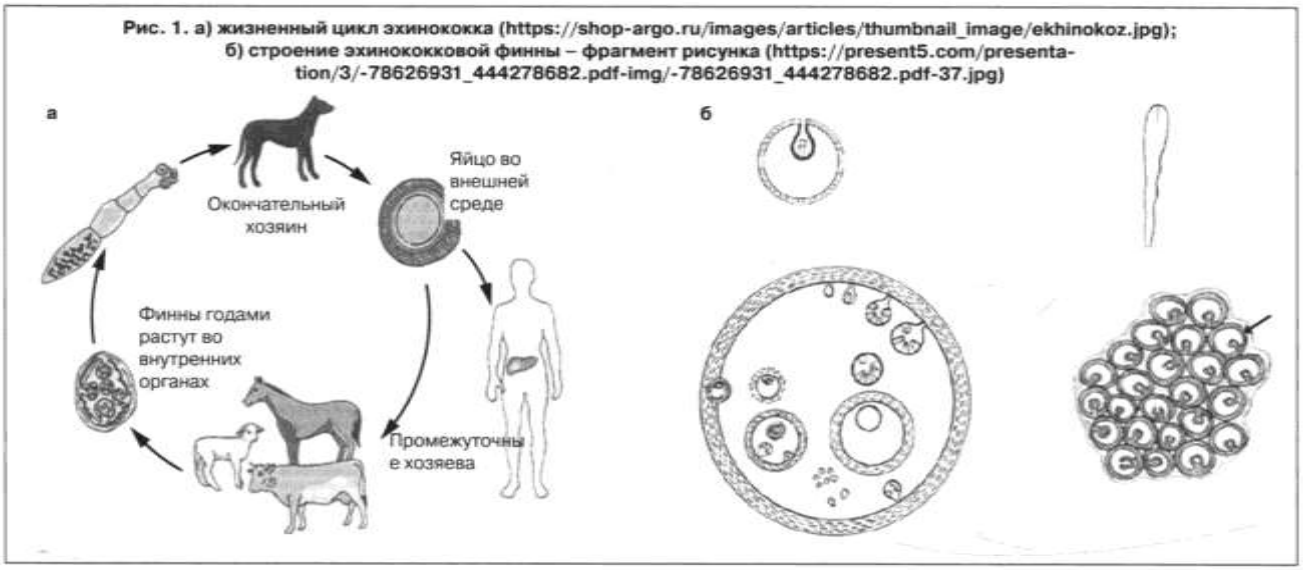
Клинические симптомы эхинококкоза у людей появляются, как правило, спустя несколько лет после инфицирования и зависят от локализации

и размеров кист. При поражении легких, например, наблюдаются кашель, одышка и боль в грудной клетке. Разрывы кист нередко сопровождаются лихорадкой и развитием анафилактических реакций. При эвакуации содержимого кисты в дыхательные пути имеет место откашливание прозрачной жидкости [4]. Инструментальная диагностика эхинококкоза основана на применении различных способов визуализации, однако у беременных предпочтительными являются методы, не использующие ионизирующее излучение, – ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография [2, 3]. Радикальное хирургическое лечение эхинококкоза проводится при наличии кист крупных размеров (10 см в диаметре и более), компрессии смежных органов, а также при разрыве кист. При небольших однокамерных образованиях (менее 5 см в диаметре) выполняется их чрескожное дренирование под контролем УЗИ или компьютерной томографии (КТ) методом PAIR (перкутанная аспирация (PA) – инстилляция антисептического раствора (I) – реаспирация (R)) либо медикаментозное лечение препаратами бензимидазола (альбендазол, мебендазол) [5]. Дифференциальная диагностика эхинококкоза зависит от локализации. При поражении легких она проводится с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов грудной клетки [6–8], в том числе специфической этиологии (туберкулез) [9], бронхиальной астмой [2], раком легкого [10], а также заболеваниями сердца [11]. При поражении печени следует исключить заболевания органов гепатобилиарной системы, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также брюшную беременность [12].

Беременность, вследствие снижения клеточного иммунитета и повышения концентрации стероидных гормонов, приводит к значительному увеличению эхинококковых кист в размерах [13]. В III триместре гестации при быстрых темпах роста матки имеется высокий риск разрыва кист с развитием анафилактической реакции. Также фактором риска разрыва кист может послужить их хирургическое удаление на фоне пролонгирования беременности, вследствие чего рекомендуется проводить данную операцию после родоразрешения посредством кесарева сечения [14]. Так, Arslan B. и Sonmez O. (2022) доложили об удалении нижней доли левого легкого с крупной эхинококковой кистой у 24-летней пациентки на сроке гестации 26 недель. Интраоперационно произошло нарушение целостности капсулы кисты с развитием анафилактической реакции, в результате чего спустя 3 суток произошла гибель пациентки и антенатальная гибель плода [6]. Для уменьшения напряженности капсулы кисты с целью предотвращения ее разрыва во время операции большинством исследователей рекомендовано назначение препаратов бензимидазола. Однако необходимо помнить, что они тератогенны и не рекомендуются к применению в I триместре беременности. Azlin M.Y. et al. (2021) приняли решение о пролонгировании беременности на фоне медикаментозной терапии альбендазолом у 26-летней пациентки, поступившей в стационар на сроке гестации 32 недели с симптомами разрыва паразитарной кисты, эозинофилией и высоким титром антиэхинококковых антител. В 35 недель беременности выполнена индукция родовой деятельности, после чего состоялись роды через естественные родовые пути. Во втором периоде родов для исключения потуг во избежание разрыва кисты произведено наложение акушерских щипцов [15].

При эхинококковом поражении печени у беременных в литературе описано проведение как чрескожного дренирования кист методом PAIR, так и открытой операции на фоне пролонгирования беременности. Учитывая более высокую плотность печеночной ткани по сравнению с легочной паренхимой, рост паразитарных кист печени во время беременности гораздо менее выражен, в связи с чем ниже риск их разрыва. Мусаев Г.К. и соавт. (2019) сообщили о проведении чрескожного дренирования печеночных кист (I–III степени по классификации Gharbi) 17 пациенткам, а также лапаротомической резекции печени 4 пациенткам (с кистами IV–V степени или множественными кистами) на фоне пролонгирования беременности.

Рис. 1. а) жизненный цикл эхинококка (https://shop-argo.ru/images/articles/thumbnail_image/ekhinokoz.jpg); б) строение эхинококковой финны – фрагмент рисунка (https://present5.com/presentation/3/-78626931_444278682.pdf-img/-78626931_444278682.pdf-37.jpg)



Во всех наблюдениях исходы были благоприятными [16].

Из более редких вариантов локализации эхинококковых кист, обнаруженных во время беременности, есть сообщения о паразитарном поражении шейно-грудного отдела позвоночника [17], а также органов малого таза, при котором наиболее часто проводится дифференциальная диагностика с миомой матки [18] и объемными образованиями яичников [19]. Однако следует иметь в виду, что в данном случае имеет место, как правило, гематогенная или лимфогенная диссеминация возбудителя при его первичном поражении печени или легких. Так, Thakare P.Y. (2014) доложил о 20-летней первобеременной пациентке, поступившей в стационар в 38 недель гестации с жалобами на боли в животе. При УЗИ справа и кзади от матки определялось два округлых образования размерами 15 и 8 см. С предварительным диагнозом «нарушение питания узлов миомы» произведено кесарево сечение. Интраоперационно обнаружено, что образования представляют собой паразитарные кисты [20]. Рымашевский А.Н. и соавт. (2019) сообщили о первобеременной пациентке 25 лет, у которой на сроке гестации 20 недель во время УЗИ справа от матки было выявлено многокамерное жидкостное образование более 30 см в диаметре, деформирующее правую долю печени, частично смещающее правую почку. Заподозрено наличие кистомы правого яичника, рекомендовано плановое хирургическое лечение. В 23 недели выполнена лапаротомия, во время которой обнаружена эхинококковая киста печени [21]. Li P. et al. (2022) также доложили о наличии эхинококковой кисты больших размеров в малом тазу у пациентки в доношенном сроке беременности. Выполнено дренирование кисты через задний свод влагалища под контролем УЗИ, после чего произошли роды через естественные родовые пути [22].

Следует отметить, что, по данным мировой литературы, отсутствуют случаи вертикального инфицирования эхинококкозом плода от больной матери, что позволяет исключить возможность трансплацентарной диссеминации возбудителя. Также не описаны случаи контактного заражения человека человеком, поскольку люди выступают в роли тупика биологической цепочки развития эхинококка, являясь для гельминта промежуточными хозяевами, необходимыми для созревания личинок. Инфицирование человека эхинококкозом происходит исключительно посредством фекально-орального механизма передачи при контакте с больными животными или употреблении загрязненных продуктов питания [3, 16].

Клиническое наблюдение

Повторнобеременная пациентка 36 лет на сроке гестации 28–29 недель доставлена в акушерский стационар бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на приступообразный кашель и ощущение нехватки воздуха. Со слов женщины, кашель появился две недели назад, а в течение последних нескольких часов присоединились одышка и ощущение нехватки воздуха. Сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии составляла 94%. В условиях существовавшей эпидемиологической обстановки в качестве наиболее вероятного диагноза была заподозрена новая коронавирусная инфекция, в связи с чем выполнены исследования по выявлению РНК вируса SARS-CoV-2 в биоматериале слизистой носо- и ротоглотки, а также количественных антител к спайковому S-белку (иммуноглобулинов M и G) в сыворотке крови, результаты которых были отрицательными.

Наличие хронических заболеваний пациентка отрицала, месяц назад приехала в Российскую Федерацию из Киргизии, где проживала постоянно. Настоящая беременность – четвертая, три предыдущие беременности (5, 8 и 12 лет назад) завершились своевременными родами через естественные родовые пути, без осложнений. При поступлении в стационар состояние пациентки расценено как тяжелое, отмечались бледность кожных покровов, нарастание беспокойства и одышки. Выявлено тахипноэ (26 дыхательных движений в минуту), тахикардия (115 в минуту) на фоне нормотензии (105/70 мм рт. ст.) и нормальной температуры тела (36,5°C). При аускультации легких дыхательные шумы не проводились в нижние отделы с обеих сторон. Налажена ингаляция увлажненного кислорода через маску. Живот – мягкий, безболезненный. Матка находилась в нормальном тонусе, по размерам соответствовала гестационному сроку. Сердцебиение плода было ясным, ритмичным, с частотой 140 в минуту. При исследовании газов артериальной крови выявлены гипоксемия (pO_2: 58,2 мм рт. ст., при норме 80–95 мм рт. ст.) и гипокапния (pCO_2: 24,0 мм рт. ст., при норме 35–45 мм рт. ст.) с явлениями метаболического алкалоза (pH – 7,526, при норме 7,35–7,45). Данные клинического анализа крови находились в пределах физиологических значений. По результатам биохимического анализа крови обнаружено незначительное увеличение концентрации С-реактивного белка – 17,9 мг/л (при норме 0,0–5,0 мг/л). Учитывая регламент обследования пациентов с признаками дыхательной недостаточности в условиях пандемии COVID-19, выполнена КТ органов грудной клетки, при которой обнаружено наличие округлых образований в нижних долях легких размерами 118×98 мм (справа) и 88×85 мм (слева) с тонкой слоистой капсулой, жидкостным содержимым и подкапсульным расположением пузырьков газа (рис. 2). Было выдвинуто предположение, что объемные образования соответствуют наличию паразитарных кист.

Учитывая большой размер жидкостных образований и высокий риск их разрыва в условиях пролонгирования беременности, было принято решение о хирургическом удалении кист с предварительным досрочным родоразрешением посредством операции кесарева сечения. Произведено чревосечение по Джоелу–Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, извлечен живой недоношенный мальчик массой 1220 г, ростом 38 см, с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на

1-й и 5-й минутах – 6 и 7 баллов соответственно. У ребенка диагностированы синдром дыхательных расстройств, ассоциированный с недоношенностью, неонатальная желтуха, открытый артериальный проток. Новорожденный был госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где проводилась респираторная поддержка через маску, введен экзогенный сурфактант. На 3-и сутки жизни ребенок был переведен на второй этап выхаживания с последующей выпиской из стационара на 54-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии с массой тела 2080 г. При проведении рентгенографии органов грудной клетки очагово-инфильтративные изменения отсутствовали. По данным нейросонографии и УЗИ органов брюшной полости структурных изменений не выявлено.

После родоразрешения пациентке произведены правосторонняя и левосторонняя торакотомия и закрытая цистэктомия. Удаленные образования отправлены на гистологическое исследование, которое подтвердило эхинококковый генез поражения легких (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 7-е сутки пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии и направлена на диспансерный учет.

Заключение

В настоящем клиническом наблюдении повторнобеременная пациентка с признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности доставлена в акушерский стационар. Согласно утвержденному протоколу обследования в период пандемии, вызванной распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19, помимо определения вирусной РНК и специфических антител, проведена КТ органов грудной клетки, по результатам которой вместо характерного для вирусного поражения легких синдрома «матового стекла» были выявлены округлые жидкостные образования в нижних долях обоих легких. Предположение о паразитарном генезе поражения легких было подкреплено наличием факта длительного проживания пациентки в эндемичном по эхинококкозу районе. Поскольку в настоящее время отсутствует четкий регламент ведения беременных с паразитарными заболеваниями, в каждом наблюдении врачебная

Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном режиме визуализации с наличием объемных жидкостных образований предположительно паразитарного генеза: а) аксиальный срез, б) коронарный срез.



Рис. 3. Гистологический препарат эхинококковых кист (финн) в ткани легких



тактика определяется индивидуально. Как известно, в III триместре беременности матка достаточно быстро увеличивается в размерах, что ассоциировано с повышением внутрибрюшного давления и смещением диафрагмы кверху. В подобной ситуации, учитывая крупные размеры жидкостных образований и их расположение в нижних отделах легких, имел место высокий риск разрыва капсулы с развитием анафилактической реакции, что представляло угрозу для жизни матери и плода. В связи с прогрессированием симптомов дыхательной недостаточности было принято решение о необходимости неотложного хирургического лечения в объеме удаления образований. Поскольку хирургическое вмешательство на фоне пролонгирования беременности также создает риск нарушения целостности кист в процессе их мобилизации, на первом этапе было произведено досрочное родоразрешение посредством кесарева сечения. Благодаря согласованному взаимодействию специалистов различного профиля материнские и перинатальные исходы оказались благоприятными.

Литература/References

1. *Agudelo Higuita N.I., Brunetti E., McCloskey C.* Cystic echinococcosis. J. Clin. Microbiol. 2016; 54(3): 518-23. https//dx.doi.org/10.1128/JCM.02420-15.
2. *Al-Ani A., Elznaki A.N., Mazhar R.* An imported case of echinococcosis in a pregnant lady with unusual presentation. Case Rep. Infect. Dis. 2013; 2013: 753848. https//dx.doi.org/10.1155/2013/753848.
3. https://58.rospotrebnadzor.ru/rss_all//asset_publisher/Kq6J/content/id/34821
4. *Kapatia G., Tom J.P., Rohilla M., Gupta P., Gupta N., Srinivasan R.* et al. The clinical and cytomorphological spectrum of hydatid disease. Diagn. Cytopathol. 2020; 48(6): 547-53. https//dx.doi.org/10.1002/dc.24391.
5. *Nabarro L.E., Amin Z., Chiodini P.L.* Current management of cystic echinococcosis: a survey of specialist practice. Clin. Infect. Dis. 2015; 60(5): 721-8. https//dx.doi.org/10.1093/cid/ciu931.
6. *Arslan B., Sonmez O.* Diagnosis of a ruptured pulmonary hydatid cyst in a 26-week pregnant female with Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) protocol: a case report. Cureus. 2022; 14(5): e25431. https//dx.doi.org/10.7759/cureus.25431.
7. *Llanos O., Lee S., Salinas J.L., Sanchez R.* A 28-Year-old pregnant woman with a lung abscess and complicated pleural effusion. Chest. 2020; 158(5): e233-e236. https//dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.008.
8. *Salih A.M., Ahmed D.M., Kakamad F.H., Essa R.A., Hunar A.H., Ali H.M.* Primary chest wall Hydatid cyst: review of literature with report of a new case. Int. J. Surg. Case Rep. 2017; 41: 404-6. https//dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.10.051.
9. *Hijazi M.H., Al-Ansari M.A.* Pulmonary hydatid cyst in a pregnant patient causing acute respiratory failure. Ann. Thorac. Med. 2007; 2(2): 66-8. https//dx.doi.org/10.4103/1817-1737.32234.
10. *Тумольская Н.И., Голованова Н.Ю., Мазманян М.В., Завойкин В.Д.* Клинические маски паразитарных болезней. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучения. 2014; 1: 17-27. [Tumolskaya N.I., Golovanova N.Yu., Mazmanyan M.V., Zavoykin V.D. The clinical masks of parasitic diseases. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2014; (1): 17-27. (in Russian)].
11. *Rastami A., Keykhali N., Broujerdi G.* Heart and lung hydatid cyst in a pregnant woman: a case report. Ann. Med. Health Sci. Res. 2017; 7: 373-6.
12. *Демидов В.Н., Саркисов С.Э., Демидов А.В.* Брюшная беременность – клиника, диагностика, исходы. Акушерство и гинекология. 2014; 12: 94-9. [Demidov V.N., Sarkisov S.E., Demidov A.V. Abdominal pregnancy: Clinical picture, diagnosis, outcomes. Obstetrics and Gynecology. 2014; (12): 94-9 (in Russian)].
13. *Poiat C., Sivaci R., Baki E., Kosar M.N., Yilmaz S., Arikan Y.* Recurrent hepatic hydatid cyst in a pregnant woman. Med. Sci. Monit. 2007; 13(2): CS27-29.
14. *Шевченко Ю.Л., Назиров Ф.Г., Аблицов Ю.А., Худайбергенов Ш.М., Мусаев Г.Х., Василашко В.И., Аблицов А.Ю.* Хирургическое лечение эхинококкоза легких. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2016; 11(3): 14-23. [Shevchenko Yu.L., Nazirov F.G., Ablicov Yu.A., Hudajbergenov Sh.M., Musaev G.H., Vasilashko V., Ablicov A.Yu. Surgical treatment of pulmonary hydratid cyst. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2016; 11(3): 14-23. (in Russian)].
15. *Azlin M.Y., Esa H.A.H., Hameed A.A., Wahid W., Pakeer O.* First case of pulmonary hydatid cyst in a pregnant Syrian refugee woman in Malaysia. Med. J. Malaysia. 2021; 76(1): 103-6.
16. *Мусаев Г.К., Шарипов Р.К., Фатьянова А.С., Левкин В.В., Ищенко А.И., Зуев В.М.* Эхинококкоз и беременность: подходы к тактике лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 5: 38-41. [Musaev G.K., Sharipov R.K., Fatyanova A.S., Levkin V.V., Ishchenko A.I., Zuyev V.M. Echinococcosis and pregnancy: approaches to the treatment. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019; (5): 38-41. (in Russian)]. https//dx.doi.org/10.17116/hirurgia201905138.
17. *Наумов Д.Г., Вишневский А.А., Ткач С.Г., Аветисян А.О.* Эхинококковое поражение шейно-грудного отдела позвоночника у беременной: клинический случай и обзор литературы. Травматология и ортопедия России. 2021; 27(4): 102-10. [Naumov D.G., Vishnevsky A.A., Tkach S.G., Avetisyan A.O. Spinal hydatid disease of cervico-thoracic in pregnant women: a case report and review. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2021; 27(4): 102-10. (in Russian)]. First case of pulmonary hydatid cyst in a pregnant Syrian refugee woman in Malaysia 10/21823/2311-2905-1668.
18. *Тоноян Н.М., Козаченко И.Ф., Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Адамян Л.В.* Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 32-38. [Tonoyan N.M., Kozachenko I.F., Frankevich V.E., Chagovets V.V., Adamyan L.V. Recurrences of uterine fibroids. The modern view on the problems of diagnosis, treatment, and prognosis. Obstetrics and Gynecology. 2019; (3): 32-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.32-38.
19. *Кюрдзиди С.О., Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Трегубова А.В.* Гигантская фолликулярная киста у девочки-подростка. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 187-93. [Kyurdzidi S.O., Hashchenko E.P., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Tregubova A.V. Giant follicular cyst in a teenage girl. Obstetrics and Gynecology. 2020; (8): 187-93 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.187-193.
20. *Thakare P.Y.* Hydatid cysts in a pregnant uterus. J. Obstet. Gynaecol. India. 2014; 64(3): 215-7. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-012-0276-z.
21. *Рымашевский А.Н., Черкасов М.Ф., Волков А.Е., Волошин В.В., Келлер О.В., Гусева Н.П.* Паразитарная атака на беременность. Опыт хирургического лечения эхинококкоза печени в 23 нед гестации. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2019; 6: 87-92. [Rymashevskij A.N., Cherkasov M.F., Volkov A.E., Voloshin V.V., Keller O.V., Guseva N.P. Parasitic attack on pregnancy. Experience of surgical treatment of liver echinococcosis at 23 weeks of gestation. StatusPraesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodnyj Brak. 2019; (6): 87-92. (in Russian)].
22. *Li P., Wang Y., Yang Q., Ni M., Fan J., Huang Z.* Management of breech presentation with a large pelvic hydatid cyst in late pregnancy in Tibet: a case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1): 858. https//dx.doi.org/10.1186/s12884-022-05180-2.

Поступила 13.04.2023
Принята в печать 03.05.2023
Received 13.04.2023
Accepted 03.05.2023

Сведения об авторах:
Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор РАН, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Богомазова Ирина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(926)305-04-03, 119991, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, timokhina_i_m@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Белоусова Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, belousova_v_s@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Муравина Елена Львовна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Самойлова Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности №1 родильного дома, ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Рассказова Татьяна Викторовна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности №1 родильного дома, ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Зайратьянц Георгий Олегович, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; доцент кафедры патологической анатомии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)609-67-00, msmsu@msmsu.ru, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Салахутдинова Азалия Наилевна, студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, calaxutdinova@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Михайловна Богомазова, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

Authors' information:
Irina V. Ignatko, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Irina M. Bogomazova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(926)305-04-03, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena V. Timokhina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, timokhina_i_m@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Vera S. Belousova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, belousova_v_s@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena L. Muravina, PhD, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Yulia A. Samoylova, PhD, Head of the Department of Pregnancy Pathology №1 of the Maternity Hospital, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Tatyana V. Rasskazova, obstetrician-gynecologist of the Department of pregnancy Pathology №1 of the Maternity Hospital, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Georgy O. Zayratyants, PhD, Head of the Pathology Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)609-67-00, msmsu@msmsu.ru, 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20-1.
Azaliya N. Salakhutdinova, student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, calaxutdinova@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Corresponding author: Irina M. Bogomazova, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

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.

МАТЬ И ДИТЯ

©Коллектив авторов, 2023

Ф.Ф. МИННУЛЛИНА[1,2], Л.М. МУХАМЕТЗЯНОВА[1,2], Л.Р. АХМЕТШИНА[3]

АНЕВРИЗМА ЯИЧНИКОВОЙ АРТЕРИИ

[1]Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Казань, Россия
[2]ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия
[3]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

Актуальность: *Спонтанный разрыв яичниковой артерии – редкое и опасное для жизни осложнение. Наиболее часто данная патология связана с беременностью.*
Описание: *В данной статье описано клиническое наблюдение повторнородящей пациентки с разрывом яичниковой аневризмы в послеродовом периоде. Пациентка 39 лет поступила в отделение гинекологии Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан на 2-е сутки после срочных родов через естественные родовые пути с жалобами на боли в правой поясничной области и подъемы температуры. На компьютерной томографии с контрастированием была выявлена большая забрюшинная гематома, активная экстравазация контрастного вещества в правое забрюшинное пространство. Успешно проведена эмболизация маточных артерий и правой яичниковой артерии.*
Заключение: *Компьютерная томография с контрастированием позволяет выявить редкое осложнение в виде разрыва аневризмы яичниковой артерии. Диагностическая ангиография и последующая транскатетерная артериальная эмболизация являются альтернативой оперативному вмешательству и считаются очень эффективными при данном состоянии.*

Ключевые слова: *спонтанный разрыв аневризмы, яичниковая аневризма, эмболизация, послеродовое осложнение.*

Вклад авторов: Миннуллина Ф.Ф., Ахметшина Л.Р. – концепция и дизайн исследования; Мухаметзянова Л.М. – сбор и обработка материала, написание текста; Миннуллина Ф.Ф. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Миннуллина Ф.Ф., Мухаметзянова Л.М., Ахметшина Л.Р. Аневризма яичниковой артерии. Акушерство и гинекология. 2023; 8: 224-228
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.106

©A group of authors, 2023

F.F. MINNULLINA[1,2], L.M. MUKHAMETZYANOVA[1,2], L.R. AKHMETSHINA[3]

OVARIAN ARTERIAL ANEURYSM

[1]Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia
[2]City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia
[3]Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Background: *Spontaneous ovarian arterial rupture is a rare life-threatening complication. This pathology is most commonly associated with pregnancy.*
Case report: *This paper describes a clinical case of a multiparous (ecundipara) patient with ovarian aneurysm rupture in the postpartum period. The patient aged 39 years has been admitted to the Gynecology Department, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, on the second day after term vaginal delivery with complaints in the right lumbar area and temperature rises. Contrast-enhanced computed tomography (CT) has revealed large retroperitoneal hematoma, and active extravasation of the contrast agent into the right retroperitoneal space. Embolization of uterine arteries and the right ovarian artery was successfully performed.*
Conclusion: *Contrast-enhanced CT allows one to detect a rare complication as ovarian arterial aneurysm rupture. Diagnostic angiography and subsequent transcatheter arterial embolization are an alternative to a surgical intervention and are considered to be very effective in this condition.*

Keywords: *spontaneous rupture, ovarian artery aneurysm, transcatheter arterial embolization, postpartum complication.*

Authors' contributions: Minnullina F.F., Akhmetshina L.R. – concept and design of the investigation; Mukhametzyanova L.M. – material collection and processing, writing the text; Minnullina F.F. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The female patient has signed an informed consent form to publication of her data and associated images.

For citation: Minnullina F.F., Mukhametzyanova L.M., Akhmetshina L.R. Ovarian arterial aneurysm. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 224-228 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.106

Спонтанный разрыв аневризмы яичниковой артерии происходит крайне редко, но может приводить к такому жизнеугрожающему состоянию, как забрюшинное кровотечение и образование гематомы [1]. Большинство случаев связано с беременностью и происходят либо на поздних сроках беременности, либо в раннем послеродовом периоде. В зарубежной литературе с 1963 по 2020 гг. было описано всего 25 случаев данного осложнения [1]. В последнее время также стали появляться обзоры редких случаев разрыва аневризмы яичниковой артерии, которые напрямую не были связаны с беременностью [2]. Этиология аневризм до сих пор до конца не изучена. Согласно данным литературы, разрывы аневризмы яичниковой артерии в более 50% случаев связаны с беременностью у женщин моложе 40 лет [3, 4]. Гемодинамические и эндокринные изменения во время беременности могут быть причиной артериальных изменений, которые приводят к образованию новой аневризмы или ослаблению ранее существовавших аневризм [4, 5]. Локальные колебания артериального давления в аорте и яичниковых артериях, вызванные увеличением матки и расширением сосудов малого таза в сочетании с увеличением кровотока в матке, усиливают механическое давление на стенки сосудов, что приводит к локальному повреждению [6]. Высокие уровни стероидных гормонов, особенно эстрогенов, циркулирующих во время беременности и в раннем послеродовом периоде, усиливают патологические изменения в стенках артерий [6]. В период гестации под действием стероидных гормонов фето-плацентарного комплекса изменяется эластичный слой сосудов, что приводит к нарушению целостности стенки, иногда – к аневризме и к спонтанным разрывам [6]. Нарушение нормального процесса обратного развития яичниковой артерии после родов также может предрасполагать к образованию аневризмы [7]. К факторам риска относится паритет женщины; с каждой повторной беременностью происходят гемодинамические и эндокринные изменения, которые могут вызвать изменения в стенках артерий и тем самым усугубить аневризму или разрушить ранее существовавшую [8]. Гипертоническая болезнь, заболевания соединительной ткани также относятся к факторам риска спонтанного разрыва аневризмы. Разрыв аневризмы сопровождается образованием забрюшинной гематомы. Забрюшинная гематома может быть опасной для жизни и требует неотложной хирургической помощи. Наиболее частыми причинами являются травма живота, повреждения сосудов во время хирургических вмешательств, а также разрывы аневризмы аорты или почечной артерии, опухоли забрюшинного пространства или нарушения системы свертывания крови [9]. Клиническая картина неспецифична; необходимо проводить дифференциальную диагностику с пиелонефритом, мочекаменной болезнью. При данной патологии появляются острая боль в животе или в боку, нарушение гемодинамики – тахикардия, гипотензия, бледность кожных покровов. У беременных пациенток в III триместре необходимо также исключать преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты или разрыв матки [10]. Диагностика заключается в исследовании общего анализа крови (степень гемодинамических нарушений), коагулограммы (для исключения патологии свертывающей системы), ультразвуковом исследовании органов малого таза (для исключения других источников кровотечения). Золотым стандартом для выявления аневризм является компьютерная томография с введением внутривенного контраста. Компьютерная томография позволяет обнаружить большую гематому и активную экстравазацию внутривенного контраста в забрюшинное пространство [1].

В настоящее время нет определенной тактики ведения пациенток с разрывом аневризм яичниковых артерий; это редкое осложнение может привести к жизнеугрожающему кровотечению и летальному исходу без своевременной диагностики и лечения. В литературе в основном описаны случаи эмболизации и хирургического вмешательства [11, 12]. Эмболизация яичниковых артерий успешно применяется с 1990 г., когда впервые был опубликован случай лечения пациентки с разрывом аневризмы. Ранее при забрюшинных гематомах проводилась лапаротомия с перевязкой яичниковой артерии и аднексэктомией [13]. Эмболизация сосудов при данной патологии обладает рядом преимуществ: процедуру можно провести уже во время селективной ангиографии; меньшая инвазивность по сравнению с хирургическим вмешательством позволяет избежать шокового состояния; кроме того, эмболизацию сосудов можно провести, когда источник кровотечения неясен по компьютерной томографии [14]. В каждом случае должен быть индивидуальный, мультидисциплинарный подход. Учитывая оперативность и меньшую инвазивность, эндоваскулярное лечение считается приоритетным, особенно при стабильной гемодинамике пациент-

ки [14]. Разрыв аневризмы в основном происходит с одной стороны, но также описаны случаи с двусторонней аневризмой яичниковых артерий с разрывом одной из аневризм [15]. В таком случае первым этапом проведено интервенционное радиологическое дренирование с последующей артериальной эмболизацией и хирургической эвакуацией гематомы [15]. Что касается дальнейшей фертильности женщин после проведенной эмболизации артерий яичников, то необходимо дальнейшее изучение данного вопроса. В литературе зафиксирован случай успешного наступления беременности после односторонней эмболизации яичниковой артерии [8].

Клиническое наблюдение

Пациентка З., 39 лет, из анамнеза: роды самостоятельные на сроке 40 недель крупным плодом. После родоразрешения на 2-е сутки стала отмечать боли в правой поясничной области. На 5-е сутки выписана домой с ребенком в удовлетворительном состоянии. На 6-е сутки отмечен подъем температуры до 37,5°С, боли в правой поясничной области не уменьшились. Принимала нестероидные противовоспалительные средства – без эффекта. На 9-е сутки обратилась в районную больницу, проведена рентгенография, по которой обнаружена забрюшинная гематома. По лабораторным данным – гипохромная анемия 1-й степени. По линии санитарной авиации пациентка переведена в Республиканскую клиническую больницу. Беременность 4-я, желанная, на учете состояла, беременность протекала без осложнений. В анамнезе 2 родов в срок, 1 медицинский аборт по желанию на малом сроке беременности. Менструации установились в 13 лет, регулярные, безболезненные, умеренные. Хронические заболевания, подъемы артериального давления отрицает. В анамнезе произведена диатермокоагуляция по поводу эрозии шейки матки.

При поступлении в отделение гинекологии Республиканской клинической больницы состояние удовлетворительное, активна, сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Жалобы на субфебрильную лихорадку и неинтенсивные боли в нижних отделах живота ноющего характера, больше справа и в правой поясничной области. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Язык влажный, чистый. Периферические лимфоузлы не увеличены. Физиологические отправления в норме. Живот мягкий, правильной формы, болезненный в правых отделах. Молочные железы мягкие, отделяемое – молоко. Отмечается болезненность при пальпации и поколачивании в правой поясничной области. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 88 в минуту, температура 36,9°С. При влагалищном осмотре: наружные половые органы развиты правильно, ушитая рана (разрыв влагалища) – шов чистый. Слизистая влагалища гиперемирована, наружный зев щелевидный. Осмотр в зеркалах: шейка матки цилиндрическая, длиной 2 см, на 3 и 9 часах разрывы, на 0,5 см не доходящие до свода справа, слева доходят практически до свода. При бимануальном исследовании: влагалище свободное, шейка матки неравномерно сокращена до 2,5 и до 1,5 см за счет разрывов на 3 и 9 часах, мягкая, проходима для 1 см за внутренний зев. Тело матки плотноватое, увеличено до 13–14 недель, болезненное по правому ребру, подвижное. Граница правого ребра матки четко не пальпируется за счет болезненного образования, исходящего из правого ребра на всем протяжении. Область придатков – без особенностей, тракции за шейку безболезненные. Выделения – лохии. Стенки таза при пальпации безболезненные. По РКТ правая почка смещена кпереди за счет забрюшинной гематомы максимальными размерами до 103×56×166 мм; в артериальную фазу от аорты ниже правой почечной артерии отходит мелкая артерия, входящая в толщу гематомы; на дальнейших фазах контраст затекает в гематому, отмечается связь контрастируемой гематомы с извитой правой яичниковой веной – артерио-венозная мальформация. Брюшной отдел аорты, другие крупные сосуды брюшной полости без патологических изменений. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Свободная жидкость не обнаружена. Матка увеличена в размерах, в полости – сгусток крови. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) тело матки 105×85×102 мм, положение в *anteflexio-versio*. Миометрий неоднородный. Полость матки расширена до 30 мм, в полости матки визуализируются гипоэхогенные участки (вероятно, сгустки). Длина шейки 30 мм, цервикальный канал расширен до 2 мм. Яичники на момент осмотра не визуализируются. Жидкость в позадиматочном пространстве не определяется. Справа визуализируется гипоэхогенный участок с неровными нечеткими контурами, с неоднородным содержимым размерами 160×100×100 мм (объем 350–400 см^3) (рис. 1).

По лабораторным данным при поступлении: лейкоциты 8,6×10^9/л, эритроциты 3,15×10^{12}/л, гемоглобин 98 г/л, гематокрит 26,8%, тромбоциты 343×10^9/л, протромбиновое время 12,2 с, процент протромбина по Квику 97,1%, МНО 1,01, фибриноген 3,00 г/л, АЧТВ 30,8 с, прокальцитонин 0,28 нг/мл, в бактериологическом посеве из половых путей выявлена *Escherichia coli* 10^4. Для уточнения диагноза и исключения данных за продолжающееся кровотечение в забрюшинную гематому показана экстренная ангиография. При проведенной диагностической ангиографии выявлена аневризма правой яичнико-

Рис. 1. Забрюшинная гематома больших размеров на ультразвуковом исследовании



вой артерии в стадии разрыва с исходом в забрюшинную гематому (рис. 2).

С учетом кровоснабжения аневризмы яичниковой артерии из системы маточных артерий, принято решение провести эмболизацию маточных артерий и эмболизацию правой яичниковой артерии; также начата антибактериальная терапия с учетом выявленной микрофлоры. В ходе ангиографии выявлено, что диаметр маточных артерий слева и справа без особенностей. Произведена эмболизация дистальных отделов маточной артерии сферами 355-500-1 фл. На контрольных ангиограммах: окклюзия дистальных сегментов маточной артерии. На ангиограммах контрастируется аневризматическое расширение с усиленным накоплением контрастного вещества, овальной формы, размерами 35×45 мм. Произведена селективная катетеризация правой яичниковой артерии. В артерию введены микроспираль Helixev 38 mm×30 cm и дополнительная эмболизация микросферами 1000-1180-1фл. При контрольной ангиографии: замедлен кровоток по правой яичниковой артерии, стаз – контраст в аневризме (рис. 3).

Рис. 2. Аневризма правой яичниковой артерии на ангиограмме

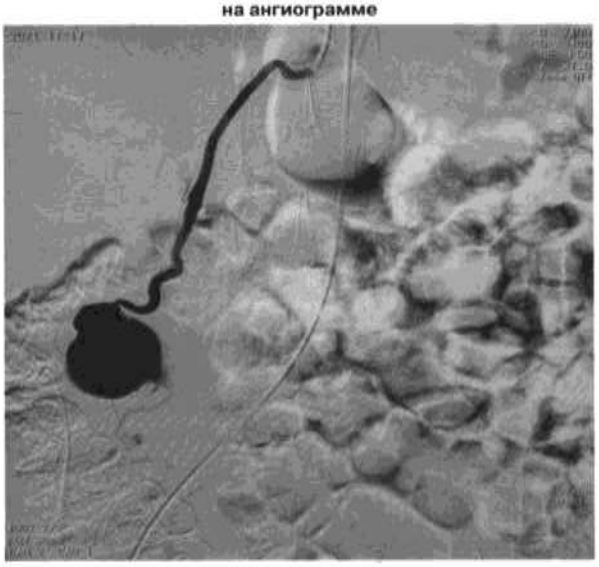


Рис. 3. Аневризма яичниковой артерии справа после эмболизации



На следующий день достоверных изменений объема забрюшинной гематомы не было, боли в пояснице постепенно уменьшились, жизненные показатели стабилизировались. На 2–4-е сутки у пациентки наблюдалась субфебрильная температура, сохранялись боли в правой половине поясницы со значительно меньшей интенсивностью. На 5-е сутки после проведенной эмболизации маточных артерий по УЗИ – в забрюшинном пространстве справа визуализируется плотная гематома 108×41 мм, кровоток в ней не определяется, спереди к ней примыкает заполненная сгустками, заэмболизированная аневризма размерами 65×25 мм, в нижней трети в ней определяется дефект 50 мм, заполненный сгустками, идентичными с забрюшинной гематомой. Правая почка развернута, смещена кверху забрюшинной гематомой, лоханочно-мочеточниковый сегмент расширен до 13 мм за счет сдавления забрюшинной гематомой. Тело матки 82×62×75 мм. Миометрий: передняя стенка утолщена за счет диффузно-очагового аденомиоза. Полость матки практически не расширена. В нижнем сегменте просвет 5 мм, контуры передней стенки полости матки неровные. Концентрация гемоглобина увеличилась до 110 г/л. В послеоперационном периоде продолжена консервативная антибактериальная терапия, дальнейшее хирургическое вмешательство не потребовалось. Пациентка выписана на 11-е сутки лечения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями контроля УЗИ в динамике.

Заключение

Разрыв аневризмы яичниковой артерии требует своевременной диагностики и эффективного лечения, а также мультидисциплинарного подхода. Хотя в литературе немного описанных случаев со спонтанным разрывом яичниковых артерий, эмболизацию яичниковых артерий можно рассматривать, как вариант лечения первой линии, если гемодинамические показатели стабильны.

Литература/References

1. *Toyoshima M., Kudo T., Igeta S., Makino H., Momono Y., Shima T.* et al. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage caused by rupture of an ovarian artery aneurysm: a case report and review of the literature. J. Med. Case Rep. 2015; 9: 84. https://dx.doi.org/10.1186/s13256-015-0553-4.
2. *Tsai M.-T., Lien W.-C.* Spontaneous rupture of an ovarian artery aneurysm. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200(3): e7-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.875.
3. *Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G.* Stroke in pregnancy and the puerperium. Postgrad. Med. J. 2008; 84(991): 238-45. https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2007.066167.

4. *Burnett R.A., Carfrae D.C.* Spontaneous rupture of ovarian artery aneurysm in the puerperium. Two case reports and a review of the literature. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1976; 83(9): 744-50. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00926.x.
5. *Barrett J.M., Van Hooydonk J.E., Boehm F.H.* Pregnancy-related rupture of arterial aneurysms. Obstet. Gynecol. Surv. 1982; 37(9) 557-66. https://dx.doi.org/10.1097/00006254-198209000-00001.
6. *Chao L.-W., Chen C.-H.* Spontaneous rupture of an ovarian artery aneurysm: case report and review of the literature. Gynecol. Obstet. Invest. 2009; 68: 104-7. https://dx.doi.org/10.1159/000220603.
7. *Kwon J.H.* Percutaneous transarterial embolization of spontaneously ruptured ovarian artery aneurysm using N-butyl cyanoacrylate. Iran. J. Radiol. 2014; 11(3): e13371. https://dx.doi.org/10.5812/iranjradiol.13371.
8. *Sakaguchi I., Ohba T., Ikeda O., Yamashita Y., Katabuchi H.* Embolization for post-partum rupture of ovarian artery aneurysm: case report and review. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2015; 41(4): 623-7. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12561.
9. *Phillips C.K., Lepor H.* Spontaneous retroperitoneal hemorrhage caused by segmental arterial mediolysis. Rev. Urol. 2006; 8: 36-40.
10. *Tian K., Frankel A., Hodgkinson P., Wood S.T., Thomson I.* Ovarian artery aneurysm: A rare cause for a retroperitoneal mass. ANZ J. Surg. 2022; 92(3): 566-8. https://dx.doi.org/10.1111/ans.17080.
11. *Nakajo M., Ohkubo K., Fukukura Y., Nandate T., Nakajo M.* Embolization of spontaneous rupture of an aneurysm of the ovarian artery supplying the uterus with fibroids. Acta Radiol. 2005; 46(8): 887-90. https://dx.doi.org/10.1080/02841850500270332.
12. *Manabe Y., Yoshioka K., Yanada J.* Spontaneous rupture of a dissection of the left ovarian artery. J. Med. Invest. 2002; 49(3-4): 182-5.
13. *Kale A., Akdeniz N., Erdemoglu M., Ozcan Y., Yalinkaya A.* Spontaneous rupture of the ovarian artery following spontaneous vaginal birth. Saudi Med. J. 2005; 26(11): 1826-7.
14. *Wada K., Aoyagi S., Matsuura Y., Urabe S., Nata S.I., Tobinaga S., Yasunaga H.* Pregnancy-unrelated spontaneous rupture of a right ovarian artery aneurysm. Radiol. Case Rep. 2021; 16(11): 3270-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.086.
15. *Enakpene C.A., Stern T., Barzallo Salazar M.J., Mukherjee P.* Spontaneous rupture of an ovarian artery aneurysm: A rare postpartum complication. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2016; 2016: 1029561. https://dx.doi.org/10.1155/2016/1029561.

Поступила 25.04.2023
Принята в печать 29.05.2023
Received 25.04.2023
Accepted 29.05.2023

Сведения об авторах:
Миннуллина Фарида Фоатовна, к.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет; заведующая отделением гинекологии №2, Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань), +7(987)233-04-78, minnullina_f@mail.ru, 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, https://orcid.org/0000-0001-8270-085x
Мухаметзянова Лилия Мансуровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии института фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет; врач акушер-гинеколог отделения гинекологии №2, Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань), +7(917)929-50-77, mmm-liliya@yandex.ru, 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, https://orcid.org/0000-0002-2034-4308
Ахметшина Ландыш Рамилевна, м.н.с., Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан; врач акушер-гинеколог, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, +7(939)384-85-65, monara_12@mail.ru, 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138, https://orcid.org/0009-0005-9425-7791
Автор, ответственный за переписку: Лилия Мансуровна Мухаметзянова, mmm-liliya@yandex.ru

Authors' information:
Farida F. Minnullina, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; Head of the Gynecological Department No.2, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan), +7(987)233-04-78, minnullina_f@mail.ru, 54 Marshal Chuikov str., Kazan, Russian Federation, 420103, https://orcid.org/0000-0001-8270-085x
Liliya M. Mukhametzyanova, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; obstetrician-gynecologist of the Gynecological Department No.2, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan), +7(917)929-50-77, mmm-liliya@yandex.ru, 54 Marshal Chuikov str., Kazan, Russian Federation, 420103, https://orcid.org/0000-0002-2034-4308
Landish R. Akhmetshina, Junior Researcher, Republic Clinical Hospital, Ministry of health of the Republic of Tatarstan; obstetrician-gynecologist, Republic Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, +7(939)384-85-65, monara_12@mail.ru, 138 Orenburgskiy tract, Kazan, Russian Federation, 420012, https://orcid.org/0009-0005-9425-7791
Corresponding author: Liliya Mansurovna Mukhametzyanova, mmm-liliya@yandex.ru

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ В ОБЛАСТИ АКУШЕРСТВА-ГИНЕКОЛОГИИ, ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ «ПРИНЦИПЫ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВУЛЬВЫ»

21 апреля 2023 г., Москва

Состав Совета экспертов:
акад. Серов В.Н., проф. Аполихина И.А., проф. Потекаев Н.Н., проф. Баранов И.И., проф. Олина А.А., проф. Зароченцева Н.В., проф. Чернова Н.И., проф. Юренева С.В., проф. Пасман Н.М., проф. Полуэктова Е.А., проф. Рахматулина М.Р., чл.-корр. РАН Припутневич Т.В., проф. Пустотина О.А., д.м.н. Доля О.В., к.м.н. Тетерина Т.А.

21 апреля 2023 г. под председательством президента Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) академика РАН В.Н. Серова и профессора, д.м.н. И.А. Аполихиной состоялся Экспертный совет, посвященный принципам интимной гигиены у здоровых женщин в различные возрастные периоды и при заболеваниях вульвы и влагалища. В совете приняли участие ведущие эксперты, клиницисты и ученые в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии. Группа ведущих экспертов обсудила ряд актуальных проблем, касающихся принципов интимной гигиены женщин, оптимизации методов лечения и профилактики вагинальных инфекций и бактериального вагиноза в современных условиях на основании обзора имеющихся международных и отечественных руководств и собственного клинического опыта. Также рассмотрены роль и место современных средств для интимной гигиены и эмолентов в правильной интимной гигиене.

Актуальность проблемы

В настоящее время одним из приоритетных направлений развития здравоохранения Российской Федерации являются медико-гигиенические мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни. К ним относится просветительская работа по формированию гигиенических навыков среди пациентов всех возрастных групп в целях профилактики воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы. Стоит отметить недостаточную осведомленность женщин относительно вопросов этики интимного здоровья. Большая ответственность в отношении обсуждения и формирования правил личной гигиены у женщин ложится на врачей акушеров-гинекологов и дерматовенерологов амбулаторного звена [1]. Проведение просветительской работы позволяет сформировать правильные и адекватные гигиенические навыки у пациенток.

С учетом анализа данных литературы было продемонстрировано, что на сегодняшний день официально признанные рекомендации по интимной гигиене имеются лишь в некоторых странах (Бразилия, Португалия, Великобритания) и в большинстве своем отражают влияние на интимную гигиену многих факторов: индивидуальные предпочтения, культурные особенности, религиозные обряды, социальные факторы (в том числе, реклама) и, конечно, рекомендации медицинских работников. В Российской Федерации на сегодняшний день нет единых принятых принципов интимной гигиены.

Интимная гигиена – это не только определенные средства для гигиены наружных половых органов, это более широкое понятие, касающееся рекомендаций по образу жизни женщины, а также ее партнера.

Профессором Аполихиной И.А. был проведен опрос среди акушеров-гинекологов Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), включающей более 1200 врачей, углубленно занимающихся заболеваниями вульвы и влагалища, с целью оценки информирования врачами своих пациенток о принципах интимной гигиены (рис. 1–3). Согласно полученным данным, только 1/3 врачей обязательно осматривают вульву на каждом приеме, более 60% врачей обсуждают правила интимной гигиены с пациентками (рис. 1). Из них 85% специалистов назначают специальные средства для интимной гигиены в дополнение к

Рис. 1. Результаты опроса врачей акушеров-гинекологов АСЭГ по интимной гигиене у женщин

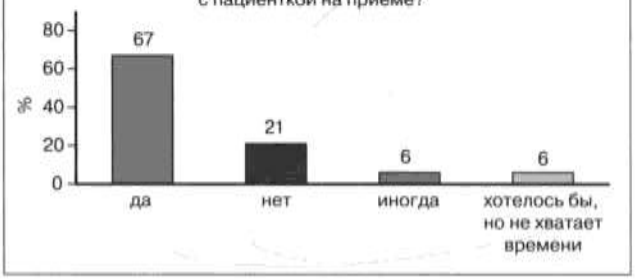


Рис. 2. Результаты опроса врачей акушеров-гинекологов АСЭГ по выбору назначаемых средств для интимной гигиены у женщин

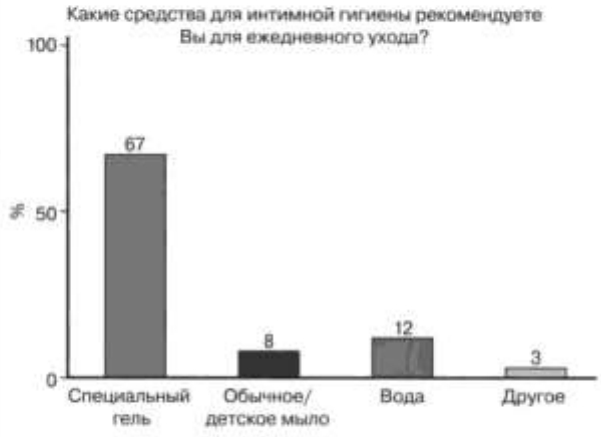
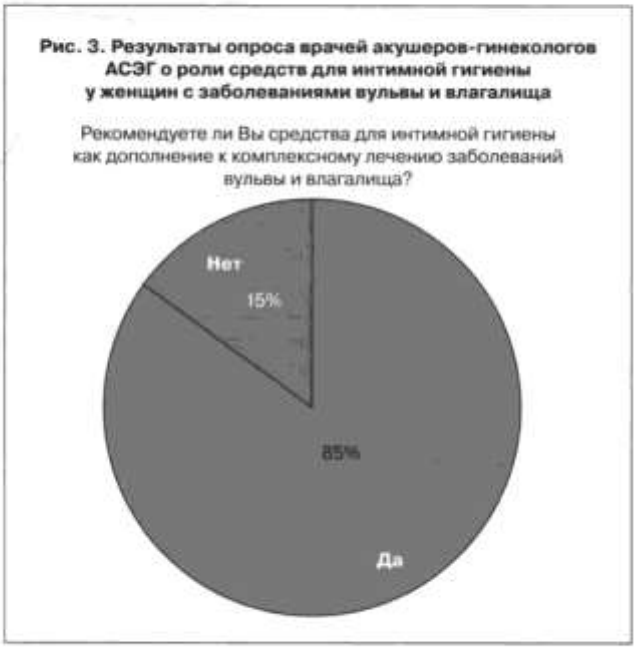


Рис. 3. Результаты опроса врачей акушеров-гинекологов АСЭГ о роли средств для интимной гигиены у женщин с заболеваниями вульвы и влагалища



основному лечению (рис. 3), и только 67% делают акцент именно на щадящих средствах для интимной гигиены (рис. 2).

Анатомо-физиологические предпосылки правильной интимной гигиены

Для защиты внутренних половых органов женщины природа создала несколько барьеров на пути возбудителей заболеваний. С анатомо-физиологической точки зрения именно вульва представляет собой первый барьер на пути патогенных факторов. Прежде всего это анатомические особенности девочки, а именно девственная плева, которая играет защитную роль. В области преддверия влагалища расположены устья протоков парауретральных желез, многочисленных больших и малых желез преддверия, которые обеспечивают увлажненность вульвы и влагалища, создают благоприятные условия для естественной флоры. Кожа, сама по себе представляющая барьерный орган и образующая большие половые губы, содержит значительное количество потовых и сальных желез, вырабатывающих секрет с противомикробным эффектом. Большие железы преддверия (бартолиновы) расположены в основании больших половых губ на глубине около 1 см. При их инфицировании образуются кисты, в которых в дальнейшем могут развиться воспаление и нагноение, требующие оперативного лечения. Воспалительным процессам подвержены и малые железы преддверия, выстланные цилиндрическим однорядным эпителием, секретирующим слизь. К механизмам физиологической защиты вульвы и влагалища относятся естественная десквамация эпителия и влагалищные выделения. При этом следует отметить, что кожа вульвы имеет нейтральный pH.

Вагинальный секрет – это серозный транссудат крови через стенку влагалища, секрет желез слизистой оболочки цервикального канала и больших желез преддверия влагалища, он содержит лейкоциты и клетки слущенного эпителия. Таким образом, влагалищные выделения имеют физиологический характер и являются абсолютной нормой для здоровой женщины, что и определяет особенности интимной гигиены. Для здоровья женщины важно, чтобы во влагалище сохранялась кислая среда с pH 3,5–4,5. В норме микрофлора влагалища на 95% состоит из лактобацилл, которые продуцируют молочную кислоту. Именно кислая среда является основным естественным барьером влагалища. Смещение pH в щелочную сторону создает благоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов, что довольно часто может быть связано с агрессивной интимной гигиеной (вагинальные души, спринцевание, применение вагинальных дезодорантов, кремов для депиляции, ежедневных прокладок и др.).

Помимо этого, дестабилизация влагалищной экосистемы может быть вызвана рядом факторов, обусловленных урбанизацией населения, неблагоприятным воздействием окружающей среды, а также образом жизни: курением, использованием ежедневных прокладок, ранним началом половой жизни и беспорядочными половыми связями, тотальной эпиляцией зоны бикини, бесконтрольным применением лекарственных препаратов, особенно антибиотиков, противогрибковых препаратов и контрацептивов, несоблюдением правил интимной гигиены или же, наоборот, чрезмерной гигиеной (в том числе частым мытьем мылами с большим количество поверхностно-активных веществ (ПАВ)). Интимная гигиена должна прежде всего не нарушать естественный баланс. Следует отметить, что интимная гигиена прежде всего касается гигиены области вульвы. Недостатками большинства средств интимной гигиены являются: неудовлетворительный уровень pH, содержание агрессивных ПАВ, антисептиков, мыла и др. Это может повлечь за собой изменение pH вульвы и влагалища, снижение увлажнения и, как следствие,

нарушение состава микробиоты. В связи с этим актуальным является обоснование составов средств для интимной гигиены не только с технологической, но и с медицинской точки зрения. Доказано увеличение частоты бактериального вагиноза (БВ) и кандидозного вульвовагинита (КВВ) в связи с агрессивной интимной гигиеной [2–12].

Стоит уделить особое внимание интимной гигиене женщин в постменопаузе с признаками вульво-вагинальной атрофии – распространенным состоянием, связанным со снижением эстрогенизации урогенитального тракта. Симптомы включают сухость влагалища, раздражение, зуд, болезненность, жжение, диспареунию, учащенное мочеиспускание и ургентность. Неадекватная интимная гигиена с применением агрессивных средств может усугубить течение атрофического процесса и значительно снизить качество жизни женщины.

Дерматологи и гинекологи также отмечают рост частоты встречаемости дерматозов аногенитальной зоны, например, в отделение эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России за 2014–2019 гг. обратились 138 пациенток в возрасте от 20 до 72 лет с заболеваниями вульвы, из которых 62,8% страдали зудом и жжением, обусловленным дерматозом вульвы (склерозирующим лихеном). Вопрос интимной гигиены как неотъемлемой части терапии и профилактики осложнений данных заболеваний, облегчения симптомов зуда являются наиболее актуальными [5].

Современные средства для интимной гигиены

Женщины во всем мире регулярно пользуются средствами интимной гигиены в своих ежедневных рутинных гигиенических процедурах. В настоящее время существует множество различных средств интимной женской гигиены, которые можно использовать для поддержания чистоты наружных половых органов и/или борьбы с запахом, но некоторые из них могут изменять нормальный уровень pH и микробиоту, необходимую для защиты от инфекции. Несмотря на то что существует большое количество публикаций о влиянии гигиены на pH и микробиоту влагалища, довольно ограниченное количество информации представлено о влиянии средств интимной гигиены именно на вульву. Поэтому просвещение населения о важности женской интимной гигиены и потенциальных рисках, связанных с ней, является важным приоритетом как для медицинских работников, так и для самих женщин в целях профилактики заболеваний урогенитального тракта.

Для гигиены наружных половых органов рекомендуется использование специальных средств, поддерживающих нормальный уровень pH вульвы и естественный уровень увлажнения. Синтетические моющие средства в целом являются оптимальным выбором для всех типов кожи, в том числе и аногенитальной зоны, если их pH соответствует pH кожи и они не нарушают кожный барьер и микрофлору [13–17].

Важным критерием выбора средства для интимной гигиены является отсутствие негативного влияния на кислотно-щелочной баланс вульвовагинальной области для сохранения естественной микробиоты и предотвращения размножения патогенных микроорганизмов, а также нарушения гидролипидного слоя кожи.

Щелочные мыла, применяемые для гигиены и известные человечеству за 300 лет до н.э., могут повреждать белки, липиды и компоненты натурального увлажняющего фактора рогового слоя эпидермиса, в отличие от синтетических моющих средств, не разрушающих белковые и липидные пласты рогового слоя эпидермиса кожи. Потенциальная способность мыла нарушать барьерную функцию, вызывать сухость и раздражение кожи склоняет чашу весов в сторону его неблагоприятных эффектов, в связи с чем не рекомендуется применять мыла для интимной гигиены.

При этом гигиена наружных половых органов только водой не всегда достаточна для предотвращения размножения патогенных и коменсальных форм бактерий, с учетом анатомической близости ануса [16–22].

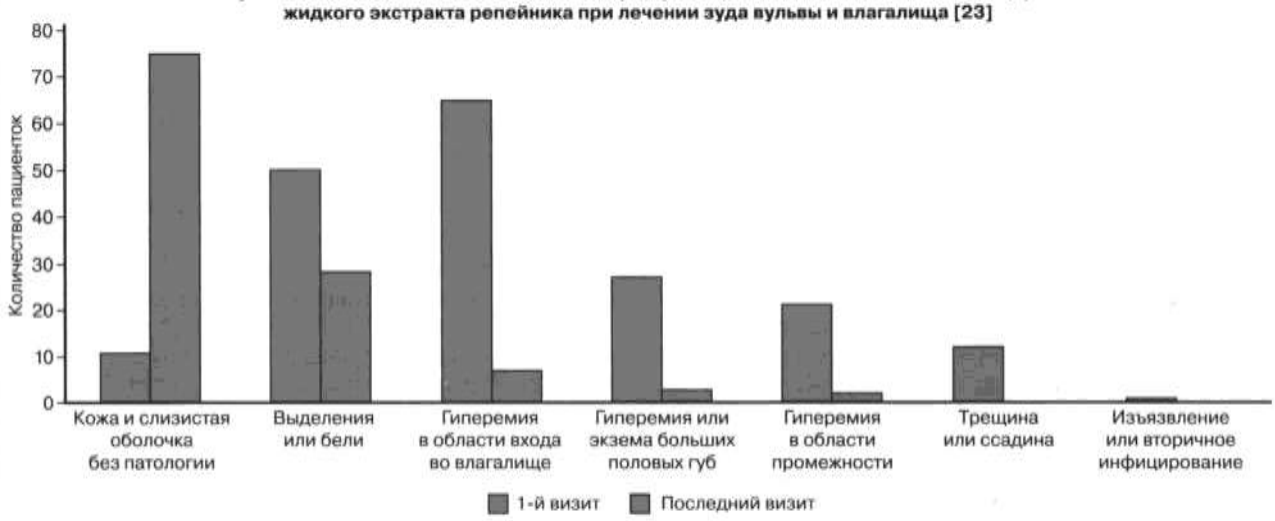
Экспертами была рассмотрена линейка средств для интимной гигиены на основе экстракта корня репейника «Сафорель» (Biocodex, Франция):

- гель для интимной гигиены БЕРЕЖНОЕ ОЧИЩЕНИЕ, который может применяться ежедневно и подходит для всех возрастных периодов жизни женщины;
- гель для интимной гигиены ИНТЕНСИВНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ, который рекомендуется применять при сухости и зуде области вульвы, интенсивно увлажняет, уменьшая ощущения сухости и стянутости кожи;
- крем-эмолент увлажняющий для интимной зоны на основе натурального экстракта корня репейника, аллантоина и сока листьев алоэ вера, который возможно применять в качестве эмолента для увлажнения кожи наружных половых органов, восстановления ее гидролипидного слоя, подходит для чувствительной раздраженной кожи интимной зоны для ежедневного ухода.

Входящие в состав линейки средств «Сафорель» для интимной гигиены экстракт корня репейника и сок листьев алоэ вера обладают рядом терапевтических свойств. Так, в исследовании Canaval H. et al. (Колумбия) по оценке безопасности и эффективности жидкого экстракта репейника в качестве дополнительного средства при лечении зуда вульвы и влагалища (рис. 4) были продемонстрированы его высокая терапевтическая эффективность и быстрое облегчение зуда, уменьшение гиперемии [23, 24].

Подобные результаты наблюдались в исследовании Berlier P. (Франция) [25]: при использовании 1,2% экстракта репейника у девочек отмечалось уменьшение белей, зуда и гиперемии в области вульвы. В то же время при применении 1,2% жидкого экстракта репейника в различных исследованиях отсутствовали побочные эффекты, отмечалась хорошая переносимость со стороны кожи и слизистой оболочки влагалища. Также считается, что действующие вещества обладают нейтрализующим действи-

Рис. 4. Результаты исследовании Canaval H. et al. (Колумбия) по оценке безопасности и эффективности жидкого экстракта репейника при лечении зуда вульвы и влагалища [23]



ем в отношении раздражения нервных окончаний на коже и слизистых оболочках, а также меняют величину pH, что тормозит рост оппортунистической грибковой флоры в области вульвы и промежности. Следует отметить, что фармакологический эффект репейника отмечен Французским агентством лекарственных средств и изделий медицинского назначения (AFSSAP) в бюллетене «Лекарственные средства на растительной основе», который включает следующие указания для листьев репейника (местное применение): «традиционно используется как дополнительное средство для местного применения со смягчающим и противозудным эффектом при поражениях кожи».

Препараты алоэ широко применяются в медицинской и фармацевтической практике в настоящее время. Из алоэ готовят сок алоэ, линимент алоэ, сироп алоэ с железом, экстракт алоэ жидкий для инъекций. Очень широкое применение гель алоэ вера нашел в косметической промышленности, в качестве увлажняющего и смягчающего средства. Кремы с алоэ можно найти в различных продуктах для кожи, используемых для заживления ран и в косметических целях. Препараты алоэ обладают очень выраженными лечебными свойствами, такими как антибактериальное, биостимулирующее и биорегенерирующее, ранозаживляющее и противовоспалительное. В эксперименте на животных экстракт биостимулированных листьев алоэ повышал иммунные свойства организма подопытного. Таким образом, биостимулятор, который был получен из листьев алоэ, дал новое направление для применения растений алоэ в медицинской практике. Значимый фармакотерапевтический эффект алоэ объясняли входящими в состав витаминами и минеральными веществами, которые активировали защитные свойства организма [26].

По результатам фиксированных выступлений и дискуссии в рамках Совета экспертов был сформулирован тезис о том, что мягкая, не содержащая мыла моющая основа, обогащенная смягчающими и увлажняющими веществами, линейки средств «Сафорель» отвечает всем требованиям к средствам для гигиены интимной области. А содержащиеся экстракт корня репейника и сок листьев алоэ вера обладают лечебно-профилактическими свойствами, позволяющими рекомендовать их в том числе женщинам с заболеваниями аногенитальной области.

Рассмотрев предложения ведущих специалистов России в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии, Совет экспертов решил следующее.

1. Тема интимной гигиены не получила достаточного освещения в медицинской литературе и СМИ, что делает ее просвещение приоритетным направлением в работе акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.

2. Нет систематических обзоров и РКИ по оценке влияния гигиены наружных половых органов на здоровье, что определяет необходимость проведения таких многоцентровых научных исследований командой специалистов. На основании полученных данных, зарубежных клинических рекомендаций и имеющихся литературных обзоров актуально создание раздела по принципам интимной гигиены при пересмотре клинических рекомендаций по БВ, менопаузе и климактерическим состояниям у женщины, воспалительным болезням шейки матки, влагалища и вульвы, профилактике ИППП.

3. Формирование навыков правильной интимной гигиены во всех возрастных периодах жизни женщины является важным звеном профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы. Целесообразно также информировать мужчин о навыках и принципах мужской интимной гигиены, имеющей непосредственное влияние на репродуктивное здоровье женщины.

4. Важна надлежащая женская интимная гигиена с использованием должным образом разработанных и протестированных продуктов с ключевыми характеристиками, учитывая анатомо-физиологические особенности вульвы и влагалища: гипоаллергенность, отсутствие мыла, раздражающих веществ и

антисептиков, pH-безопасность (в диапазоне от 4,5 до 9). Щелочная среда предусмотрена как дополнение в комплексе наружного лечения микозов, защиты от сухости и поддержания сбалансированной микрофлоры.

5. В связи с вышеперечисленными фактами экстракт корня репейника представляется эффективной и безопасной основой средств для интимной гигиены «Сафорель» компании BIOCODEX (Франция). Применение средства с репейником успокаивает, снимает раздражение и смягчает, а также эффективно для быстрого облегчения зуда и признаков воспаления. Поскольку ненадлежащая интимная гигиена может быть одним из факторов развития БВ и КВВ, рекомендовано применение в качестве как профилактики нарушения баланса интимной зоны, так и дополнения в составе комплексной терапии БВ и КВВ, а также профилактики рецидивов.

6. При дерматозах аногенитальной области интимная гигиена имеет особенности и является важным этапом лечения и профилактики обострений заболевания: щадящие увлажняющие средства для гигиены, обязательное применение эмолентов после каждой гигиенической процедуры. Рекомендуется тщательно подбирать средства ухода за вульвой и обязательно информировать пациенток о принципах их применения.

Литература/References

1. *Селихова М.С., Углова Н.Д.* К вопросу о женском интимном здоровье. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):40-3. [Selikhova M.S., Uglova N.D. Female intimate health. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):40-3. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-1-40-43.
2. *Khedkar R., Pajai S. Bacterial Vaginosis: A* Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. Cureus. 2022;14(11):e31314. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.31314.
3. *Holdcroft A.M., Ireland D.J., Payne M.S.* The Vaginal Microbiome in Health and Disease-What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? Microorganisms. 2023;11(2):298. https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11020298.
4. *Guaschino S., Benvenuti C.*; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II. Minerva Ginecol. 2008;60(5):353-62.
5. *Аполихина И.А., Соколова А.В., Мусаева А.К., Зайцев Н.В.* Малоинвазивная диагностика заболеваний вульвы с использованием панч биопсии. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 141-8. [Apolikhina I.A., Sokolova A.V., Musaeva A.K., Zaitsev N.V. Minimally invasive diagnosis of vulvar disease using punch biopsy. Obstetrics and Gynecology. 2020; 8: 141-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.141-148.
6. *Khedkar R., Pajai S. Bacterial Vaginosis: A* Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. Cureus. 2022;14(11):e31314. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.31314.
7. *Jenkins A.L., Crann S.E., Money D.M., O'Doherty K.C.* "Clean and fresh": Understanding women's use of vaginal hygiene products. Sex Roles. 2018; 78: 697-709. https://doi.org/10.1007/s11199-017-0824-1.
8. *Sabo M.C., Balkus J.E., Richardson B.A., Srinivasan S., Kimani J., Anzala O.* et al. Association between vaginal washing and vaginal bacterial concentrations. PLoS One. 2019; 14(1): e0210825. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210825.
9. *Yildirim R., Vural G., Koçoğlu E.* Effect of vaginal douching on vaginal flora and genital infection. J. Turk. Gynecol. Assoc. 2020; 21(1): 29-34. https://dx.doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0133.
10. *Chen Y., Bruning E., Rubino J., Eder S.E.* Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. Women's Health (Lond). 2017; 13(3): 58-67. https://dx.doi.org/10.1177/1745505717731011.
11. *Murina P.F., Graziottin A., Bagot O., Panay N., Thamkhantho M., Shaw S.W.* Real-World Practices and Attitudes Towards Intimate Self- Care: Results From An International Women's Survey. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2021;50(10):102192. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102192.
12. *van der Meijden W.I., Boffa M.J., Ter Harmsel B., Kirtschig G., Lewis F., Moyal-Barracco M.* et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2022;36(7):952-72. https://dx.doi.org/10.1111/jdv.18102.
13. *Edwards S.K., Bates C.M., Lewis F., Sethi G., Grover D.* 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions. Int. J. STD AIDS. 2015;26(9):611-24. https://dx.doi.org/10.1177/0956462414554271.
14. *Thorstenien K.A., Birenbaum D.L.* Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. J. Midwifery Womens Health. 2012;57(3):260-75. https://dx.doi.org/10.1111/j.1542-2011.2012.00175.x.
15. *Morris B.J., Hankins C.A., Lumbers E.R., Mindel A., Klausner J.D., Krieger J.N., Cox G.* Sex and Male Circumcision: Women's Preferences Across Different Cultures and Countries: A Systematic Review. Sex Med. 2019;7(2):145-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2019.03.003.
16. *Zuckerman A., Romano M.* Clinical Recommendation: Vulvovaginitis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29(6):673-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2016.08.002.
17. *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. 2021;70(4):1-187. https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
18. *Hisham A., Almadani L., Tahlak M., Haddad E.* The Middle East and Central Asia guidelines on female genital hygiene. BMJ Middle East. 2011;19:99-106.
19. *Дикке Г.Б., Бебнева Т.Н., Богдашевская О.В.* Депиляция и эпиляция интимной зоны. Акушерство и гинекология. 2022; 7: 121-30. [Dikke G.B., Bebneva T.N., Bogdashevskaya O.V. Depilation and epilation of the intimate zone: a cosmetic trend and a medical risk. Obstetrics and Gynecology.2022; (7): 121-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.121-130.
20. *Pagan I., Ederveen R.A.M., Huisman B.W., Schoones J.W., Zwittink R.D., Schuren F.H.J.* et al. The Human Vulvar Microbiome: A Systematic Review. Microorganisms. 2021;9(12):2568. https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9122568.
21. Британское общество изучения заболеваний вульвы (BSSVD); 2018. https://bssvd.org/education-and-training/guidelines-and-clinical-standards/documents/Lichen-Sclerosus-management.pdf
22. *Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A.* et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018; 32(6): 850-78. https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14888.
23. *Canaval H., Bonilla J., Scarpetta C., Martínez F., Orejarena J., Solórzano D.* et al. A phase II clinical trial of burdock solution as an adjuvant in managing vulvovaginal pruritus in Colombia. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2010; 61(1): 42-8.
24. *Chan Y.S., Cheng L.N., Wu J.H., Chan E., Kwan Y.W., Lee S.M.* et al. A review of the pharmacological effects of Arctium lappa (burdock). Inflammopharmacology. 2011;19(5):245-54. https://dx.doi.org/10.1007/s10787-010-0062-4.

25. *Berlier P.* Soins d'hygiène vulvopérinéale. Médecine & enfance. 1997;17:105-7.
26. *Куличенко Е.О., Поздняков Д.И., Темирбулатова А.М.* Исследование противовоспалительной активности сока алоэ вера. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023; 17(2): 143-8. [Kulichenko E.O., Pozdnyakov D.I., Temirbulatova A.M. Study of the anti-inflammatory activity of aloe vera juice. Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2023; 17(2): 143-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24412/2075-4094-2023-2-3-8.

Состав Совета экспертов:
Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества акушеров-гинекологов, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ) (Москва).
Потекаев Николай Николаевич, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России и ДЗМ, д.м.н., профессор; Президент «Национального альянса дерматовенерологов и косметологов» (НАДК) (Москва).
Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заведующий отделом научно-образовательных программ, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).
Олина Анна Александровна, д.м.н., профессор, первый заместитель директора, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург).
Зароченцева Нина Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ (Москва).
Чернова Надежда Ивановна, д.м.н., руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ (Москва).
Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).
Пасман Наталия Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; главный врач, врач акушер-гинеколог высшей категории, заслуженный врач РФ, Клиника Пасман (Новосибирск).
Полуэктова Елена Александровна, д.м.н., вице-президент сообщества по изучению микробиома человека; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва).
Рахматулина Маргарита Рафиковна, д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-аналитической работе, ФГБУ ГНЦДК Минздрава России (Москва).
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; главный внештатный специалист по медицинской микробиологии Российской Федерации (Москва).
Пустотина Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф. И. Иноземцева» (Санкт-Петербург).
Доля Ольга Валентиновна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» (Москва).
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).



Saforelle

КОМПЛЕКС ДЛЯ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

на основе натурального экстракта репейника*



2 в 1:
ПОДХОДИТ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ

Гель для очищения интимной зоны
БЕРЕЖНОЕ ОЧИЩЕНИЕ
250мл

Гель для очищения интимной зоны
ИНТЕНСИВНОЕ УВЛАЖНЕНИЕ
250мл

Крем-эмолент для ухода за интимной зоной
УВЛАЖНЯЮЩИЙ
40мл

- интенсивно увлажняет, уменьшая ощущение сухости и стянутости кожи
- протестирован под контролем гинекологов и дерматологов
- pH — поддерживает естественный уровень
- произведен во Франции
- натуральный экстракт репейника, входящий в состав, успокаивает, снимает раздражение и смягчает
- поддерживает состав микрофлоры вульвы и влагалища

BIOCODEX

Реклама ООО "Биокодекс". *Утверждения на данном макете подтверждаются приложениями добровольной сертификации: МГ RU.001.П4911 от 27.01.2023, МГ RU.001.П5020 от 16.06.2023, МГ RU.001.П4931 от 13.02.2023. Информация предназначена для специалистов здравоохранения

БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕСТАГЕНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: НОВЫЕ ДАННЫЕ В 2023 Г. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Эксперты РОАГ:
Серов В.Н., Назаренко Т.А., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Ших Е.В.

Для цитирования: Серов В.Н., Назаренко Т.А., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Ших Е.В. Безопасность гестагенов при лечении бесплодия и во время беременности: новые данные в 2023 г. Заключение экспертов Российского общества акушеров-гинекологов.
Акушерство и гинекология. 2023; 8: 236-239
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.196

PROGESTOGENS SAFETY IN THE TREATMENT OF INFERTILITY AND DURING PREGNANCY: NEW DATA IN 2023. POSITION OF THE RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

RSOG Experts:
Serov V.N., Nazarenko T.A., Tapilskaya N.I., Tetruashvili N.K., Shikh E.V.

For citation: Serov V.N., Nazarenko T.A., Tapilskaya N.I., Tetruashvili N.K., Shikh E.V. Progestogens safety in the treatment of infertility and during pregnancy: new data in 2023. Position of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (8): 236-239 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.196

В Санкт-Петербурге прошел Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) и XVI региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя». В рамках сессии «Современная репродуктивная медицина: высокие технологии в клинической практике» 29 июня 2023 г. состоялось обсуждение актуальных технологий в лечении бесплодия и невынашивания беременности. Особое внимание было уделено новым данным по эффективности и безопасности гестагенов в репродуктивной медицине.

Президент РОАГ, академик РАН, д.м.н., профессор **Серов В.Н.** отметил позицию гестагенов в актуальных клинических рекомендациях РОАГ, где они рекомендованы к применению при угрожающем и привычном выкидыше, а также при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и на основании тщательно проведенного анализа данных доказательной медицины указано, что «профиль безопасности дидрогестерона и прогестерона в рекомендованных дозах на ранних сроках беременности хорошо изучен и является благоприятным (отсутствуют свидетельства увеличения частоты нежелательных явлений со стороны беременной и плода по сравнению с отсутствием терапии/плацебо или при непосредственном сравнении этих препаратов)» [1–5]. При подготовке клинических рекомендаций РОАГ аспекты эффективности и безопасности гестагенов оценивались экспертами в строгом соответствии с международными стандартами, основанными на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств, с учетом доступности препарата в конкретной стране и его инструкции по медицинскому применению [1–5]. Клинические рекомендации разработаны и утверждены для повышения качества медицинской помощи в России – в настоящее время отсутствует научно обоснованная необходимость их пересмотра, при этом профильный раздел сайта РОАГ [6] открыт для приема предложений о внесении изменений в действующие клинические рекомендации при последующих пересмотрах, эксперты тщательно изучают каждое поступающее предложение согласно методическим рекомендациям Минздрава России о разработке клинических рекомендаций [7].

Директор института репродуктивной медицины НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор **Назаренко Т.А.** представила новые данные международного многоцентрового исследования ИРИС, в котором оценивались эффективность дидрогестерона и его профиль безопасности в отношении плода и новорожденных при применении ВРТ у 1150 пациенток в России и Казахстане в 2019–2022 гг. [8, 9]. Результаты исследования ИРИС коррелируют с ранее известными данными по безопасности дидрогестерона при беременности: частота врожденных аномалий у новорожденных, матери которых принимали дидрогестерон во время беременности, не превышает среднепопуляционные

значения, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности этого гестагена [8, 9].

В заключение своего доклада профессор Назаренко Т.А. обозначила, что вопросы применения и персонализированного выбора гестагенов активно обсуждаются в мировом пространстве, и в качестве примера привела дискуссию на международном конгрессе ESHRE-2023 в Копенгагене. Эксперт обратила внимание, что отголоски данной дискуссии были принесены в русскоязычное пространство без надлежащей сбалансированной научной оценки и представлены не экспертами на научных мероприятиях, а блогерами в социальных сетях и мессенджерах, что привело к серьезному искажению информации. К сожалению, информация попала и напрямую к пациенткам, что вызвало у этой уязвимой и чувствительной категории женщин многочисленные вопросы. Суть дискуссии в следующем: на конференции ESHRE 27 июня 2023 г. в рамках одной из сессий ординатор-фармацевт Henry A. представила доклад от имени коллектива авторов из Франции, заявленный как «Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study» («Сообщение о пороках развития и использование перорального дидрогестерона при вспомогательных репродуктивных технологиях: глобальное исследование фармакобезопасности») [10]. Несмотря на громкое название, аудитории была представлена работа, не соответствующая международным требованиям к эпидемиологическим исследованиям. Содержание презентации отличалось от представленного в сборнике тезисов абстракта, количественные данные на слайдах презентации не соответствовали друг другу, не были должным образом описаны ограничения подобного вида исследований, и в целом примененная методология не позволяла сделать какие-либо выводы о частоте возникновения нежелательных явлений. Опубликованные на сегодняшний день многочисленные данные надлежащим образом проведенных клинических исследований, в том числе сравнительных, а также систематических обзоров, подтверждают благоприятный профиль безопасности дидрогестерона при беременности для женщины и плода [11–13]. В представленном докладе не были процитированы исследования последних 5 лет и был сделан акцент на устаревшей информации (представленные на слайдах источники датированы 1994–2017 гг.). Дидрогестерон в тексте самой работы был изначально обозначен авторами как «тератогенный препарат», и все обоснование из литературных данных было выстроено вокруг этого тезиса. Доклад вызвал множество вопросов со стороны слушателей и модераторов сессии в связи со спорностью представленных утверждений и сделанных выводов.

Данная дискуссия была моментально транслирована в России в формате блогерских «постов» не только во врачебное сообщество, но и адресовано пациентам. При этом материалы данного доклада были преподнесены как научно установленный факт, что привело к негативному восприятию рядом читателей действующих российских клинических рекомендаций. В связи с тем, что у российских врачей возникли сомнения в обоснованности использования препарата в программах ВРТ и во время беременности, Татьяна Алексеевна посчитала необходимым обсудить этот вопрос в рамках профильной сессии форума «Мать и Дитя». Было отмечено несоответствие полученных результатов исследования Henry A. как с научной, так и с клинической точки зрения ранее установленному благоприятному профилю безопасности дидрогестерона.

Руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ АГиР им. Д.О. Отта, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии СПБ ГПМУ **Тапильская Н.И.** в своем докладе подчеркнула, что современные клинические данные надлежащего качества и успешный многолетний международный опыт применения дидрогестерона при беременности подтверждают его благоприятный профиль безопасности. В этой связи она привела профильный метаанализ проф. Katalinic A. и соавт. (2022), где ведущие мировые эксперты провели тщательный поиск всей доступной информации и суммировали данные о безопасности дидрогестерона [12]. Профессор Тапильская Н.И. процитировала выводы данного исследования об отсутствии причинно-следственной связи между пороками развития плода и применением дидрогестерона в I триместре беременности: «Мы уверены в обоснованности применения дидрогестерона в случае угрозы выкидыша или привычного невынашивания беременности и считаем, что благоприятный профиль безопасности дидрогестерона позволяет использовать его при проведении вспомогательных репродуктивных технологий» [12].

Руководитель отделения профилактики и лечения невынашивания беременности НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова, д.м.н., доцент **Тетруашвили Н.К.** поделилась данными собственных исследований и публикаций, подтверждающих эффективность и безопасность дидрогестерона при лечении пациенток с угрожающим и привычным выкидышем [14, 15]. Были представлены практические рекомендации ведущей мировой профильной организации FIGO (Всемирная Федерация акушеров-гинекологов), опубликованные в 2023 г. [16]. Согласно этим рекомендациям, на сегодняшний день нет четких доказательств проблем с безопасностью или аномалиями развития плода при применении перорального гестагена (дидрогестерона) и вагинального прогестерона во время беременности, в связи с чем назначение их на эмпирической основе или в рамках научных исследований не противопоказано [16].

Ведущий эксперт в области клинической фармакологии, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н, профессор **Ших Е.В.** прокомментировала безопасность применения дидрогестерона. Она обратила внимание на тот факт, что сотрудники ее кафедры, наряду с кафедрой педиатрии ПМГУ им. И.М. Сеченова, одними из первых в стране провели исследования безопасности гестагенов при беременности и подтвердили безопасность дидрогестерона для потомства [17]. Отсутствие при-

чинно-следственной связи с аномалиями развития плода обусловлено тем, что дидрогестерон – высокоселективный гестаген, при метаболизме которого образуется активный метаболит с прогестагенной активностью, способствующий сохранению беременности, при отсутствии активации других стероидных рецепторов (эстрогенных, андрогенных, глюкокортикоидных). Был сделан акцент на том, что нет никакого фармакологического субстрата тератогенного эффекта данной молекулы [8, 12, 14, 16, 17].

В заключение президент РОАГ, академик РАН **Серов В.Н.** отметил, что рекомендованные при беременности гестагены полностью отвечают международным и российским требованиям по безопасности для беременной и плода. Доказано отсутствие отрицательного влияния на детей, рожденных женщинами, которые получали во время беременности дидрогестерон или микронизированный прогестерон. Данные препараты входят в соответствующие клинические рекомендации РОАГ [1–5] и список ЖНВЛП, а инструкции по их применению и обращение в стране регулируется Минздравом России надлежащим образом. Все эти факты позволяют врачам и пациенткам быть уверенными в высоком качестве медицинской помощи в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [18]. Приветствуется конструктивное обсуждение профессиональных вопросов в рамках научных конгрессов и других профильных площадок, в том числе подготовка предложений для внесения в клинические рекомендации и отправку их в установленном порядке через сайт РОАГ [6]. В то же время специалистам здравоохранения следует воздерживаться от несбалансированного и неэтичного предоставления непроверенной информации, особенно напрямую пациентам. Практикующим врачам акушерам-гинекологам следует руководствоваться в своей деятельности клиническими рекомендациями, официальными нормативными и методическими документами, а также качественными научными публикациями в рецензируемых журналах.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Normal pregnancy. Clinical guidelines. 2020. (in Russian)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1
2. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ). Женское бесплодие. Клинические рекомендации. 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Human Reproduction. Female infertility. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Miscarriage (spontaneous abortion). Clinical guidelines. 2021. (in Russian)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/670_1
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Привычный выкидыш. Клинические рекомендации. 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Habitual miscarriage. Clinical guidelines. 2022. (in Russian)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/721_1
5. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации. 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Istmic-cervical insufficiency. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/671_1
6. https://roagportal.ru/clinical_recommendations
7. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России). Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации. М.; 2019. [Federal State Budgetary Institution "Centre for Expertise and Quality Control of Medical Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Methodological recommendations for assessing the scientific validity of the information included in clinical recommendations. Moscow; 2019. (in Russian)]. https://rosmedex.ru/recomendations
8. *Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н.* и др. Резолюция Экспертного совещания по теме: «Применение гестагенов в репродуктивной медицине» Утверждение протокола многоцентровой программы по изучению предикторов наступления беременности при применении вспомогательных репродуктивных технологий в российской популяции в соответствии с актуальными международными и национальными клиническими рекомендациями (исследование «ИРИС»). Акушерство и гинекология. 2019; 12: 218-25. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Serov V.N. et al. Resolution of the Advisory Board on the subject: Multicenter Open-Label Observational Program to Research on Predictors of Pregnancy Rate in Assisted Reproductive Technology in the Russian Population According to Actual International and National Guidelines (IRIS study). Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 218-25. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.218-225.
9. Репродуктология: поиск инновационных решений. Инновационная фармакотерапия. 2022: 32-8. [Reproductology: search for innovative solutions. Innovative Pharmacotherapy. 2022: 32-8. (in Russian)].
10. *Henry A., Santulli P., Bourdon M., Treluyer J.M., Chouchana L.* O-150 Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study. Hum. Reprod. 2023; 38(Supplement_1). https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.177.
11. *Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C., Olofsson J.I., Driessen S.* et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020; 15(11): e0241044. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.
12. *Katalinic A., Shulman L.P., Strauss J.F., Garcia-Velasco J.A., van den Anker J.N.* A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2022;45(2):365-73. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
13. *Тетруашвили Н.К., Серов В.Н.* Гестагены при беременности высокого риска. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(2): 31-8. [Tetruashvili N.K., Serov V.N. Gestagens in high-risk pregnancy. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2022; 10(2): 31-8. (in Russian)]. https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-31-38.
14. *Тетруашвили Н.К., Ших Е.В.* Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 53-61. [Tetruashvili N.K., Shih E.V. Efficacy of dydrogesterone in threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Doctor. Ru. 2022; 21(5): 53-61. (in Russian)]. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61.
15. *Tetruashvili N., Domar A., Bashiri A.* Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progestogen Treatment and Psychological Support. J. Clin. Med. 2023; 12(5): 1827. https://doi.org/10.3390/jcm12051827.
16. *Shehata H., Elfituri A., Doumouchtsis S.K., Zini M.E., Ali A., Jan H., Ganapathy R., Divakar H., Hod M.* FIGO Good Practice Recommendations on the use of

progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2023;161 Suppl 1:3-16. https://doi.org/10.1002/ijgo.14717.

17. *Кузнецова И.В., Григорян А.Н., Геппе Н.А., Коваль-Зайцев А.А.* Особенности психосексуального развития детей, рожденных женщинами, получавшими гормональную терапию во время беременности. Гинекология. 2015; 17(2): 45-9. [Kuznetsova I.V., Grigoryan A.N., Geppe N.A., Koval-Zaytsev A.A. Features of the psychosexual development of children born to women who received hormonal treatment during pregnancy. Gynecology. 2015; 17(2): 45-9. (in Russian)].
18. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп. от 13.06.2023). [Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" (as amended and supplemented on 13.06.2023). (in Russian)].

Эксперты РОАГ:

Серов Владимир Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов; главный научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).

Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродукции, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., заведующая 2-м отделением акушерской патологии беременности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва).

RSOG Experts:

Vladimir N. Serov, Academician of the Russian Academy of Science, Dr. Med. Sci., Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Chief Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow).

Tatiana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, 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 (Moscow).

Natalya I. Tapilskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher, Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg).

Nana K. Tetruashvili, Dr. Med. Sci., Head of the 2nd Department of Obstetric Pathology of Pregnancy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia (Moscow).

Evgenia V. Shikh, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow).

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. 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 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

ПланиЖенс®

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

ЕСТЬ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА?

НЕТ, ЕСТЬ ПОЖЕЛАНИЯ

ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ НА ВЕС



ЛП-№(000944)-(РГ-RU)

ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЕ НА ЛИБИДО



ЛП-007929



ЛП-007826

МАСТАЛГИЯ



ЛП-007412



ЛП-007836

ДА

ЛИШНИЙ ВЕС, ОТЕКИ



ЛП-№(000944)-(РГ-RU)

ЭНДОМЕТРИОЗ



ЛП-008271

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ



ЛП-007141

АКНЕ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ



ЛП-006266

ЛАКТАЦИЯ



ЛП-007067

ВОЗРАСТ

<25 и >35 — от 25 до 35 — любой*

* в соответствии с инструкцией по медицинскому применению

РЕКЛАМА

Адрес завода-изготовителя: ООО «Фармасинтез»–Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км Велижанского тракта, д. 2.
Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info@pharmasyntez.com
Дистрибьютор: ООО «Примафарм» 123182, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, помещ. 92/1

РЕКЛАМА