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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

6 /2023

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

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

6 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

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

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

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,868, 2-летний – 1,183.
Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 30.06.2023

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

Адрес для корреспонденции:
Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: О.О. Горяинова

Размещение рекламы:
ООО "Бионика Медиа Инновации"

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

Руководитель направления Женское здоровье:
О.А. Михно

Департамент по рекламе в медицинской прессе:
А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Лыздина

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. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок, дом 3, этаж 1, оф. 10.

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

6 /2023

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

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

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

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 2 years – 1.183.
The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation (member of Association of Science Editors and Publishers)

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

Journal Obstetrics and Gynecology (Moscow) member of Committee on Publication Ethics (COPE), WAME

Date of issue 30.06.2023

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. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky lane, 3, floor 1, of. 10.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

CONTENTS

REVIEWS

ORIGINAL ARTICLES

ОБЗОРЫ

А.В. КАЮМОВА, О.А. МЕЛКОЗЕРОВА, Н.В. БАШМАКОВА, Г.Б. МАЛЬГИНА, Н.В. КОСОВЦОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНВАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Актуальность: *За последние несколько десятилетий заболеваемость, связанная с патологической инвазией плаценты, значительно увеличилась, что связано с увеличением удельного веса кесарева сечения. Для предотвращения тяжелых осложнений и выбора оптимальной акушерской тактики необходимо своевременно диагностировать патологическую инвазию плаценты.*

Цель: *Целью настоящего обзора явилось изучение современных инструментальных возможностей диагностики патологической инвазии плаценты.*

Материалы и методы: *По ключевым словам «патологическая инвазия плаценты», «врастание плаценты», «placenta accreta, increta, percreta», «рубец на матке», «ультразвуковое исследование», «магнитно-резонансная томография», «эластография» проведен анализ отечественных и зарубежных литературных баз данных: eLibrary, Medline/PubMed, Embase, Crossref, РИНЦ. В соответствии с поставленной целью было отобрано для анализа 72 источника литературы.*

Результаты: *К ранним ультразвуковым критериям можно отнести: визуализацию плодного яйца в нише рубца на матке, при котором большая его часть встроена в миометрий и не пересекает зону эндометрия, либо плодное яйцо пересекает условную серозную линию. Характерными предикторами для II триместра являются наличие плацентарных лакун, потеря ретроплацентарной гипоэхогенной зоны, гиперваскуляризация маточно-пузырного или ретроплацентарного пространства, распространение плацентарной ткани в миометрий или мочевой пузырь, плацентарные мостиковые сосуды. МРТ-критериями являются внутриплацентарные темные полосы на Т2-взвешенном изображении, потеря ретроплацентарной линии сигнала низкой интенсивности на Т2-взвешенном изображении, истончение/разрыв визуализации миометрия, прерывистость контуров стенки мочевого пузыря, фокальная экзофитная плацентарная масса и аномальная сосудистая сеть плацентарного ложа.*

Заключение: *В данном обзоре представлены значимые диагностические параметры патологической инвазии плаценты в различные сроки гестации, выявленные с помощью современных методов визуализации: ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Перспективы применения метода эластографии в диагностике патологической инвазии плаценты требуют дальнейших исследований.*

Ключевые слова: *патологически инвазивная плацента, врастание плаценты, placenta accreta, increta, percreta, рубец на матке, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, эластография.*

Вклад авторов: Каюмова А.В., Мелкозерова О.А. – концепция и дизайн исследования; Каюмова А.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Мальгина Г.Б., Косовцова Н.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Государственное задание по научно-исследовательской работе №056-00121-22-00.

Для цитирования: Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Косовцова Н.В. Современные инструментальные методы диагностики патологической инвазии плаценты. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 5-14
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57

A.V. KAYUMOVA, O.A. MELKOZEROVA, N.V. BASHMAKOVA, G.B. MALGINA, N.V. KOSOVTSOVA

MODERN INSTRUMENTAL METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF PLACENTAL PATHOLOGICAL INVASION URAL RESEARCH INSTITUTE OF MATERNITY AND INFANCY CARE, MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION, YEKATERINBURG, RUSSIA

Background: *Over the past few decades, the placental pathological invasion-associated morbidity significantly increased, which is associated with an increase in the proportion of cesarean section. To prevent severe*

complications and to choose the optimal obstetric tactics, it is necessary to diagnose placental pathological invasion in time.

Objective: *To study modern instrumental capacities in the diagnosis of placental pathological invasion.*

Materials and methods: *By using the keywords: "placental pathological invasion, "placental ingrowth", "placenta accreta", "placenta increta", "placenta percreta", "uterine scar", "ultrasound study", "magnetic resonance imaging (MRI)", "elastography", the authors analyzed the Russian and foreign literature databases: eLibrary, Medline/PubMed, Embase, Crossref, and the Russian Science Citation Index (RSCI). In accordance with the goal set, a total of 72 references were selected.*

Results: *The early ultrasound criteria may include omнecmu: visualization of the ovum in the uterine scar niche, in which the most part of the ovum is embedded in the myometrium and does not cross the endometrial zone, the ovum crosses the conventional serous line. The characteristic predictors for the second trimester are the presence of placental lacunae, the loss of the retroplacental hypoechoic zone, hypervascularizaton of the uterovesicular or retroplacental space, the spread of placental tissue into the myometrium or bladder, placental bridging vessels. The MRI criteria are dark intraplacental bands on the T2-weighted image, loss of a low-intensity retroplacental signal line on T2-weighted image, thinning/rupture of myometrial visualization, discontinuity of the contours of the bladder wall, focal exophytic placental mass, and the abnormal vascular network of the placental bed.*

Conclusion: *This review presents the significant diagnostic parameters of placental pathological invasion in different gestational periods, which have been identified by the modern visualization methods: ultrasound study and MRI. The prospects of elastography used in the diagnosis of placental pathological invasion require further investigations.*

Keywords: *pathologically invasive placenta, placental ingrowth, placenta accreta, increta, percreta, uterine scar, ultrasound study, magnetic resonance imaging, elastrography.*

Authors' contributions: Kayumova A.V., Melkozerova O.A. – the concept and design of the investigation; Kayumova A.V. – material collection and processing, writing the text; Bashmakova N.V., Melkozerova O.A., Malgina G.B., Kosovtsova N.V. – editing.

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

Funding: State assignment for Research No. 056-00121-22-00.

For citation: Kayumova A.V., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Kosovtsova N.V. Modern instrumental methods for the diagnosis of placental pathological invasion. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 5-14 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.57

Распространенность патологической инвазии плаценты в исследованиях, опубликованных в период с 1982 по 2018 гг., варьирует от 1:100 до 1:10 000 родов [1]. За последние несколько десятилетий заболеваемость, связанная с патологической инвазией плаценты, значительно увеличилась, что связано с увеличением удельного веса кесарева сечения [2, 3].

Массивное интраоперационное кровотечение и кровотечение в послеродовом периоде, являясь наиболее частыми осложнениями патологической инвазии плаценты, могут привести к еще более грозным состояниям, таким как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, полиорганная недостаточность, шок и даже летальный исход. Гистерэктомия и повреждение смежных органов (мочевыводящих путей, кишечника) являются другими распространенными осложнениями, которые могут влиять на качество жизни женщины, ее физическое и психическое здоровье [4, 5].

Для предотвращения тяжелых осложнений и выбора оптимальной акушерской тактики необходимо своевременно диагностировать патологическую инвазию плаценты.

Плацентация – сложный процесс, требующий миграции вневорсинчатого трофобласта, который дифференцируется в интерстициальные и эндоваскулярные субпопуляции [6]. Интерстициальные трофобласты проникают в децидуальную оболочку матери, а эндоваскулярные трофобласты проникают в спиральные артерии матери. При здоровой беременности трофобластическая инвазия и ангиогенез хорошо сбалансированы вместе с защитным барьером материнской децидуальной оболочки. Однако при врастании плаценты инвазия трофобласта проникает за децидуальный слой [7]. По глубине инвазии трофобласта врастание плаценты можно разделить на следующие три категории: *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta*. Данная градация недавно очень полно была представлена Международной Федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) и Обществом акушеров-гинекологов Канады [8, 9].

Чрезмерная инвазия трофобласта вместе с децидуальной недостаточностью являются основными механизмами, определяющими патофизиологию патологической инвазии плаценты [10].

Наряду с дисбалансом внутри этих хорошо известных процессов обращает на себя внимание еще один фактор – распространенная маточно-плацентарная неоваскуляризация в зонах врастания плаценты. Между микросредой патологически инвазивной плаценты и патофизиологией опухоли можно провести ряд сравнений. Оба состояния требуют от клеток способности преодолевать локальный иммунологический барьер, активировать инвазию и индуцировать неоангиогенез. Кроме того, между опухолевым процессом и врастанием плаценты существуют отличительные особенности, заключающиеся в глубине инвазии, сте-

пени эпителиально-мезенхимальной трансформации и способности к метастазированию [11–14].

Ультразвуковая диагностика

В настоящее время визуализация является основным методом предоперационной диагностики патологической инвазии плаценты в клинической практике. Широко используются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ имеет преимущества в отношении безопасности, экономичности, скорости и удобства и является наиболее широко используемым методом диагностической визуализации в клинической практике. Несмотря на большое количество исследований различных ультразвуковых маркеров врастания плаценты и эффективности их диагностических возможностей, сохраняются некоторые противоречия в трактовке основных и дополнительных ультразвуковых критериев патологической инвазии плаценты в современной литературе.

В связи с необходимостью стандартизации в определении ультразвуковых маркеров врастания плаценты рабочими группами экспертов Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии, Общества радиологов в области ультразвука и других организаций в 2021 г. был осуществлен поиск консенсуса относительно единых подходов к пренатальной ультразвуковой оценке матки и плаценты у беременных с риском приращения плаценты [15].

Консенсус ультразвуковых специалистов в акушерстве и гинекологии определил, что в настоящее время УЗИ является основным методом скрининга врастания плаценты [16]. Консенсусом было признано отсутствие согласия в отношении оптимального срока беременности для диагностики признаков врастания плаценты и различия в подходах к ультразвуковой оценке плаценты [17]. Особо подчеркивается, что некоторые клинико-анамнестические факторы риска, такие как наличие рубца на матке, предлежание плаценты, частые внутриматочные вмешательства и прочее, оказывают значительное влияние на положительную прогностическую оценку сонографических маркеров в отношении врастания плаценты; в то же время, как показали недавние исследования, все эти факторы могут присутствовать в равной степени и у женщин с низким риском патологической инвазии плаценты [18].

Ультразвуковые маркеры патологической инвазии можно увидеть уже в середине I триместра беременности, хотя исторически скрининг на врастание плаценты принято проводить во II и III триместре [19]. Одним из основных ультразвуковых признаков, определяющих прогноз патологической инвазии плаценты, служит беременность, которая локализуется в нише рубца на матке. Беременность в рубце на матке – это разновидность внематочной беременности, при которой бластоциста имплантируется в зону ниши рубца. Это самая редкая форма внематочной беременности, составляющая 0,4% всех беременностей и 6% всех внематочных беременностей у пациенток с предшествующим кесаревым сечением в анамнезе [20, 21].

Установлено, что существуют различия в распространенности и типе патологических маркеров, определяемых по данным УЗИ, в середине I триместра беременности (6–9 недель гестации) и в более позднем периоде I триместра (11–14 недель гестации) [22].

В начале I триместра можно оценить положение плодного яйца по отношению к рубцу на матке и зарегистрировать низкую или среднюю по расположению имплантацию плодного яйца (тип 1 и тип 2). Низкую имплантацию (тип 1) плодного яйца диагностируют, когда нижний край плодного яйца находится в пределах или в непосредственной близости от рубца на матке и/или имплантация происходит в правильно заживший рубец (поверхностная рубцовая беременность). Средняя имплантация (тип 2) определяется, когда плодное яйцо имплантируется в нише рубца на матке (глубокая рубцовая беременность), образованной предыдущим расхождением рубца. Во втором случае прогноз хуже, чем при имплантации в сам рубец [23–25].

Нишу следует определять, как углубление на месте рубца на матке глубиной не менее 2 мм. Нишу рубца на матке классифицируют следующим образом: 1) простая ниша; 2) простая ниша с одной ветвью; 3) сложная ниша (с более чем одной ветвью). Полагают, что ветвь является более тонкой частью основной ниши, поскольку она направлена в сторону серозной оболочки матки и имеет ширину меньше, чем у основной ниши.

Клинически значимые измерения ниши включают длину, глубину, остаточную толщину миометрия, ширину, прилегающую толщину миометрия, расстояние между нишей и внутренним зевом цервикального канала (рис. 1) [26].

Длина, глубина, остаточная толщина миометрия, прилегающая толщина миометрия, расстояние между нишей и внутренним зевом цервикального канала должны измеряться в сагиттальной плоскости, а поперечная плоскость считается актуальной только для измерения ширины ниши и идентификации ответвлений [26].

Следующие критерии ультразвуковой диагностики рубцовой внематочной беременности освещены в современной литературе [27–29]:

1) отсутствие плодного яйца в полости матки и четко визуализируемый эндометрий;

2) отсутствие плодного яйца в цервикальном канале;

3) плодное яйцо, имплантированное в нижний передний сегмент матки в предполагаемом месте рубца после кесарева сечения;

4) треугольная форма до 8-й недели беременности и округлая или овальная форма плодного яйца после 8-й недели беременности, которое заполняет «нишу»;

5) тонкий или отсутствующий слой миометрия между мочевым пузырем и плодным яйцом (в большинстве случаев менее 5 мм, чаще 1–3 мм);

6) отчетливый и богатый сосудистый рисунок вокруг области рубца.

По мнению экспертов по ультразвуковой диагностике, длина, ширина, глубина «ниши» не имеют прогностического значения в отношении врастания

плаценты, так как данные параметры изменяются с течением беременности.

Одним из важнейших прогностических ультразвуковых критериев для оценки риска инвазии плаценты является положение плодного яйца относительно двух условных линий, а именно пересекает ли плодное яйцо две воображаемые линии: «линия полости матки» и/или «серозная линия» (рис. 2) [28].

Установлено, что данное описание имеет 3 градации: первая, при которой больший диаметр плодного яйца пересекает линия полости матки; вторая, при которой большая часть плодного яйца встроена в миометрий и не пересекает зону эндометрия; третья, при которой плодное яйцо пересекает серозную линию [28]. Неблагоприятными в отношении рисков инвазии плаценты принято считать второй и третий типы расположения плодного яйца.

Стоит отметить, что низкое расположение плодного яйца в ранние сроки I триместра беременности при подтвержденных случаях патологической инвазии плаценты встречается практически в 100%,

Рис. 1. (А) измерение длины ниши; (Б) измерение глубины ниши; (В) измерение остаточной и прилегающей толщины миометрия; (Г) измерение расстояния до внутреннего зева цервикального канала [26]

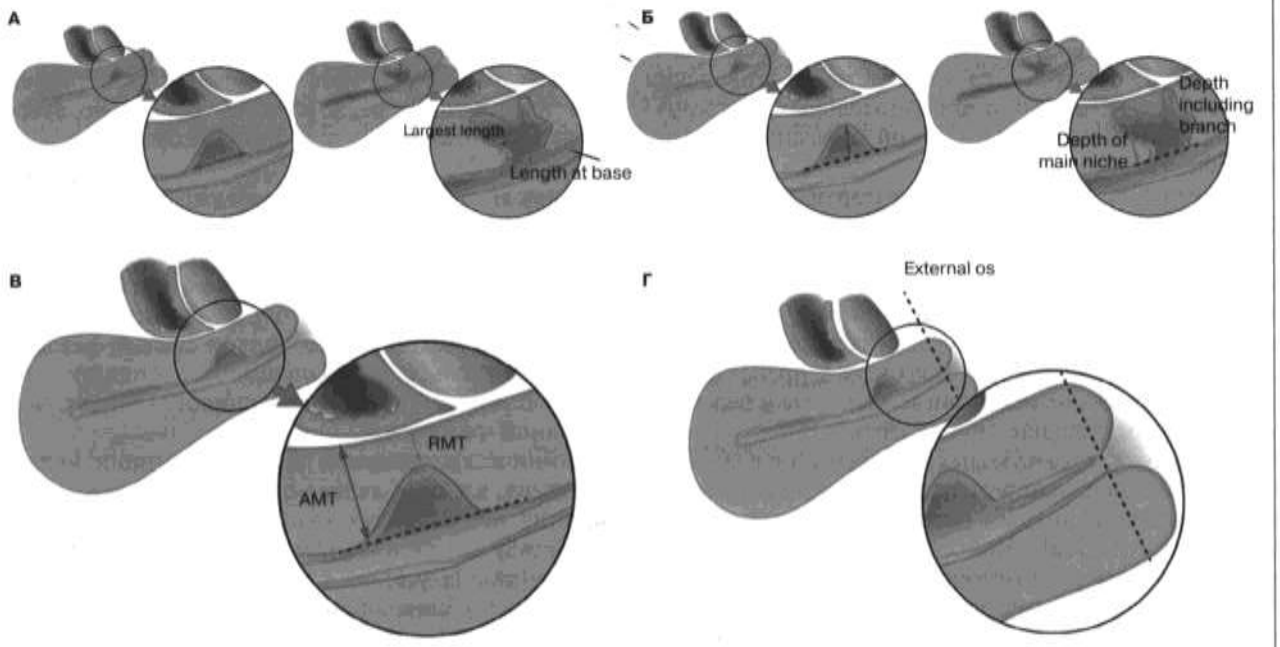
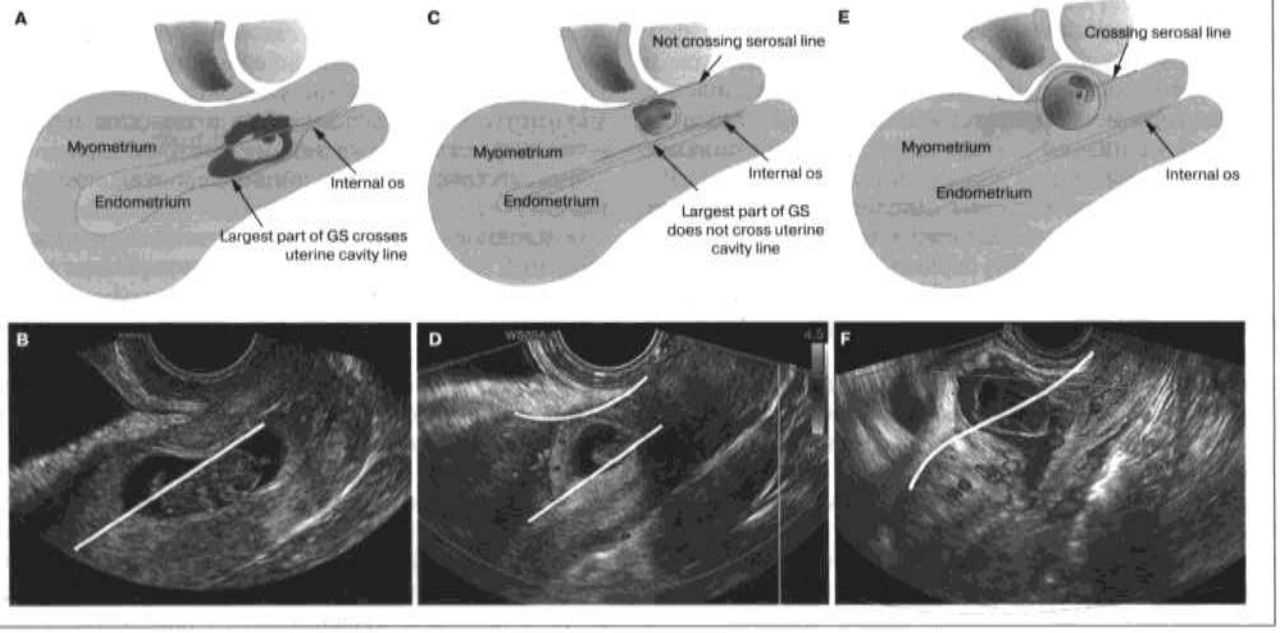


Рис. 2. Ультразвуковое изображение вариантов расположения плодного яйца в полости матки относительно условных линий «линия полости матки» и «серозная линия» [28]



а в конце I триместра оно выявляется примерно у 28% [22].

Чтобы обеспечить максимальную пользу от первичной диагностики в I триместре беременности и выбрать оптимальную тактику (выжидательную или активную), необходимо всем беременным с рубцом на матке после кесарева сечения в анамнезе проходить ультразвуковой контроль в стационарах третьего уровня с привлечением экспертов в данной области [30].

Двухмерное (2D) УЗИ в оттенках серого и цветная допплерография во II и III триместрах также являются рекомендуемыми методами визуализации для диагностики патологической инвазии плаценты [17]. Классические сонографические маркеры врастания плаценты включают в себя следующие: наличие плацентарных лакун, потеря ретроплацентарной гипоэхогенной зоны, гиперваскуляризация маточно-пузырного или ретроплацентарного пространства, распространение плацентарной ткани в матку или мочевой пузырь, плацентарные мостиковые сосуды [16].

Плацентарные лакуны часто описываются, как крупные и неравномерные анэхогенные образования в паренхиме плаценты. В некоторых отчетах лакунарный кровоток описывается, как низкоскоростной, в других сообщается о турбулентном высокоскоростном потоке [16].

Finberg H.J., Williams J.W. в своей основополагающей работе 1992 г. по ультразвуковым маркерам патологической инвазии плаценты предложили классификацию плацентарных лакун в сосудистом пространстве, где степень 0 указывает на отсутствие плацентарных лакун, степень 1 включает 1–3 маленькие лакуны, степень 2 содержит от 4 до 6 более крупных и нерегулярных лакун и степень 3 описывает плаценту со множеством больших и «странно выглядящих» лакун по всей поверхности [31].

Аномальный маточно-плацентарный интерфейс был описан, как потеря ретроплацентарной гипоэхогенной зоны, истончение миометрия и повышенная васкуляризация при цветном допплеровском исследовании [32]. Классическим определением истончения миометрия является ретроплацентарная толщина миометрия менее 1 мм. Оно часто наблюдается на ранних сроках беременности и может быть более выраженным у женщин, перенесших кесарево сечение в анамнезе [33].

Маркеры уретеро-везикального интерфейса включают мостиковые сосуды, повышенную васкуляризацию между маткой и мочевым пузырем и разрыв стенки мочевого пузыря. Сосуды-мостики представляют собой неоваскуляризацию поверх серозной оболочки матки и часто в пределах маточно-везикального пространства [22, 34]. Гиперваскуляризацию маточно-пузырной поверхности отражают расширение маточно-плацентарной сосудистой сети и хаотический рост сосудов в этом пространстве [34]. Варикозное расширение вен мочевого пузыря часто наблюдается при отсутствии врастания плаценты и при предлежании плаценты, что подчеркивает сложность оценки этого маркера [16]. Прерывание эхогенной линии стенки мочевого пузыря, особенно плацентарной тканью, является четким маркером инвазивного процесса, поскольку представляет собой распространение плацентарной ткани за пределы матки [34].

В литературе описан ряд иных ультразвуковых маркеров, позволяющих предполагать патологическую инвазию плаценты: визуализация маточной грыжи в виде отклонения/выпячивания серозной оболочки матки в сторону от ожидаемых плоскостей, в том числе в мочевой пузырь, расширение сосудов шейки матки. Первые два с большой вероятностью указывают на врастание плаценты, в то время как последний работает плохо, поскольку он был идентифицирован более чем в 50% случаев без патологической инвазии [32, 34, 35].

Rac M.W. et al. применили многопараметрический анализ с использованием различных сонографических и клинических признаков для эффективной диагностики риска патологической инвазии плаценты [36]. Был предложен индекс вероятности, названный индексом PAI (патологическая аномальная инвазия).

Эта модель представляет собой 9-балльную систему оценки с использованием 5 параметров УЗИ, определенных как маркеры для пренатальной диагностики патологической инвазии плаценты. Параметрами, включенными в PAI, являются количество предшествующих операций кесарева сечения, расположение плаценты, лакунарная градация, наличие мостиковых сосудов и наименьшая толщина миометрия при измерении в сагиттальной плоскости. При значении PAI <5 риск патологической инвазии оценивается как низкий, при PAI >5 – как высокий. Если параметр отсутствует, то значение равно 0 [36–39]. Значение каждого параметра представлено ниже (таблица).

В недавнем исследовании китайских ученых описан так называемый «рельсовый признак», который сочетает в себе повышенную васкуляризацию слизистой оболочки мочевого пузыря, субплацентарную или маточно-везикальную гиперваскуляризацию и наличие мостиковых сосудов, при верификации которых в 5 раз увеличивается риск глубокой инвазии плаценты [40].

Магнитно-резонансная томография

Ультразвуковое цветное допплеровское картирование является методом визуализации патологической инвазии плаценты первой линии [41], однако МРТ играет дополнительную роль в антенатальной диагностике патологической инвазии плаценты. По сравнению с ультразвуком, МРТ имеет преимущества мультисрезового многонаправленного объемного изображения, большего поля зрения, высокой контрастности мягких тканей и пространственного разрешения, а также не зависит от влияния кишечного газа и толщины брюшной стенки [42, 43].

В 2020 г. Обществом абдоминальной радиологии (SAR) и Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR) был принят консенсус о стандартах МРТ-диагностики при врастании плаценты. В нем были предложены стандартизированный протокол визуализации и система отчетности, обеспе-

Таблица. Значение каждого параметра для расчета индекса врастания плаценты [36]

Параметры (маркеры)	Значение, баллы
<2 кесаревых сечений	0
>2 кесаревых сечений	3
Плацентарные лагуны	
0–1 степень	1
2 степень	1
3 степень	3,5
Толщина миометрия	
≤1 мм	1
>1≤3 мм	0,5
>3≤5 мм	0,25
Предлежание плаценты	1
Сосудистые мостики (допплер на границе матки и мочевого пузыря)	0,5

чивающая распознавание существенных признаков патологической инвазии плаценты. Был предложен общий словарь терминов, позволяющий обеспечить единообразие в получении и интерпретации результатов исследования при врастании плаценты при МРТ. Выделено 7 маркеров МРТ, а именно внутриплацентарные темные полосы на Т2-взвешенном изображении, патологическое выпячивание матки/плаценты, потеря ретроплацентарной линии сигнала низкой интенсивности на Т2-взвешенном изображении, истончение/разрыв визуализации миометрия, прерывистость контуров стенки мочевого пузыря, фокальная экзофитная плацентарная масса и аномальная сосудистая сеть плацентарного ложа [44].

Остановимся подробнее на данных критериях.

1. Темные внутриплацентарные полосы на Т2-взвешенном изображении определяются как узелковые или линейные области с низкой интенсивностью сигнала, имеют неровные края и максимальный диаметр от 6 до 20 мм и более. Считается, что они представляют собой области отложения фибрина из-за повторяющихся внутриплацентарных кровотечений или инфарктов [45]. По результатам метаанализа Sentilhes L. et al., наличие аномальных внутриплацентарных темных полос является наиболее чувствительным МРТ-признаком для диагностики врастания плаценты [46, 47].

2. Визуализация маточной грыжи, определяемой как очаговое выпячивание внешнего контура или нарушение нормальной грушевидной формы матки, при этом нижний сегмент матки шире дна [46]. Аномальное выпячивание имеет превосходную точность и тесно связано с наличием *placenta increta* и *percreta* [48].

3. Потеря ретроплацентарной гипоинтенсивной линии на Т2-взвешенных изображениях. В зонах патологической инвазии плаценты могут наблюдаться очаговая прерывистость слоев матки или утрата этого интерфейса [44].

4. Если миометрий хорошо выражен, то в местах инвазии плаценты видны фокальные разрывы контура стенки матки плацентарной тканью. В метаанализе Bourgioti C. et al. установлено, что чувствительность признака очагового прерывания контура миометрия в диагностике *placenta percreta* составляет 78,6%, однако при *placenta increta* и *accreta* чувствительность этого признака была существенно меньше [47, 49].

5. Прерывистая визуализация, неравномерность или «втяжения» стенки мочевого пузыря позволяют заподозрить инвазию плаценты в эту область. Прямая визуализация плацентарной ткани в просвете мочевого пузыря на МРТ является высокоспецифичной (100%) в отношении поражения мочевого пузыря, однако эта особенность наблюдается только у небольшого числа пациентов с *placenta percreta* [49]. Признак наличия сосудов в зоне мочевого пузыря, определяемый как визуализация многочисленных извилистых сигнальных пустот, пересекающих пространство от матки до мочевого пузыря, является еще одним точным предиктором поражения стенки мочевого пузыря (включая серозную оболочку мочевого пузыря) с высоким уровнем чувствительности до 96% [49].

6. Очаговая экзофитная масса, определяемая как плацентарная ткань, которая прерывает серозную оболочку матки и выходит за ее пределы, чаще всего наблюдается внутри наполненного мочевого пузыря. Этот признак характерен только для случаев *placenta percreta* [47].

7. Аномальная внутриплацентарная васкуляризация, при которой сосудистая архитектура плацентарного ложа претерпевает значительные изменения. При этом сосуды становятся неравномерно распределенными и очень гетерогенными по структуре. Чем агрессивнее протекает процесс аномальной инвазии плаценты, тем более выражены маточно-плацентарные сосудистые изменения.

Исследование Konstantinidou A.E. et al. (2019) выявило аномальный внутриплацентарный сосудистый рисунок именно в зоне патологической инвазии плаценты и продемонстрировало эмбриональное происхождение этих сосудов [50]. Авторы утверждали, что эти аномальные сосуды представляют собой расширенные субхориальные сосуды, берущие начало от пуповины и впадающие вглубь паренхимы плаценты, нередко достигая ее материнской поверхности. Нормальные плацентарные сосуды плода становятся

незаметными вскоре после того, как они входят в плаценту, но при патологической инвазии плаценты эти сосуды более удлинены и имеют больший диаметр с недостаточным разветвлением, окружены разреженной тканью хориона, по сравнению с нормальными сосудами плаценты (патологический признак полосатого сосуда плода) [50].

Исследование, проведенное в 2021 г., сообщает о том, что наличие одного или нескольких внутриплацентарных сосудов плода диаметром 2 мм и более глубоко внутри плаценты является точным и независимым МРТ-предиктором врастания плаценты, а наличие внутриплацентарных сосудов плода диаметром 3 мм и более прогнозирует наличие *placenta percreta* и осложненное течение послеродового периода [51].

Этот признак является важным критерием различия между *placenta percreta* и *placenta accreta/increta* [46, 52]. Установлено, что наличие гиперваскуляризации серозной оболочки матки на пренатальной МРТ прогностически связано с повышенной интраоперационной кровопотерей и необходимостью пластики мочевого пузыря [14 ,42, 52].

Все вышеописанные маркеры характерны для предлежания плаценты и признаков ее врастания по передней стенке [53]. Поэтому предсказать патологическую инвазию при расположении плаценты преимущественно по задней стенке достаточно трудно [54, 55].

Ряд авторов сообщают о возможности прогноза врастания плаценты по задней стенке [56]. Таким параметром послужило варикозное расширение сосудов шейки матки, но исследований данного вопроса очень мало.

Эластография

Патологические процессы могут проявляться изменением эластичности тканей. Изменения жесткости тканей под влиянием физиологических или патологических факторов в тканевой структуре выявляются раньше, чем их клинические признаки. В настоящее время различные методики эластографии с возможностью оценки механических свойств ткани позволяют выявлять и контролировать различные патологические состояния вне беременности, при здоровой беременности или беременности, сопровождающейся различной патологией [57–64], в том числе патологическое состояние плаценты, в частности патологическую инвазию плаценты [65–67].

Различные методы эластографии, доступные в настоящее время, могут быть разделены на визуализацию деформации и визуализацию сдвиговой волны (SWI) в соответствии с измеряемой величиной [68].

Сам процесс ультразвуковой эластографии можно представить следующим образом: сначала к ткани-мишени прикладывают механическое воздействие, а затем получают смещение или поперечную сдвиговую волну, генерируемую тканью-мишенью. Далее эти сигналы улавливаются и отображаются соответствующими параметрами [69]. В настоящее время клинические визуализирующие методы диагностики в основном включают компрессионную эластографию, транзиентную эластографию, акустическую лучевую импульсную визуализацию, измерение скорости поперечной сдвиговой волны и визуализацию с использованием импульсного возбуждения силы акустического излучения [70].

В компрессионной эластографии методы стимуляции включают ручное сжатие ткани оператором с помощью ультразвукового преобразователя или генерируемое внутренними физиологическими движениями, такими как сердечно-сосудистая или дыхательная система. Однако искусственное или физиологическое давление не может быть определено количественно, что требует навыков и опыта оператора для многообещающих результатов [71].

Новый метод эластографии, который может анализировать жесткость тканей качественно и количественно, – акустическая лучевая импульсная визуализация (Acoustic radiation force impulse визуализация (ARFI)). ARFI оценивает жесткость ткани, обеспечивает дополнительной информацией при традиционной ультрасонографии; таким образом, потенциально улучшает возможность описания характеристик тканей и очаговых поражений [66].

В настоящее время ARFI – новейший режим визуализации для обнаружения механических свойств ткани без применения внешнего сжатия. ARFI включает в себя 2 режима – виртуальное изображение ткани (Virtual Touch Tissue Imaging, VTI) и виртуальную количественную оценку эластичности ткани (Virtual Touch Tissue Quantification, VTQ) [72].

Микросмещение генерируется в ткани в пределах интересующей области с помощью ультразвукового датчика, который запускает в ткани кратковременные акустические импульсы (<100 мс) высокой интенсивности. Смещение ткани зависит от ее эластичности. Чем более эластичная ткань, тем больше она подвергается смещению. Смещение ткани внутри поля зрения, вызванного ARFI, регистрируют и представляют как полутоновое изображение, которое называется VTI. Чем плотнее ткань, тем темнее изображение [66, 72].

Ткани в пределах поля зрения генерируют горизонтальное смещение волны вследствие распространения продольного импульса, генерируемого датчиком. Скорость сдвига волны рассчитывается и выражается в единицах м/с, что называется VTQ. Чем плотнее ткань, тем быстрее распространяются волны. Скорость распространения волны является внутренним и воспроизводимым параметром самой ткани, так что ARFI ткани выдает объективные и воспроизводимые данные. VTQ обеспечивает числовые измерения скорости сдвига волны, а сама скорость сдвига волны пропорциональна квадратному корню из эластичности ткани, поэтому VTQ – количественная технология оценки эластичности ткани.

ARFI впервые была применена в диагностике заболеваний брюшной полости, молочной железы и щитовидной железы [72]. Публикаций о применении технологии ARFI при патологической инвазии плаценты, особенно с использованием линейного датчика, немного, и эта проблема по-прежнему требует дальнейшего исследования.

Заключение

Таким образом, основными ультразвуковыми маркерами патологической инвазии плаценты в I триместре являются: визуализация плодного яйца в нише рубца на матке (2-й тип имплантации), 2-й и 3-й типы расположения плодного яйца в полости матки, при которых, соответственно, большая часть плодного яйца встроена в миометрий и не пересекает зону эндометрия, либо плодное яйцо пересекает условную серозную линию. Классическими признаками патологической инвазии плаценты во II и III триместрах следует считать наличие плацентарных лакун, потерю ретроплацентарной гипоэхогенной зоны, гиперваскуляризацию маточно-пузырного или ретроплацентарного пространства, распространение плацентарной ткани в миометрий или мочевой пузырь, плацентарные мостиковые сосуды. Дополнительными признаками следует считать повышенную васкуляризацию мочевого пузыря или маточно-везикального пространства. Интегральная оценка индекса врастания плаценты может быть полезной для диагностики ее аномальной инвазии.

МРТ является дополнительным методом оценки патологической инвазии плаценты. Значимыми МРТ-предикторами патологической инвазии плаценты являются внутриплацентарные темные полосы на Т2-взвешенном изображении, патологическое выпячивание матки/плаценты, потеря ретроплацентарной линии сигнала низкой интенсивности на Т2-взвешенном изображении, истончение/разрыв визуализации миометрия, прерывистость контуров стенки мочевого пузыря, фокальная экзофитная плацентарная масса и аномальная сосудистая сеть плацентарного ложа. Требуются дальнейшие исследования для определения предикторов патологической инвазии плаценты, расположенной по задней стенке матки.

Перспективы применения метода эластографии в диагностике патологической инвазии плаценты требуют дальнейших исследований.

Литература/References

1. *Гус А.И., Бойкова Ю.В., Ярыгина Т.А., Яроцкая Е.Л.* Современные подходы к пренатальной диагностике и скринингу врастания плаценты (обзор рекомендаций). Акушерство и гинекология. 2020; 10: 5-12. [Gus A.I., Boykova Yu.V., Yarygina T.A., Yarotskaya E.L. Modern approaches to prenatal diagnosis and screening of placenta accreta (review of recommendations). Obstetrics and Gynecology. 2020; (10): 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.5-12.
2. *Ali H., Chandraharan E.* Etiopathogenesis and risk factors for placental accreta spectrum disorders. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 72: 4-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.006.
3. *Jauniaux E., Bunce C., Gronbeck L., Langhoff-Roos J.* Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(3): 208-18. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.233.
4. *Matsuzaki S., Mandelbaum R.S., Sangara R.N., McCarthy L.E., Vestal N.L., Klar M.* et al. Trends, characteristics, and outcomes of placenta accreta spectrum: a national study in the United States. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(5): 534.e1-534.e38. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.233.
5. *Гуменюк Е.Г., Рудакова И.С.* Врастание плаценты: обзор литературы с обсуждением клинического случая "near miss". Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020; 22(1): 21-33. [Gumeniuk E.G., Rudakova I.S. Placenta accreta: literature review with discussion on the clinical case «near miss». Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse". 2020; 22(1): 21-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26787/hydha-2686-6838-2020-22-1-21-33.
6. *Jauniaux E., Burton G.J.* Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current findings. Clin. Obstet. Gynecol. 2018; 61(4): 743-54. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000392.
7. *Carrillo A.P., Chandraharan E.* Placenta accreta spectrum: risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. Women's Health. 2019; 15: 1745506519878081. https://dx.doi.org/10.1177/1745506519878081.
8. *Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A., Collins S., Duncombe G.* et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 146(1): 20-4. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12761.
9. *Hobson S.R., Kingdom J.C., Murji A., Windrim R.C., Allen L.M.* No. 383-screening, diagnosis, and management of placenta accreta spectrum disorders. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. 2019; 41(7): 1035-49. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.12.004.
10. *Silver R.M., Brunch D.W.* Placenta accreta spectrum. N. Engl. J. Med. 2018; 378(16): 1529-36. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1709324.
11. *Lala P.K., Nandi P., Hadi A., Halari C.* Placenta. A crossroad between placental and tumor biology: What have we learnt? Placenta. 2021; 116: 12-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2021.03.003.
12. *Каюмова А.В., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Чистякова Г.Н.* Патогенетические параллели опухолевого роста и патологической инвазии плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 5: 14-22. [Kayumova A.V., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Chistyakova G.N. Pathogenetic parallels of tumor growth and placental pathological invasion. Obstetrics and Gynecology. 2022; (5): 14-22. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.14-22.
13. *Allen L., Jauniaux E., Hobson S., Papillon-Smith J., Belfort M.A.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 140(3): 281-90. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12409.
14. *Gulino F.A., Guardo F.D., Zambrotta E., Di Gregorio L.M., Miranda A., Capriglione S.* et al. Placenta accreta and balloon catheterization: the experience of a single center and an update of latest evidence of literature. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298: 83-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018- 4780-y.
15. *Scott A.S., Beverly C., Ilan E.T., Amarnath B., Alison G.C., Manisha G.* et al.; Society for Maternal-Fetal Medicine. Special Report of the Society for Maternal-Fetal Medicine Placenta Accreta Spectrum Ultrasound Marker Task Force: Consensus on definition of markers and approach to the ultrasound examination in pregnancies at risk for placenta accreta spectrum. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 224(1): B2-B14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.001.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetrics Care Consensus No. 7: Placenta accreta spectrum. Obstet. Gynecol. 2018; 132(6): e259-75. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002983.
17. *Bhide A., Sebire N., Abuhamad A., Acharya G., Silver R.* Morbidly adherent placenta: the need for standardization Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(5): 559-63. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17417.
18. *Jennifer P., Margot G., Sarah D., Tina C., Elena S., Camille K.* et al. Prevalence of sonographic markers of placenta accreta spectrum in low-risk pregnancies. Am. J. Perinatol 2019; 36(8): 733-80. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1676488.
19. *Макухина Т.Б., Пенжоян Г.А., Донцова М.В., Кривоносова Н.В.* Диагностическая ценность ранней эхографии у беременных группы риска по врастанию плаценты. Акушерство и гинекология. 2022; 5: 74-82. [Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Dontsova M.V., Krivonosova N.V. Diagnostic value of early echography in pregnant women at risk for placenta accrete. Obstetrics and Gynecology. 2022; (5): 74-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.74-82.

20. *Gulino F.A., Ettore C., Ettore G.* A review on management of caesarean scar pregnancy. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2021; 33(5): 400-4. https://dx.doi.org/10.1155/2022/1793943.

21. *Manuel S.P., Maria J.P., Núria B., Betlem G.* Conservative management of cesarean scar pregnancy: a case report and literature review. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2022; 2022: 1793943. https://dx.doi.org/10.1155/2022/1793943.

22. *Cali G., Timor-Trisch I.E., Palacios-Jaraquemada J.* Changes in ultrasonography indicators of abnormally invasive placenta during pregnancy. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 140(3): 319-25. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12413.

23. *Valasoulis G., Magaliou I., Koufidis D., Garas A., Daponte A.* Caesarean scar pregnancy: a case report and a literature review. Medicina (Kaunas). 2022; 58(6): 740. https://dx.doi.org/10.3390/medicina58060740.

24. *Cheng X.L., Cao X.Y., Wang X.Q., Lin H.L., Fang J.C., Wang L.* Diagnosing early scar pregnancy in the lower uterine segment after cesarean section by intracavitary ultrasound. World J. Clin. Cases. 2022; 10(2): 547-53. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i2.547.

25. *Gonzalez N., Tulandi T.* Cesarean scar pregnancy: a systematic review. J. Minim. Invasive Gynecol. 2017; 24(5): 731-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.02.020.

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

27. *Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Cali G., D'Antonio F., Kaelin A.A.* Cesarean scar pregnancy: diagnosis and pathogenesis. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2019; 46(4): 797-811. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.009.

28. *Jordans I.P.M., Verberkt C., Leeuw R.A., Bilardo C.M., Van Den Bosch T., Bourne T.* et al. Definition and sonographic reporting system for cesarean scar pregnancy in early pregnancy: modified Delphi method. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2022; 59(4): 437-49. https://dx.doi.org/10.1002/uog.24815.

29. *Shi L., Huang L., Liu L., Yang X., Yao D., Chen D.* et al. Diagnostic value of transvaginal three-dimensional ultrasound combined with color Doppler ultrasound for early cesarean scar pregnancy. Ann. Palliat. Med. 2021; 10(10): 10486-94. https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2208.

30. *Panaiotova J., Tokunaka M., Krajewska K., Zosmer N., Nicolaides K.H.* Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(1): 101-6. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20104.

31. *Finberg H.J., Williams J.W.* Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. J. Ultrasound Med. 1992; 11(7): 333-43. https://dx.doi.org/10.7863/jum.1992.11.7.333.

32. *Philips J., Guryanus M., DeShields S., Cunningham T., Sinkovskaya E., Kanaan C.* et al. Prevalence of sonographic markers of placenta accreta spectrum in low-risk pregnancies. Am. J. Perinatol. 2019; 36(8): 733-80. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1676488.

33. *Hoffmann J., Exner M., Bremicker K., Grothoff M., Stumpp P., Stepan H.* Comparison of the lower uterine segment in pregnant women with and without previous cesarean section in 3 T MRI BMC. Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 160. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2314-7.

34. *Jauniaux E., Collins S., Burton G.J.* Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(1): 75-87. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.067.

35. *Shaikh H.* Nicholaides Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 140(3): 326-31. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12389.

36. *Rac M.W., Dashe J.S., Wells C.E., Moschos E., McIntire D.D., Twickler D.M.* Ultrasound predictors of placental invasion: the placenta accreta index. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 212(3): 343.e1-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.022.

37. *Agarwal S., Agarwal A., Chandak S.* Role of placenta accreta index in prediction of morbidly adherent placenta: A reliability study. Ultrasound. 2021; 29(2): 92-9. https://dx.doi.org/10.1177/1742271X20959742.

38. *Happe S.K., Yule C.S., Spong C.Y., Wells C.E., Dashe J.S., Moschos E.* et al. Predicting placenta accreta spectrum. Validation of the placenta accreta index. J. Ultrasound Med. 2021; 40(8): 1523-32. https://dx.doi.org/10.1002/jum.15530.

39. *Bansal S., Suri J., Bajaj S.K., Ahluwalia C., Pandey D., Mittal P.* Role of placenta accreta index for diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk patients. J. Obstet. Gynaecol. India. 2022; 72(1): 55-60. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-021-01541-7.

40. *Shih J.-C., Kang J., Tsai S.-J., Lee J.-K., Liu K.-L., Huang K.-Y.* The "rail sign": an ultrasound finding in placenta accreta spectrum indicating deep villous invasion and adverse outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(3): 292.e1-292.e17. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.018.

41. *Jauniaux E., Bhide A., Kennedy A., Woodward P., Hubinont C., Collins S.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018 140(3): 274-80. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12408.

42. *Huien L., Li L., Yi L., Wenhuan W.* Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosing placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. Comput. Math. Methods Med. 2022; 2022: 2751559. https://dx.doi.org/10.1155/2022/2751559.

43. *Torrents-Barrena J., Piella G., Masoller N., Gratacós E., Eixarch E., Ceresa M.* et al. Segmentation and classification in MRI and US fetal imaging: Recent trends and future prospects. Med. Image Anal. 2019; 51: 61-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.media.2018.10.003.

44. *Jha P., Pider L., Bourgioti C., Bharwani N., Lewis S., Kamath A.* et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. Eur. Radiol. 2020; 30(5): 2604-15. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06617-7.

45. *Goergen S.K., Posma E., Wrede D., Collett J., Pyman J., Alibrahim E.* et al. Interobserver agreement and diagnostic performance of individual MRI criteria for diagnosis of placental adhesion disorders. Clin. Radiol. 2018; 73(10): 908.e1-908.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2018.05.021.

46. *Sentilhes L., Kayem G., Chandraharan E., Palacios-Jaraquemada J., Jauniaux E.*; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Conservative management. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 140(3): 291-8. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12410.

47. *Familiari A., Liberati M., Lim P., Pagani G., Cali G., Buca D.* et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2018; 97(5): 507-20. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13258.

48. *Jha P., Rabban J., Chen L.M., Goldstein R.B., Weinstein S., Morgan T.A.* et al. Placenta accreta spectrum: value of placental bulge as a sign of myometrial invasion on MR imaging. Abdom. Radiol. (NY). 2019; 44(7): 2572-81. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-02008-0.

49. *Bourgioti C., Zafeiropoulou K., Fotopoulos S., Nikolaidou M.E., Antoniou A., Tzavara C., Moulopoulos L.A.* MRI features predictive of invasive placenta with extrauterine spread in high-risk gravid patients: a prospective evaluation. AJR Am. J. Roentgenol. 2018; 211(3): 701-11. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.17.19303.

50. *Konstantinidou A.E., Bourgioti C., Fotopoulos S., Souka E., Nikolaidou M.E., Zafeiropoulou K., Moulopoulos L.A.* Stripped fetal vessel sign: a novel pathological feature of abnormal fetal vasculature in placenta accreta spectrum disorders with MRI correlates. Placenta. 2019; 85: 74-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2019.07.005.

51. *Bourgioti C., Konstantinidou A.E., Zafeiropoulou K., Antoniou A., Fotopoulos S., Theodora M.* et al. Intraplacental fetal vessel diameter may help predict for placental Invasiveness in pregnant women at high risk for placenta accreta spectrum disorders. Radiology. 2021; 298(2): 403-12. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200273.

52. *Chen X., Shan R., Zhao L., Song Q., Zuo C., Zhang X.* et al. Invasive placenta previa: placental bulge with distorted uterine outline and uterine

serosal hypervascularity at 1.5T MRI—useful features for differentiating placenta percreta from placenta accreta. Eur. Radiol. 2018; 28(2): 708-17. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-4980-z.

53. *Винницкий А.А., Кулабухова Е.А., Бученко В.Г., Шмаков Р.Г., Ежова Л.С., Учеваткина П.В., Пирогова М.М.* Прогностическая значимость МРТ в диагностике различных форм врастания плаценты. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 41-7. [Vinitsky A.A., Kulabukhova E.A., Bychenko V.G., Shmakov R.G., Ezhova L.S., Uchevatkina P.V., Pirogova M.M. Prognostic significance of MRI in diagnosing different types of placenta increta. Obstetrics and Gynecology. 2018; (1): 41-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.41-47.

54. *Delli Pizzi A., Tavoletta A., Narciso R., Mastrodicasa D., Trebeschi S., Celentano C.* et al. Prenatal planning of placenta previa: diagnostic accuracy of a novel MRI-based prediction model for Placenta Accreta Spectrum (PAS) and clinical outcome. Abdom. Radiol. (NY). 2019; 44(5): 1873-82. https://dx.doi.org/10.1007/s00261-018-1882-8.

55. *Einerson B.D., Rodriguez C.E., Kennedy A.M., Woodward P.J., Donnelly M.A., Silver R.M.* Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(6): 618.e1-618.e7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.013.

56. *Hiroki I., Morikazu M., Hiroshi S., Soga S., Matsuur H., Kakimoto S.* et al. The use of magnetic resonance imaging to predict placenta previa with placenta accreta spectrum. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020; 99(12): 1657-65. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13937.

57. *Dilek S.D., Hacer U.* Shear-wave elastography for detection of placenta percreta: a case-controlled study. Acta Radiol. 2022; 63(3): 424-30. https://dx.doi.org/10.1177/0284185121997768.

58. *Cui X.W., Li K.N., Yi A.J., Wang B., Wei Q., Wu G.G., Dietrich C.F.* ltrasound elastography. Endosc. Ultrasound. 2022; 11(4): 252-74. https://dx.doi.org/10.4103/EUS-D-21-00151.

59. *Cenkeri H.C., Bidaci T.B., Yilmaz B., Desteli G.* Role of acoustic radiation force-based elasticity imaging in endometrium pathologies. Niger. J. Clin. Pract. 2020; 23(10): 1339-44. https://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp_589_18.

60. *Nazzaro G., Saccone G., Miranda M., Crocetto F., Zullo F., Locci M.* Cervical elastography using E-cervix for prediction of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(2):3 30-5. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1716721.

61. *Zhang H.P., Gu J.Y., Bai M., Li F., Zhou Y.-Q., Du L.-F.* Value of shear wave elastography with maximal elasticity in diferentiating benign and malignant solid focal liver lesions. World. J. Gastroenterol. 2020; 26(46): 7416-24. https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i46.7416.

62. *Pongpunprut S., Panburana P., Wibulpolprasert P., Waiyaput W., Sroyraya M., Chanson T., Sophonsritsuk A.* A compari son of shear wave elastography between normal myometrium uterine fbroids, and adenomyosis: a cross-sectional study. Int. J. Fertil. Steril. 2022; 16(1): 49-54. https://dx.doi.org/10.22074/IJFS.2021.523075.1074.

63. *Ma H., Yang Z., Wang Y., Song H., Zhang F., Yang L.* et al. The value of shear wave elastography in predicting the risk of endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia. J. Ultrasound Med. 2021; 40(11): 2441-8. https://dx.doi.org/10.1002/jum.15630.

64. *Vora Z., Manchanda S., Sharma R., Das C.J., Hari S., Mathur S.* et al. Transvaginal shear wave elas tography for assessment of endometrial and subendometrial patholo gies: a prospective pilot study. J. Ultrasound Med. 2022; 41(1): 61-70. https://dx.doi.org/10.1002/jum.15679.

65. *Nestihan B.T., Feyza G.Y., Zehra B., Mete G.U.* Subgroup analysis of accreta, increta and percreta cases using acoustic radiation force impulse elastography. 2020; 46(5): 699-706. https://doi.org/10.1111/jog.14229.

66. *Cim N., Tolunay H.E., Boza B., Arslan H., Ates C., Ilik I.* et al. Use of ARFI elastography in the prediction of placental invasion anomaly via a new virtual touch quantification technique. Obstet. Gynaecol. 2018; 38(7): 911-5. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2018.1433646.

67. *Dervutoglu E.A., Habibi H.A., Ozel A., Yuksel M.A., Adaletli I., Madazli R.* The role of shear wave elastography in the assessment of placenta previa-accreta. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(12): 1660-2. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1322059.

68. *Di Pasquo E., Kiener A.J.O., DallAsta A., Commare A., Angeli L., Frusca T., Ghi T.* Evaluation of the uterine scar stifness in women with previous Cesarean section by ultrasound elastography: a cohort study. Clin. Imaging. 2020; 64: 53-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.03.006.

69. *Feltovich H., Carlson L.* New techniques in evaluation of the cervix. Semin. Perinatol. 2017; 41(8): 477-84. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.006.

70. *Zhang H.-P., Gu J.-Y., Bai M., Li F., Zhou Y.-Q., Du L.-F.* Value of shear wave elastography with maximal elasticity in diferentiating benign and malignant solid focal liver lesions. World J. Gastroenterol. 2020; 26(46): 7416-24. https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i46.7416.

71. *Dokumaci D.S., Uyanikoglu H.* Shear-wave elastography for detection of placenta percreta: a case-controlled study. Acta Radiol. 2022; 63(3): 424-30. https://dx.doi.org/10.1177/0284185121997768.

72. *Zhang F.-J., Han R.-L., Zhao X.-M.* The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules. Eur. J. Radiol. 2014; 83(11): 2033-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.08.011.

Поступила 06.03.2023
Принята в печать 08.06.2023
Received 06.03.2023
Accepted 08.06.2023

Сведения об авторах:
Каюмова Алена Владимировна, к.м.н., в.н.с., руководитель отдела контроля качества оказания медицинской помощи, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, +7(982)62-32-047, kaum-doc@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2685-4285, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Мелкозерова Оксана Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, abolmed1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4090-0578, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Башмакова Надежда Васильевна, д.м.н., профессор, главный н.с., Уральский НИИ ОММ Минздрава России, bashmakovanv@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0001-5746-316X, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Мальгина Галина Борисовна, д.м.н., профессор, директор, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, galinamalgina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5500-6296, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Косовцова Наталья Владимировна, д.м.н., руководитель отделения биофизических и лучевых методов исследования, Уральский НИИ ОММ Минздрава России, kosovcovan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4670-798X, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Автор, ответственный за переписку: Алена Владимировна Каюмова, kaum-doc@mail.ru

Authors' information:
Alena V. Kayumova, PhD, Leading Researcher, Head of the Medical Care Quality Control Department, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(982)62-32-047, kaum-doc@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2685-4285, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.
Oksana A. Melkozerova, Dr. Med. Sci., Deputy Director for Science, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, abolmed1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4090-0578, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.
Nadezhda V. Bashmakova, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, bashmakovanv@niiomm.ru, https://orcid.org/0000-0001-5746-316X, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.
Galina B. Malgina, Dr. Med. Sci., Professor, Director, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, galinamalgina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5500-6296, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.
Natalya V. Kosovtsova, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Biophysical and Radiation Research Methods, Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Ministry of Health of the Russian Federation, kosovcovan@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4670-798X, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 1.
Corresponding author: Alena V. Kayumova, kaum-doc@mail.ru

А.Ю. МАРЯНЯН, А.О. АНИСИМОВА, А.Н. КАЛЬКОВА,
М.А. РАШИДОВА, Л.В. РЫЧКОВА, А.Э. МУРАДЯН

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ПЛОД

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

Высокое потребление алкоголя является социальной проблемой в нашей стране и мире. В статье проанализированы российские и зарубежные литературные источники по изучению фетального алкогольного синдрома (ФАС) и фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН). К настоящему времени накоплено определенное количество исследований по употреблению женщиной алкоголя во время беременности. ФАС отмечается в 1–1,5 случаях на 1000 живых новорожденных. Ни в одной стране мира нет стандартной системы учета по диагностике ФАС/ФАСН. Дана историческая справка относительно природы воздействия алкоголя на плод, однако проблема влияния метаболитов алкоголя на биохимическом и молекулярном уровнях требует дальнейшего изучения. У детей, родившихся с признаками ФАС, отмечаются фенотипические изменения мозгового и лицевого черепа, морфологические изменения ткани мозга, нарушение психики и поведенческие, неврологические нарушения. Для предотвращения возникновения ФАС/ФАСН у детей требуется усилить роль медицинских работников в просвещении молодежи о факторах риска развития таких заболеваний.

Заключение: *Крайне важными для предотвращения ФАС и ФАСН являются распространение современной информации и передача знаний врачами, психологами, социальными педагогами и социальными работниками беременным и женщинам репродуктивного возраста о том, какой непоправимый вред наносит ребенку употребление ими алкоголя. Необходимо привлечь внимание общества к проблеме ФАС, пропагандировать здоровый образ жизни, воспитывать культуру потребления алкоголя, так как повсеместная доступность спиртных напитков и отсутствие самодисциплины приводят к пагубным последствиям.*

Ключевые слова: *беременность, плод, алкоголь, фетальный алкогольный синдром, фетальный алкогольный спектр нарушений.*

Вклад авторов: Марянян А.Ю., Рычкова Л.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение публикации; Анисимова А.О., Рашидова М.А., Калькова А.Н., Мурадян А.Э. – сбор и обработка материала, литературный поиск российских и зарубежных исследований в российских и международных базах данных; Анисимова А.О., Калькова А.Н., Мурадян А.Э. – анализ данных опубликованных исследований, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Для цитирования: Марянян А.Ю., Анисимова А.О., Калькова А.Н., Рашидова М.А., Рычкова Л.В., Мурадян А.Э. Отдаленные последствия влияния алкоголя на плод. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 16-22
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.276

A.YU. MARIANIAN, A.O. ANISIMOVA, A.N. KALKOVA,
M.A. RASHIDOVA, L.V. RYCHKOVA, A.E. MURADYAN

LONG-TERM CONSEQUENCES OF THE EFFECT OF ALCOHOL ON THE FETUS

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

High alcohol consumption is a social problem in our country and the world. The paper analyzes Russian and foreign literary sources for studying fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol spectrum disorders (FASDs). By now, there have been a certain amount of studies on female alcohol use during pregnancy. FAS is observed for 1000 live newborns. There is no standard accounting system for the diagnosis of FAS/FASDs in any country of the world. A historical reference is given regarding the nature of alcohol effect on the fetus; however, the problem of the effects of alcohol metabolites at the biochemical and molecular levels requires further investigation. The babies who were born with the signs of FAS are noted to have phenotypic changes in the cerebral cranium and viscerocranium, morphological changes in brain tissue, mental disorders, and behavioral, neurological disorders. To prevent the occurrence of FAS/FASDs in children, it is necessary to enhance the role of medical workers in educating young people about the risk factors of these diseases.

Conclusion: *the dissemination of modern information and the transfer of knowledge to pregnant women and reproductive-aged women by physicians, psychologists, social pedagog-ists, and social workers about the irreparable harm of their alcohol use done to the child are extremely important to prevent FAS and FASDs.*

It is necessary to fix the attention of the society on the problem of FAS, to popularize a healthy lifestyle, to foster the alcohol use culture, as the ubiquitous availability of alcoholic beverages and the lack of self-discipline lead to harmful consequences.

Keywords: *pregnancy, fetus, alcohol, fetal alcoholic syndrome, fetal alcohol spectrum disorders.*

Authors' contributions: Marianian A.Yu., Rychkova L.V. – the concept and design of the investigation, editing and approving the publication; Anismova A.O., Rashidova M.A., Kalkova A.N., Muradyan A.E. – material collection and processing, literature search for Russian and international studies in the Russian and international databases; Anisimova A.O., Kalkova A.N., Muradyan A.E. – analyzing the data of the published studies, writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The authors declare that there is no external financing to conduct the investigation and to publish the article.

For citation: Marianian A.Yu., Anisimova A.O., Kalkova A.N., Rashidova M.A., Rychkova L.V., Muradyan A.E. Long-term consequences of the effect of alcohol on the fetus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 16-22 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.276

Токсическое воздействие этанола на плод

Высокое потребление как слабого, так и крепкого алкоголя является социальной проблемой России и представляет серьезную угрозу демографии страны [1, 2]. За последние три года (2020–2022) во время пандемийного кризиса в России заметно выросло потребление спиртных напитков, хотя, по данным ВОЗ, среднее потребление алкоголя в России ниже уровня таких стран, как Германия, Франция и Испания. Алкоголь вызывает различные заболевания, отрицательно влияет на психическое здоровье и здоровье женщин репродуктивного возраста, так как негативно воздействует на развитие плода в период беременности [3–5].

Ученые при анкетировании женщин детородного возраста России и других стран выявили, что большинство из них употребляли алкоголь до беременности и во время беременности [6–8], полагая, что небольшие дозы алкоголя не навредят плоду.

В 1967 г. французские исследователи под руководством врача Lemoine P. впервые научно описали нарушения у детей [9], рожденных женщинами, употребляющими алкоголь во время беременности; в 1973 г. ученый Jones K.L. дал название таким нарушениям – «фетальный алкогольный синдром» (ФАС) [10]. Еще в XVIII в. врачи, общественные деятели начали говорить о пагубном воздействии на плод алкоголя. Эта тема прослеживается в произведениях литературы, живописи, в религиозных источниках; в православной традиции жениху и невесте запрещено употреблять алкоголь на свадьбе; в странах Востока у мусульман по настоящее время существуют строгие законы в отношении алкоголя [11].

До 1970-х гг. прошлого столетия при угрозе преждевременных родов осуществляли внутривенное введение алкоголя [12].

В настоящей работе проанализированы результаты российских и зарубежных литературных источников по изучению ФАС, данные по отдаленным последствиям употребления алкоголя беременными женщинами, а также исторические и современные представления о ведении пациентов, подвергшихся внутриутробному воздействию алкоголя.

ФАС – это комплекс отклонений у новорожденных, которые возникают из-за воздействия спиртного, употребляемого женщиной до и во время беременности, и остаются у ребенка на всю жизнь [13]. Фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН) – это общий термин, описывающий врожденные дефекты детей, пострадавших от пренатального воздействия алкоголя. Последствия проявляются нарушениями нервной системы, умственной, физической неполноценностью, а в дальнейшем – трудностями с письмом, рисованием и при взаимодействии с окружающими.

По МКБ-10 ФАС относят к XVII классу: Поражения плода и новорожденного, обусловленные употреблением алкоголя матерью: пороки развития, врожденные аномалии, хромосомные нарушения и деформации и т.д. Код Q86.0 [13].

Токсическое воздействие этанола зависит от количества алкоголя и продолжительности его употребления [14]. Объем этанола определяется в дозах. Стандартные дозы выражаются в граммах этанола и различаются по странам, например, в Австралии и Франции – 10 г; в Мексике – 13 г; в Великобритании – 8 г; в Аргентине и Чили – 14 г; в России – 10 г (что соответствует 250 мл пива, 100 мл вина (12%), 30 мл крепкого алкоголя (40%)).

Некоторые ученые полагают, что критическим количеством этилового спирта для возникновения ФАС у новорожденных могут стать 30 г в сутки, однако большинство авторов утверждают, что не существует даже минимальной безопасной дозы алкоголя [15, 16].

Для постановки диагноза ФАС/ФАСН выявляют определенные клинические признаки, указанные в зарубежных системах (отечественных разработок нет): IOM (руководство института медицины для ФАС, 1996) [17]; четырехцифровой диагностический код Вашингтонского университета, 1997 (обновлен в 1999 г. и в 2004 г.) [18]; CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, 2004, США) [19]; Hoyme (2005 [20]; разработана для дополнения IOM) и канадские рекомендации по диагностике FASD (2005) [21]. CDC играет большую роль в мире в изучении и профилактике патологии новорожденных. Рекомендации CDC основаны на реальных исследованиях ученых, клинической экспертизе и опросах семей о проявлении ФАС.

Для подтверждения диагноза ФАС необходим положительный результат по следующим критериям [22,

23]: недостаток пренатального или послеродового роста и (или) массы тела; челюстно-лицевые (рисунок) аномалии (маленькие глазные щели, одно или оба глазных яблока уменьшены в размере, сглаженная бороздка между носом и верхней губой, истонченная верхняя губа, неразвитые верхняя или нижняя челюсти, глубокие ушные раковины, короткий нос, монголоидный разрез глаз); поражения со стороны центральной нервной системы (череп меньше, чем у здоровых младенцев, полное или частичное отсутствие мозолистого тела, мозг недоразвит, нарушения мелкой моторики, врожденное снижение слуха и т.д.); дородовое воздействие алкоголя (неизвестное или подтвержденное беременной женщиной).

Эпидемиология фетального алкогольного синдрома

ФАС отмечается на 1000 живых новорожденных в мире в среднем в 1–1,5 случаях, и этот показатель изменяется в разных странах. Например, в Европе, по данным 2005 г., – 0,97; в США – 0,2–2 случая на 1000 новорожденных [24]. ФАСН, по данным 2001–2004 гг., выявляется чаще: 10 на 1000 живорожденных.

В Италии при обследовании младших школьников уровень заболеваемости ФАС – 4,0–12,0 случая на 1000 человек; частичный ФАС – 18,1–46,3 на 1000 детей [25].

В Великобритании нет систематического отслеживания. Примерная частота случаев ФАС в Англии и Шотландии – 0,21 на 1000, а у детей младше 15 лет, по данным в рамках проекта медицинской специализации, – 0,8 на 1000.

Во Франции национальные исследования проводились каждые 3 года. По данным Бюллетеня института медицинского контроля за 2006–2007 гг. частота ФАС по городам: Эльзас в 2007 г. – 0,29 случая на 1000; Рона в 2007 г. – 0 случаев; Париж в 2006 г. – 0,42 случая на 1000; Изер, Париж, Овернь в 2007 г. – ни одного случая. Продолжения таких исследований нет.

Рисунок. Черты лица, характерные для ФАС [51]

В США не существует долгосрочной системы контроля и учета, и точные цифры по ФАС неизвестны. Примерное количество – от 3,0 до 5,6 случая на 1000 человек; ФАСН – 10 случаев на 1000.

В Западной Австралии ФАС зарегистрирован в 0,02 случаях на 1000 новорожденных для некоренных австралийцев и в 2,76 случаях на 1000 рождений – для коренных. Только 12% австралийских специалистов здравоохранения имеют представление о диагностике и симптоматике ФАСН.

Наибольшее количество ФАС зафиксировано у детей Южной Африки – 40,5–46,4 на 1000 детей; самое низкое в Японии – менее 0,1 на 1000 [26]. Эпидемиология ФАС/ФАСН в нашей стране не изучена. Ни в одной стране нет стандартной системы учета по диагностике ФАС и ФАСН из-за различия применяемых методик исследования.

Биохимическое и патоморфологическое воздействие алкоголя на плод

В организме плода алкоголь быстро проникает через плаценту и гематоэнцефалический барьер, накапливается в амниотической жидкости, долго циркулирует в крови и тканях плода [27–29].

Токсическое действие алкоголя проявляется [30] торможением белкового синтеза и нарушением митоза клеток, что увеличивает риск проявления генных мутаций; задержкой клеточной миграции (в результате нарушается миграция нейронов из зародышевого слоя и развивается функциональная недостаточность центральной нервной системы); внутриутробной гипоксией и ишемией, снижением церебрального метаболизма кислорода и глюкозы, подавлением дыхания и биоэлектрической активности мозга; нарушением пролиферации нейронов из-за антагонизма к рецепторам NMDA; цитотоксическим эффектом на формирующиеся ткани плода, что вызывает гибель плода или развитие пороков органов и систем.

При биохимическом обследовании мозга новорожденных крысят от алкозависимых самок выявлены нарушения энергетического обмена, что вызывает развитие митохондриальной дисфункции в головном мозге новорожденных крысят, угнетение активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), угнетение АТФазной активности, что свидетельствует о нарушении основных функций митохондрий – продукции и транспорта энергии [30].

Научные данные о роли окислительного стресса в патологии беременности свидетельствуют о его важной патогенетической значимости [31–33]. Употребление (по данным анкетирования) даже малых доз алкоголя беременными приводит к дисбалансу в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» как у женщин, так и у новорожденных [32]. Следует отметить, что до настоящего времени зависимость метаболических стрессов от уровня лабораторно подтвержденных

доз принимаемого алкоголя и никотина беременными и влияние этого на формирование пороков развития плода у женщин не изучено.

Фенотипические изменения мозгового и лицевого черепа, морфологические изменения ткани мозга

При диагностике ФАС прежде всего обязательно документируются три лицевых отклонения: почти невидимая верхняя губа, небольшой разрез глаз, гладкий желобок между носом и верхней губой. У детей с ФАС удлиненное и асимметричное лицо, низкий лоб, монгольское веко, глубоко расположенные ушные раковины, уплощенный затылок, маленький седловидный нос, расщелина неба, неправильный рост зубов. Часто встречается косоглазие [34, 35]; размер головы, общий объем мозга и отдельные структуры (таламус и базальные ганглии) [36, 37] меньше нормы. Отмечаются нарушения речи, внимания, плохая память [38–41].

По утверждению Bariselli S. et al., у детей с ФАСН при взрослении количество клеток коры может не меняться, но изменяются их морфология и распределение [42]. В гиппокампе наблюдаются долгосрочные нарушения нейрогенного процесса, уменьшается объем зубчатой борозды; выявляются нарушения пролиферативной активности, миграции нейронов и глиобластов, что вызывает изменение числа нейронов в лимбической системе [43]. В мозжечке уменьшается число клеток Пуркинье. Нередко встречается полное или частичное отсутствие мозолистого тела, уменьшается его толщина, изменяется форма [44].

Нарушение психики, поведенческие, неврологические нарушения

У детей, родившихся с признаками ФАС, в первые дни после рождения наблюдаются в 80–88% дефекты развития центральной нервной системы: мышечный гипер/гипотонус, зрительно-моторная дискоординация, гипервозбудимость (двигательное беспокойство, тремор, нарушение сна, беспричинный плач и т.д.), гидроцефалия [45, 46]. Физически дети развиваются медленнее сверстников. В первый год они отстают примерно на 40%. В дальнейшем возникают медицинские, образовательные, поведенческие, социальные проблемы. Такие дети имеют трудности в обучении и запоминании; умении удерживать внимание; общении и социализации и т.д.

ФАС у детей характеризуется врожденными пороками сердца, печени, почек, нарушением развития скелета и другими аномалиями. Отмечаются также нарушения слуха и зрения, снижаются функции иммунной системы [46].

Не у всех детей, подвергшихся внутриутробному воздействию алкоголя, выявляется ФАС, однако у многих из них могут наблюдаться отдельные его проявления или менее выраженные нарушения. Дети с ФАС часто нуждаются в обучении в специализированных школах, где они смогут реализовать свой потенциал; ребенка будут обучать тем действиям, которые он может усваивать.

Роль медицинских работников в просвещении молодежи о факторах риска развития фетального алкогольного синдрома

Исследования, проведенные в разных странах Всемирной организацией здравоохранения, выявили, что даже несколько бесед врача с женщинами детородного возраста о вреде алкоголя способствуют уменьшению употребления ими спиртного [47, 48]. Для предотвращения ФАС среди детей необходимы привлечение государственной политики, развитие просвещения на системном уровне, национальные информационные программы, а также профилактические меры (в частности, скрининг на употребление алкоголя матерями во время беременности). На сегодняшний день существует несколько опросников для скрининга: TOCO (T-ACE), ТОПАС (TWEAK) и АУДИТ (AUDIT).

Необходимо обучать врачей методам опроса и способам краткосрочного вмешательства, которые помогут в донесении информации женщинам репродуктивного возраста о недопустимости употребления любых спиртных напитков и пива при планировании беременности и во время беременности с тем, чтобы предотвратить возникновение у новорожденных таких заболеваний, как ФАС и ФАСН [49, 50].

Заключение

Дети, рожденные с ФАС, нуждаются в постоянном наблюдении кардиологов, неврологов, психологов, логопедов, социальных педагогов и социальных работников. Даже если у ребенка нет внешних признаков ФАС, нарушения проявляются в умственном и психическом развитии. При ФАС наблюдается увеличение частоты различных заболеваний, в частности, рахита, дерматита, анемии.

ФАС является необратимым состоянием, при котором излечение невозможно. Единственный способ избежать пороков и аномалий развития у ребенка – полностью отказаться от употребления алкоголя при планировании и во время беременности.

Опросники позволяют установить принадлежность женщин к группе риска, а затем использовать соответствующие методы консультирования для уменьшения или прекращения употребления алкоголя до зачатия. Скрининг может быть осуществлен с помощью опросников и при определении биомаркеров этанола в крови.

Крайне важными для предотвращения ФАС и ФАСН являются распространение современной информации и передача знаний врачами, психологами, социальными педагогами и социальными работниками беременным и женщинам репродуктивного возраста о том, какой непоправимый вред наносит ребенку употребление ими алкоголя.

Необходимо привлечь внимание общества к проблеме ФАС, пропагандировать здоровый образ жизни, воспитывать культуру потребления алкоголя, так как повсеместная доступность спиртных напитков и отсутствие самодисциплины приводят к пагубным последствиям.

Таким образом, проблема ФАС и ФАСН актуальна и требует тщательного дальнейшего изучения.

Литература/References

1. *Каткова И.П., Рыбальченко С.И.* Бремя алкогольной смертности в России и ряде европейских стран. Социально-экономическое развитие государств Евразии и других зарубежных стран. Проблемы современной экономики. 2018; 3: 206-12. [Katkova I.P., Rybalchenko S.I. The burden of alcohol mortality in Russia and a number of European countries. Socio-economic development of the states of Eurasia and other foreign countries. Problems of Moderin Economics. 2018; (3): 206-12. (in Russian)].
2. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. World Health Organization; 2018. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639 13.10.2022.
3. *Popova S., Lange S., Probst C., Gmel G., Rehm J.* Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2017; 5(3): 290-9. https://dx.doi.org/1016/S2214-109X(17)30021-9.
4. *Popova S., Lange S., Temple V., Poznyak V., Chudley A.E., Burd L.* et al. Profile of mothers of children with fetal alcohol spectrum disorder: a population-based study in Canada. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020; 17(21): 7986. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17217986.
5. *Марнян А.Ю., Калькова А.Н.* Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики. Акушерство, гинекология и репродукция. 2022; 16(1): 48-57. [Marianian A.Yu., Kalkova A.N. A modern view on the teratogenic effect of alcohol during pregnancy. Possible preventive measures. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022; 16(1): 48-57. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.254.
6. *Addila A.E., Bisetegn T.A., Gete Y.K., Mengistu M.Y., Beyene G.M.* Alcohol consumption and its associated factors among pregnant women in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis' as given in the submission system. Subst. Abuse Treat. Prev. Policy. 2020; 15(1): 29. https://dx.doi.org/10.1186/s13011-020-00269-3.
7. *Hanson J.D., Oziel K., Sarche M., MacLehose R.F., Rosenman R., Buchwald D.* A culturally tailored intervention to reduce risk of alcohol-exposed pregnancies in American Indian communities: Rationale, design, and methods. Contemp. Clin. Trials. 2021; 104: 106351. https://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2021.106351.
8. *Treskina N.A., Postoev V.A., Usynina A.A., Grjibovski A.M., Odland J.Ø.* Secular trends of socio-demographic and lifestyle characteristics among delivering women in Arctic Russia, 1973-2017. Int. Circumpolar. Health. 2023; 82: 2161131. https://dx.doi.org/1080/22423982.2022.2161131.
9. *Lemoine P., Harousseau H., Borteyru J.P., Menuet J.C.* Les enfants de parents alcooliques: anomalies observees a propos de 127 cas. Ouest Medicale. 1968; 21(2): 476-82.
10. *Jones K.L., Smith D.W.* Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet. 1973; 2: 999-1001.
11. *Calhoun F., Warren K.* Fetal alcohol syndrome: historical perspectives. Neurosci. Biobehav. Rev. 2007; 31(2): 168-71. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.023.
12. *Ikehara S., Kimura T., Kakigano A., Sato T., Iso H.* Association between maternal alcoholconsumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children's Study. BJOG. 2019; 126(12): 1448-55. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15899.
13. *Brown J.M., Bland R., Jonsson E., Greenshaw A.J.* The standardization of diagnostic criteria for fetal alcohol spectrum disorder (FASD): implications for research, clinical practice and population health. Can. J. Psychiatry. 2019; 64(3): 169-76. https://dx.doi.org/10.1177/0706743718777398.
14. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2011; 89(6): 398-9. [Bulletin of World Health Organization. 2011; 89(6): 398-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.2471/BLT.11.020611.
15. *Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А.* Фетальный алкогольный синдром у детей раннего возраста. М.; 2012. 164с. [Malakhova Zh.L., Shilko V.I., Bubnov A.A. Fetal alcohol syndrome in children of early age. Moscow; 2012. 164p. (in Russian)].
16. *Balakhova T.N.*; Prevent FAS Research Group. Developing education-al materials for prevention of FASD in Russia. CDC Grantees. Meeting 14-15 August, 2008. Atlanta; 2008.
17. *Murawski N.J., Moore E.M., Thomas J.D., Riley E.P.* Advances in diagnosis and treatment of fetal alcohol spectrum disorders: from animal models to human studies. Alcohol Res. 2015; 37(1): 97-108.
18. *Astley S.J., Clarren S.K.* Diagnostic guide to FAS and related condi-tions: the 4-digit diagnostic code. 1st ed. Monograph. Seattle: Univer-sity of Washington Publication Services; 1997. 138p.
19. *Bertrand J.* National task force on FAS/FAE fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. Monograph. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2004. 179p.
20. *Hoyme H.E., May P.A., Kalberg W.O.., Kodituwakku P., Gossage J.P., Trujillo P.M.* et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medi-cine criteria. Pediatrics. 2005; 115(1): 39-47. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0259.
21. *Chudley A.E., Conry J., Cook J.L., Loock C., Rosales T., LeBlanc N.* Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. CMAJ. 2005; 172(5,Suppl.): S1-S21. https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1040302.
22. *Hur Y.M., Choi J., Park S., Oh S.S., Kim Y.J.* Prenatal maternal alcohol exposure: diagnosis and prevention of fetal alcohol syndrome. Obstet. Gynecol. Sci. 2022; 65(5): 385-94. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.22123.
23. *Colom J., Segura-Garcia L., Bastons-Compta A., Astals M., Andreu-Fernandez V., Barcons N.* et al. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) among children adopted from eastern european countries: Russia and Ukraine. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(4): 1388. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18041388.
24. *May P.A., Fiorentino D., Phillip Gossage J., Kalberg W.O., Eugene Hoyme H., Robinson L.K.* et al. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2006; 30(9): 1562-75. https://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00188.x.
25. *May P.A., de Vries M.M., Marais A.S., Kalberg W.O., Buckley D., Hasken J.M.* et al. The prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in rural communities in South Africa: A third regional sample of child characteristics and maternal risk factors. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2022; 46(10): 1819-36. https://dx.doi.org/10.1111/acer.14922.
26. *Murakami K., Obara T., Ishikuro M., Ueno F. Noda A., Kuriyam Sh.* et al. Associations of education and work statuswith alcohol use and cessation amongpregnant women in Japan: The Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study. BMC Public Health. 2021; 21(1): 1400. https://dx.doi.org/10.1186/s12889-021-11461-w.
27. *Robert M., Carceller A., Domken V., Ramos F., Dobrescu O., Simard M.* et al. Physical and neurodevelopmental evaluation of children adopted from Eastern Europe. Can. J. Clin. Pharmacol. 2009; 16(3): e432-40.
28. *Skagerstrym J., Chang G., Nilsen P.* Predictors of drinking during pregnancy: a systematic review. J. Womens Health. 2011; 20(6): 901-13. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2216.
29. *Марнян А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В.* Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде. Акушерство и гинекология. 2021; 10: 21-30. [Marianian A.Yu., Kalkova A.N., Akudovich N.V. Influence of alcohol consumption on the bioelement status of pregnant women in the

prenatal period. Obstetrics and Gynecology. 2021; (10): 21-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.10.21-30.

30. *Беленичев И.Ф., Соколик Е.П., Егоров А.Н.* Фармакологическая модуляция компенсаторных механизмов энергетического метаболизма в головном мозге пренатально алкоголизированных животных. Вестник новых медицинских технологий. 2014; 3: 16. [Belenichev I.F., Sokolik E.P., Egorov A.N. Pharmacological modulation of compensatory mechanisms of energy metabolism in the brain of prenatally alcoholic animals. Bulletin of New Medical Technologies. 2014; (3): 16. (in Russian)].

31. *Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Rychkova L.R., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I.* Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: ethnic aspects. Free Radic. Biol. Med. 2018; 120(Suppl. 1): S60.

32. *Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И.* Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(4): 16-29. [Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: A view of a pathophysiologist. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(4): 16-29. (in Rus-sian)]. https://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.

33. *Marianian A., Atalyan A., Bohora S., Darenskaya M., Grebenkina L., Kolesnikova L.* et al. The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and growth, health, and developmental outcomes. Birth Defects Res. 2019; 112(1): 40-53. https://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1582.

34. *Subramoney S., Eastman E., Adnams C., Stein D.J., Donald K.A.* The early developmental outcomes of prenatal alcohol exposure: a review. Front. Neurol. 2018; 9: 1108. https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.01108.

35. *Garrison L., Morley S., Chambers C.D., Bakhireva L.N.* Forty Years of Assessing Neurodevelopmental and Behavioral Effects of Prenatal Alcohol Exposure in Infants: What Have We Learned? Alcohol. Clin. Exp. Res. 2019; 43(8): 1632-42. https://dx.doi.org/10.1111/acer.14127.

36. *Колпаков Я.В., Ялтонская А.В., Ялтонский В.М., Абросимов И.Н.* Методология диагностики фетального алкогольного спектра нарушений у детей младшего школьного возраста в России. Вопросы наркологии. 2017; 4-5: 153-163. [Kolpakov Ya.V., Yaltonskaya A.V., Yaltonsky V.M., Abrosimov I.N. Methodology for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders in children of primary school age in Russia. Questions of Narcology. 2017; 4-5: 153-63. (in Russian)].

37. *Hoyme H.E., Kalberg W.O., Elliott A.J., Blankenship J., Buckley D., Marais A.S.* et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. Pediatrics. 2016; 138(2): e20154256. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4256.

38. *Uban K.A., Kan E., Wozniak J.R., Mattson S.N., Coles C.D., Sowell E.R.* The relationship between socioeconomic status and brain volume in children and adolescents with prenatal alcohol exposure. Front. Hum. Neurosci. 2020; 14: 85. https://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2020.00085.

39. *Subramoney S., Joshi S.H., Wedderburn C.J., Lee D., Roos A., Woods R.P.* et al. The impact of prenatal alcohol exposure on gray matter volume and cortical surface area of 2 to 3-year-old children in a South African birth cohort. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2022; 46(7): 1233-47. https://dx.doi.org/10.1111/acer.14873.

40. *Poth L.D., Love T., Mattson S.N.* Profiles of language and communication abilities in adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2022; Nov.3: 1-10. https://dx.doi.org/10.1017/S1355617722000789.

41. *Gautam P., Lebel C., Narr K.L., Mattson S.N., May P.A., Adnams C.M.* et al. Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure. Hum. Brain Mapp. 2015; 36(6): 2318-29. https://dx.doi.org/10.1002/hbm.22772.

42. *Bariselli S., Lovinger D.M.* Corticostriatal circuit models of cognitive impairments induced by fetal exposure to alcohol. Biol. Psychiatry. 2021; 90(8): 516-28. https://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.014.

43. *Gil-Mohapel J., Boehme F., Patten A., Cox A., Kainer L., Giles E.* et al. Altered adult hippocampal neuronal maturation in a rat model of fetal alcohol syndrome. Brain Res. 2011; 1384: 29-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.116. 21.

44. *Delatour L.C., Pamela W.L. Yeh, Yeh H.H.* Prenatal exposure to ethanol alters synaptic activity in layer V/VI pyramidal neurons of the somatosensory cortex. Cerebral Cortex. 2020; 30(3): 1735-51. https://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhz199.

45. *Wozniak J.R., Mueller B.A., Muetzel R.L., Bell C.J., Hoecker H.L., Nelson M.L.* et al. Inter-hemispheric functional connectivity disruption in children with prenatal alcohol exposure. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2011; 35(5): 849-61. https://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01415.x.

46. *Cook J.L., Green C.R., Lilley C.M., Anderson S.M., Baldwin M.E., Chudley A.E.* Fetal alcohol spectrum disorder: Aguideline for diagnosis across the lifespan. CMAJ. 2016; 188(3): 191-7. https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.141593.

47. Фонд Организации Объединенных Наций в области народонаселения (ЮНФПА). Программа действий международной конфедерации по народонаселению и развитию. Принятая на Международной конференции по народонаселению и развитию. Каир, 5-13 сентября 1994 г. Доступно по: https://www.unfpa.org/sites/default/files/event-pdf/icpd_rus.pdf [United Nations Population Fund (UNFPA). Programme of Action of the International Conference on Population and Development. Adopted by the International Conference on Population and Development. Cairo, 5-13 September 1994. Available at: https://www.unfpa.org/sites/default/files/event-pdf/icpd_rus.pdf (in Russian)].

48. *Marianian A.Yu., Molchanova E.V.* Social and economic effect of comprehensive prevention of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders in children: a review. J. Pharmaceutical Res. Int. 2020; 32(23): 115-23. https://dx.doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i2330798.

49. *Burina E.A., Kulieva A.K., Marianian A.Y.* The risk of fetal alcohol syndrome in pregnant women and women planning pregnancy. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 2018; 42(6): 75. https://dx.doi.org/10.1111/acer.13833.

50. *Бурина Е.А., Марянян А.Ю.* Психологические аспекты профилак-тики фетального алкогольного синдрома у беременных женщин репродуктивного возраста. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(3):149-54. [Burina E.A., Marianian A.Yu. Psychological aspects of fetal alcohol syndrome prevention in pregnant women of childbearing age. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(3): 149-54. (in Russian). https://dx.doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.23.

51. *Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Сергеева Л.М.* Фетальный алкогольный спектр нарушений среди воспитанников домов ребенка. ВолГМУ. 2010; 4: 108-11. [Shilko V.I., Malakhova J.L., Bubnov A.A., Sergeeva L.M. Fetal alcohol syndrome in orphanage children. VolGMU. 2010; (4): 108-11. (in Russian)].

Поступила 18.11.2022
Принята в печать 27.04.2023
Received 18.11.2022
Accepted 27.04.2023

Сведения об авторах:

Марянян Анаит Юрьевна, д.м.н., руководитель лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, ведущий научный сотрудник, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; доцент кафедры акушерства и гинекологии, ИГМАПО – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального Минздрава России, +7(3952)207636, +7(914)014-70-65, anait_24@mail.ru, iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-9544-2172, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.

Анисимова Анастасия Олеговна, клинический ординатор и лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, +7(950)126-98-60, mozolewsao@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2067-4224, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.

Калькова Анастасия Николаевна, аспирант и лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, +7(902)576-00-19, Kalkova_Nastya@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7626-020X, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Рашидова Мария Александровна, к.б.н., н.с. лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, +7(3952)20-76-36, 20-73-67, rashidovama@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4730-5154, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Рычкова Любовь Владимировна, профессор, д.м.н., чл.-корр. РАН, директор, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, +7(3952)20-76-36, 20-73-67, iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-0117-2563, 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Мурадян Артем Эдуардович, студент 6 курса педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)434-05-43, +7(919)724-54-79, don.muradian@yandex, rsmu@rsmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-5350-0453, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Автор, ответственный за переписку: Анастасия Олеговна Анисимова, mozolewaao@gmail.com

Authors' information:
Anait Yu. Marianian, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Socially Important Problems of Reproductology, Leading Researcher, Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, ISMAPGE – Branch of the RMACPE, Ministry of Health of Russia, +7(3952)20-76-36, +7(914)014-70-65, anait_24@mail.ru, iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-9544-2172, 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Anastasia O. Anisimova, clinical intern and laboratory researcher at the Laboratory of Socially Important Problems of Reproductology, Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, +7(950)126-98-60, mozolewaao@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2067-4224, 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Anastasia N. Kalkova, graduate student and research assistant at the Laboratory of Socially Important Problems of Reproductology, Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, +7(902)576-00-19, Kalkova_Nastya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7626-020X, 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Maria A. Rashidova, PhD, Researcher at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, +7(3952)20-76-36, 20-73-67, rashidovama@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4730-5154, 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Lyubov V. Rychkova, Professor, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, +7(3952)20-76-36, 20-73-67, iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0002-0117-2563, 664003, Russia, Irkutsk, Timiryazev str., 16.
Artyom E. Muradyan, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)434-05-43, +7(919)724-54-79, don.muradian@yandex, rsmu@rsmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-5350-0453, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
Corresponding author: Anastasia O. Anisimova, mozolewaao@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:

WARAG, ЖЕН PRO СВЕТ

Н.Г. ИСТОМИНА, А.Н. БАРАНОВ, М.Ю. ДОЛИДЗЕ

КАРДИОТОКОГРАФИЯ ПЛОДА В РОДАХ

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

Оценка состояния плода в процессе родов может быть осуществлена путем анализа паттернов сердечного ритма плода. Несмотря на широкое распространение метода, интерпретация кардиотокографии (КТГ) остается спорной ввиду отсутствия значимых различий по количеству диагнозов церебрального паралича, детской смертности и других стандартных оценок благополучия новорожденных в сравнении с периодической аускультацией. В статье рассмотрены современные представления о патофизиологических процессах, определяющих основные паттерны КТГ, и новая концепция оценки КТГ в родах.

Заключение: *Изменение представлений о патофизиологическом механизме, лежащем в основании расшифровки КТГ, позволит сформировать новый, более чувствительный к степени гипоксических изменений плода, подход и повысит его информативность.*

Ключевые слова: *кардиотокография, гипоксия плода в родах, децелерации.*

Вклад авторов: Истомина Н.Г. – концепция и дизайн обзора; Истомина Н.Г., Долидзе М.Ю. – написание текста; Баранов А.Н. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.

Для цитирования: Истомина Н.Г., Баранов А.Н., Долидзе М.Ю. Кардиотокография плода в родах. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 24-28
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.21

N.G. ISTOMINA, A.N. BARANOV, M.YU. DOLIDZE

FETAL CARDIOTOCOGRAPHY IN CHILDBIRTH

Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

The fetal status during childbirth may be assessed analyzing the patterns of fetal cardiac rhythm. Despite the wide use of the method, interpretation of cardiotocography (CTG) remains controversial due to the absence of significant differences in the number of cerebral palsy diagnoses, infant deaths, and other standard assessments of neonatal well-being as compared to periodic auscultation. The paper considers modern ideas on the pathophysiological processes determining the main patterns of CTG and a new concept CTG assessment in childbirth.

Conclusion: *Changing ideas on the pathophysiological mechanism underlying in the interpretation of CTG will be able to formulate a new approach that is more sensitive to the degree of fetal hypoxic changes and will increase its informative value.*

Keywords: *cardiotocography, fetal hypoxia in childbirth, deceleration.*

Authors' contributions: Istomina N.G. – concept and design of the review; Istomina N.G., Dolidze M.Yu. – writing the text; Baranov A.N. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Istomina N.G., Baranov A.N., Dolidze M.Yu. Fetal cardiotocography in childbirth. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 24-28 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.21

Оценка состояния плода в процессе родов может быть осуществлена путем анализа паттернов сердечного ритма плода. Основные задачи при этом – выявить плодов, имеющих высокий риск гибели или гипоксического повреждения мозга, и, если это возможно, вмешаться для предотвращения неблагоприятных исходов. Вторичной задачей является определение отсутствия гипоксии у плодов на момент исследования для безопасного продолжения естественных родов и предупреждения ненужного вмешательства.

Метод кардиотокографии (КТГ) получил широкое распространение в начале 1980-х гг., когда в проспективном мультицентровом исследовании, проведенном в США, было выявлено, что показатели мертворождаемости (с поправкой на летальные врожденные аномалии и непредсказуемые причины смерти) в нормальных и аномальных вариантах КТГ составили 1,9 против 26 на 1000 рождений соответственно. Показатели мертворождаемости при стрессовом тесте в родах с отрицательным,

реактивным положительным или нереактивным положительным результатом составили 0,3, 0 и 88 на 1000 рождений соответственно [1]. Эти результаты положили начало практически повсеместному использованию КТГ.

В 2015 г. в Кокрейновском обзоре была предпринята попытка определить, может ли использование КТГ улучшить материнский или перинатальный исход путем выявления беременностей с высоким риском, требующих немедленной индукции родов или родоразрешения с помощью кесарева сечения. Было включено 6 рандомизированных исследований с участием 2105 участников. Тестируемых пациентов сравнивали с контрольной группой, в которой или не проводили КТГ, или результаты их тестов были скрыты. Существенных различий между группами отмечено не было, ни в исходах для матерей, таких как частота индукции родов или кесарева сечения, ни в исходах для младенцев, включая перинатальную смертность, низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте, госпитализацию в отделение интенсивной терапии новорожденных и неонатальные судороги [2].

В 2017 г. другой метаанализ Кокрейн с участием уже 12 исследований и более чем 37 000 женщин сравнивал исходы пролонгированного мониторинга КТГ и периодической аускультации в родах. Результаты: мониторинг КТГ был ассоциирован с меньшим количеством случаев неонатальных судорог, но не было различий по количеству диагнозов церебрального паралича, детской смертности и других стандартных оценок благополучия новорожденных. Кроме того, мониторинг КТГ был ассоциирован с большим количеством кесаревых сечений и оперативных влагалищных родов [3, 4].

Интерпретация кардиотокографии

Интерпретация КТГ остается спорной и, кажется, стала еще более запутанной с начала этого века [4]. Национальные и интернациональные профессиональные организации неоднократно меняли свои рекомендации [5–7]. Наибольшими предметами дискуссии являются оценка различных типов децелераций и недооценка тахикардии плода в ряде случаев. После 2007 г. наиболее частой причиной подозрительных и патологических КТГ в Великобритании стали вариабельные децелерации. В 2014 г. NICE предложил разделять вариабельные децелерации на типичные и атипичные, но это привело к дискуссии и обсуждению научных знаний классических позиций КТГ [5].

Вносит свои поправки и человеческий фактор в ситуациях, когда патологические паттерны КТГ игнорируются на основании предыдущего клинического опыта как врачей, так и акушерок: «Такое уже было, и все обошлось» [4]. По этим же причинам в США сообщалось о бесполезности трехуровневой системы оценки КТГ Американского конгресса акушеров и гинекологов (ACOG) в клинической практике [7].

Различные противоречивые предложения и рекомендации привели к такой путанице и неопределенности, что интерпретация КТГ в клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2021 г. по ведению нормальных родов отсутствует, а в проекте рекомендаций по гипоксии плода описывается следующим образом: «Метод не является строго специфичным, на результат регистрации КТГ оказывают влияние вмешивающиеся факторы: толщина подкожного жирового слоя на животе роженицы и ее двигательная активность, особенности положения плода, обезболивание и другие. Кроме того, интерпретация результатов КТГ несет элементы субъективизма, обусловленные недостатками визуального метода оценки».

Учитывая то обстоятельство, что в настоящий момент КТГ остается практически единственным доступным неинвазивным инструментом, с помощью которого мы можем контролировать самочувствие плода во время родов, возможно, требуется переоценка ее показателей.

С одной стороны, не вызывает сомнений, что реакция сердечно-сосудистой системы плода косвенно отражает степень его гипоксемии, что помогает выявить плодов группы высокого риска. Но, с другой стороны, принципиально важно понимать реальные физиологические и патогенетические механизмы и варианты паттернов КТГ для корректной оценки состояния плодов. Для начала нужно признать, что здесь есть «белые» пятна. Кроме того, необходимо искать новые методы неинвазивного мониторинга состояния плодов, обладающих более высокой чувствительностью к степени гипоксического повреждения органов плода; но и уже существующие дополнительные методы оценки состояния плода в родах зачастую основываются на первичных результатах КТГ [4, 8].

В зарубежной и отечественной литературе можно встретить сообщения о попытках учета дополнительных параметров КТГ с целью прогнозирования гипоксических поражений плода (кратковременной и долговременной вариабельности, адаптации к процедуре КТГ), но они в настоящий момент из-за необходимости дополнительных расчетов не могут быть использованы в родах и находятся в стадии изучения [9, 10].

Механизмы различных видов децелераций плода

Еще в 60-х годах прошлого века Эдвард Хон и Калдейро-Барсия (Edward Hon, Caldeyro-Barcia) были пионерами, которые интуитивно распознали основные категории сердечных паттернов плодов в процессе родов [11]. Эти исследователи довольно быстро заметили, что децелерации с «ранним» временем появления были не опасными, а децелерации с «поздним» временем, вероятно, были связаны с гипоксемией плода. Эта основанная на времени категоризация представляла собой «низко висящий плод», и все последующие исследования по интерпретации КТГ за последние 50 лет исходили из этих первоначально сделанных выводов. Предполагалось, что ранние децелерации обусловлены негипоксическим механизмом и поэтому не опасны; вариабельные децелерации связаны с ком-

прессией пуповины, а поздние децелерации были признаны результатом гипоксии плода. Недавно эта этиологическая классификация была поставлена под сомнение физиологами, что привело к переосмыслению интранатальных децелераций [11–14].

Исторически считается, что ранние децелерации возникают в результате компрессии головки плода. Эти децелерации считаются доброкачественными, так как вызываются негипоксическим рефлексом. Работы в экспериментах на людях и на моделях животных попытались воспроизвести ранние децелерации, экспериментально имитируя эффект сжатия головки плода или новорожденного, и наблюдали в некоторых случаях снижение частоты сердечных сокращений [14]. Нервные пути, контролирующие такой рефлекс, никогда не описывались [12]. Интуитивно они могут быть инициированы локальными рецепторами давления в коже головы. Однако, если бы сжатие головы было постоянным триггером ранних децелераций, мы могли бы ожидать, что все плоды будут демонстрировать децелерации либо сразу после того, как их головка фиксировалась во входе, либо во время второго периода родов, когда головка опускается в полость малого таза. Но это не так.

В 1989 г. Harris A.P et al. не наблюдали децелерации плода при искусственном повышении внутричерепного давления у плода овцы [15]. Авторы показали, что плод может поддерживать церебральную перфузию, несмотря на повышение внутричерепного давления, полученное при введении искусственной спинномозговой жидкости. Более того, они заметили, что падение частоты сердечных сокращений происходило исключительно тогда, когда внутричерепное давление превышало среднее артериальное давление. Этот вывод был воспроизведен в других экспериментах, проливая свет на существование внутричерепного барорефлекса плода, который обеспечивает градуированную защиту от повышения внутричерепного давления.

В 1992 г. эта же команда исследователей пыталась воспроизвести среду плода во время родов, изучая реакцию плода на транзиторное повышение внутричерепного давления. Плоды животных реагировали на стимулы гораздо меньшими сердечно-сосудистыми ответами. В целом эти эксперименты продемонстрировали, что периоды сжатия головы, такие как типичные спонтанные роды, не приводили к критическому ухудшению церебральной перфузии и, следовательно, не были связаны с децелерациями [16]. И если ранние децелерации обусловлены компрессией головки плода, то только в случае тяжелой церебральной гипоперфузии из-за резкого повышения внутричерепного давления. Такие децелерации точно не являются доброкачественными.

В свою очередь, вариабельные децелерации считаются результатом компрессии пуповины [15]. Эпизоды компрессии пуповины непредсказуемы; они зависят от положения плода внутриутробно и поэтому не имеют точной временной связи с маточным сокращением, потенциально могут быть устранены изменением положения матери. В 1947 г. были воспроизведены вариабельные децелерации путем пережатия пуповины плода козы [14]. После этого разные исследователи повторили один и тот же эксперимент. В 1983 г. Itskovitz J. et al. выполнили длительную (до 40 с) компрессию пуповины у 9 плодов ягнят в утробе матери. Они измеряли среднее аортальное давление, частоту сердечных сокращений и пуповинный кровоток через различные промежутки и катетеры, установленные у плода [17, 18]. Интересно, что авторы наблюдали сердечные сокращения, напоминающие вариабельные децелерации, когда пуповинный кровоток был снижен не менее чем на 50%; тогда как брадикардия наблюдалась только при полной окклюзии пуповины. Они утверждали, что опосредованное блуждающим нервом снижение частоты сердечных сокращений было вызвано активацией хеморецепторов при частичной окклюзии пуповины и активацией и хемо-, и барорецепторов в случае полной окклюзии. Барорефлекс считался ответственным за возникновение брадикардии плода, поскольку сообщалось, что гипертензия связана с полным прерыванием пуповинного кровотока и последующей гипоксемией. Тем не менее предыдущая работа на 11 плодах человека, перенесших кесарево сечение, уже показала, что децелерации, возникающие после частичной или полной окклюзии пуповины, сопровождались и повышением, и снижением либо оставались без изменений артериального давления [14]. Помимо этого, существуют исследования, подтверждающие то, что барорефлекс зависит от возраста гестации, но даже у доношенных плодов остается недостаточно зрелым. Таким образом, барорефлекс не может исчерпывающе и убедительно объяснить децелерации. Некоторые авторы считают, что вариабельные децелерации обусловлены рефлексом Bezold–Jarish [12], предполагающим, что компрессия пуповины и, следовательно, пупочной вены, приводит к уменьшению венозного возврата к сердцу плода, что, в свою очередь, приводит к активации блуждающего нерва и брадикардии. Однако последующие исследования опровергли и эту гипотезу: во-первых, у плодов овец этот рефлекс не активировался при снижении сердечного давления, а во-вторых, развитие этого рефлекса требовало времени [18, 19]. Таким образом, причину появления децелераций, скорее всего, стоит искать в гипоксемии и реакциях хеморецепторов [20, 21]. Исследователи рассматривают его как компенсаторный ответ на гипоксемию. Периферический хеморефлекс увеличивает парасимпатическую активность, вызывая немедленное урежение частоты сердечных сокращений и уменьшая комбинированный желудочковый выброс [18, 19]. Это, предположительно, снижает потребление кислорода миокардом. Брадикардия и снижение сердечного выброса затем запускают реакцию симпатической нервной системы (поддерживаемую и гуморальными факторами, преимущественно гормонами надпочечников плода), что, в свою очередь, вызывает быструю, интенсивную периферическую вазоконстрикцию и централизацию кровотока в ключевых органах: мозге, сердце и надпочечниках. В исследованиях на моделях животных его мак-

симальная активация происходила при снижении маточно-плацентарного кровотока на 90% [12], но децелерации начинают регистрироваться со снижения маточно-плацентарного кровотока на 50% [12, 17, 18]. Не каждая схватка вызывает столь значительную гипоперфузию и, соответственно, децелерацию у плода. Здоровый плод часто может не реагировать на легкое снижение поступления кислорода замедлением частоты сердечных сокращений. Другое интересное наблюдение указывает на то, что активация этого спасающего жизнь нервного рефлекса имеет конечную продолжительность. Периферический хеморефлекс ослабевает, когда значительная гипоперфузия длится более 90–120 с, после чего децелерация уже, скорее, обусловлена гипоксией миокарда [22]. У здоровых плодов глубокие и длительные децелерации уже не являются проявлениями компенсаторного хеморефлекса, а отражают степень гипоксической сердечной недостаточности. Эта критическая точка – переход от компенсированного состояния, при котором плод способен справляться с перемежающейся гипоксией, к декомпенсированному.

Новые концепции описания кардиотокографии

В настоящее время переход к декомпенсации не удается зафиксировать с помощью КТГ, но он является объектом интереса многих исследователей [8–10]. Определенно, необходимо избавиться от ошибочных представлений о патофизиологии децелераций частоты сердечных сокращений в системах классификации. Тот факт, что все децелерации происходят из-за гипоксии, не должен пугать, потому что здоровый плод обладает впечатляющими способностями справляться с гипоксией. Этот подход изменит угол зрения и сместит интерес с формы и временной связи с маточными сокращениями на продолжительность, глубину и частоту децелераций, а также частоту и продолжительность схваток.

Такие исследования уже появились. В 2012 г. Cahill A.G. et al. ретроспективно проанализировали общую площадь децелераций за последние 30 минут до родов по КТГ в когорте из более чем 5000 женщин и обнаружили, что общая площадь децелераций была наиболее эффективной в предсказании фетальной ацидемии по сравнению с другими параметрами КТГ [23]. В 2014 г. Ugwumadu A. [24] и в 2016 г. Pinas A. и Chandraharan E. [25] предложили физиологический подход для повышения положительной прогностической ценности КТГ для интранатального гипоксически-ишемического повреждения. Несмотря на то что была сохранена классическая категоризация ранних, поздних и вариабельных децелераций, новизна этого подхода состояла в том, чтобы различать постепенно развивающуюся гипоксию и подострую гипоксию, сосредоточив внимание на состоянии плода и паттернах сокращений. Было описано, что первый тип гипоксии характеризуется последовательностью событий, наблюдаемых на КТГ: децелерации, исчезновение акцелераций, учащение базального ритма и потеря вариабельности, предшествующие декомпенсации плода. Второй тип гипоксии был описан как быстро развивающийся (в течение 30–60 минут) и возникающий, когда продолжительность схваток превышает время расслабления матки.

Заключение

Несмотря на достаточно длинную историю исследований, прогностическая ценность КТГ в отношении нарушений плода в родах остается низкой. Достижения в области физиологии плода свидетельствуют о научной несостоятельности принципов в основе системы классификации КТГ. Крайне важно изменить подход к оценке данных этого единственного неинвазивного метода контроля за состоянием плода в родах и начать рассматривать децелерации плода как реакцию на гипоксический стресс, который в случае нормальных родов возникает прерывисто и кратковременно. В случае неопределенного КТГ-паттерна о тяжести гипоксического стресса предлагается судить по длительности, глубине и частоте децелераций и характеру схваток, также оценивая их по длительности и частоте. Этот подход позволит акушерам получить более физиологическое представление о состоянии плода во время родов и, возможно, станет еще одним шагом на пути к обнаружению высокоспецифичных инструментов диагностики состояний, предшествующих критическим гипоксическим поражениям мозга плода.

Литература/References

1. *Freeman R.K., Anderson G., Dorchester W.* A prospective multi-institutional study ofantepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidityaccording to antepartum fetal heart rate test results. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 143(7): 771-7. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(82)90008-4.
2. *Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M., Devane D.* Antenatal cardiotocography for fetalassessment. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2015(9): CD007863. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007863.pub4.
3. *Alfirevic Z., Devane D., Gyte G.M.L., Cuthbert A.* Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 2(2): CD006066. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006066.pub3.
4. *Понимаанская М.А., Старцева Н.М., Ли Ок Нам, Саная С.З.* Оценка состояния плода в родах: противоречия и перспективы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(3): 56-61. [Ponimanskaya M.A., Startseva N.M., Li Ok Nam, Sanaya S.Z. Assessment of the fetal condition in childbirth: contradictions and prospects. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2022; 10(3): 56-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-3-56-61.
5. *Sholapurkar S.L.* Interpretation of British experts' illustrations of fetal heart rate (FHR) decelerations by Consultant Obstetricians, Registrars and midwives: A prospective observational study – Reasons for major disagreement and implications for clinical practice. Open J. Obstet. Gynecol. 2013; 3(3): 454-65. https://dx.doi.org/10.1002/j.1879-3479.1976.tb00560.x.
6. *Cahill A.G., Roehl K.A., Odibo A.O., Macones G.A.* Association and prediction of neonatal acidemia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 207(3): 206.e1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.046.
7. *Clark S.L., Nageotte M.P., Garite T.J., Freeman R.K., Miller D.A., Simpson K.R.* et al. Intrapartum management of category II fetal heart rate tracings:

towards standardization of care. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 209(2): 89-97. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.030.

8. *Приходько А.М., Романов А.Ю., Евграфова А.В., Баев О.Р.* Взаимосвязь параметров кардиотокографии с риском развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденного. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 80-5. [Prikhodko A.M., Romanov A.Yu., Evgrafova A.V., Baev O.R. Correlation of cardiotocographic parameters witt the risk of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. Obstetrics and Gynecology. 2020; (3): 80-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.80-85.
9. *Логинов В.В., Давыдов Д.Г., Приходько А.М., Баев О.Р., Дегтярев Д.Н.* Особенности адаптации плода к кардиотокографическому исследованию как критерий оценки его состояния. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 138-44. [Loginov V.V., Davydov D.G., Prikhod'ko A.M., Baev O.R., Degtyarev D.N. Fetal adaptation to cardiotocography as a criterion of fetal condition. Obstetrics and Gynecology. 2021; (3): 138-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.138-144.
10. *Замалеева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А., Фризина А.В., Зефирова Т.П.* Новые возможности кардиотокографии – оценка функционального состояния плода во втором триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 29-34. [Zamaleeva R.S., Maltseva L.I., Cherepanova N.A., Frizina A.V., Zefirova T.P. New possibilities to use cardiotocography to assess the fetal functional state in the second trimester of pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2018; (12): 29-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.29-34.
11. *Sholapurkar S.L.* Critical imperative for the reform of british interpretation of fetal heart rate decelerations: analysis of FIGO and NICE guidelines, post-truth foundations, cognitive fallacies, myths and occam's razor. J. Clin. Med. Res. 2017; 9(4): 253-65. https://dx.doi.org/10.14740/jocmr2877e.
12. *Lear C.A., Galinsky R., Wassink G., Yamaguchi K., Davidson J.O., Westgate J.A.* et al. The myths and physiology surrounding intrapartum decelerations: the critical role of the peripheral chemoreflex. J. Physiol. 2016; 594(17): 4711-25. https://dx.doi.org/10.1113/JP271205.
13. *Schifrin B.S., Koos B.J., Cohen W.R., Soliman M.* Approaches to preventing intrapartum fetal injury. Front. Pediatr. 2022; 10: 915344. https://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.915344.
14. *Xodo S., Londero A.P.* Is it time to redefine fetal decelerations in cardiotocography? J. Pers. Med. 2022; 12(10): 1552. https://dx.doi.org/10.3390/jpm12101552.
15. *Harris A.P., Koehler R.C., Gleason C.A., Jones M.D. Jr, Traystman R.J.* Cerebral and peripheral circulatory responses to intracranial hypertension in fetal sheep. Circ. Res. 1989; 64(5): 991-1000. https://dx.doi.org/10.1161/01.res.64.5.991.
16. *Harris A.P., Koehler R.C., Nishijima M.K., Traystman R.J., Jones M.D. Jr.* Circulatory dynamics during periodic intracranial hypertension in fetal sheep. Am. J. Physiol. 1992; 263 (1, Pt 2): R95-102. https://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.1992.263.1.R95.
17. *Itskovitz J., LaGamma E.F., Rudolph A.M.* Heart rate and blood pressure responses to umbilical cord compression in fetal lambs with special reference to the mechanism of variable deceleration. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147(4): 451-7. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32243-8.
18. *Itskovitz J., La Gamma E.F., Rudolph A.M.* Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O2 delivery. Am. J. Physiol. 1987; 252 (1, Pt 2): H100-9. https://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.1987.252.1.H100.
19. *Giussani D.A., Unno N., Jenkins S.L., Wentworth R.A., Derks J.B., Collins J.H., Nathanielsz P.W.* Dynamics of cardiovascular responses to repeated partial umbilical cord compression in late-gestation sheep fetus. Am. J. Physiol. 1997; 273(5): H2351-60. https://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.5.H2351.
20. *Lear C.A., Westgate J.A., Ugwumadu A., Nijhuis J.G., Stone P.R., Georgieva A.* et al. Understanding fetal heart rate patterns that may predict antenatal and intrapartum neural injury. Semin. Pediatr. Neurol. 2018; 28: 3-16. https://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2018.05.002.
21. *Lear C.A., Wassink G., Westgate J.A., Nijhuis J.G., Ugwumadu A., Galinsky R.* et al. The peripheral chemoreflex: Indefatigable guardian of fetal physiological adaptation to labour. J. Physiol. 2018; 596(23): 5611-23. https://dx.doi.org/10.1113/JP274937. Epub 2018 Apr 26.
22. *Westgate J.A., Wibbens B., Bennet L., Wassink G., Parer J.T., Gunn A.J.* The intrapartum deceleration in center stage: a physiological approach to interpretation of fetal heart rate changes in labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 197(3): 236.e1-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.03.063.
23. *Cahill A.G., Roehl K.A., Odibo A.O., Macones G.A.* Association and prediction of neonatal acidemia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 207(3): 206.e1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.046.
24. *Ugwumadu A.* Are we (mis)guided by current guidelines on intrapartum fetal heart rate monitoring? Case for a more physiological approach to interpretation. BJOG. 2014; 121(9): 1063-70. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12900.
25. *Pinas A., Chandraharan E.* Continuous cardiotocography during labour: analysis, classification and management. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016; 30: 33-47. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.03.022.

Поступила 27.01.2023
Принята в печать 06.04.2023
Received 27.01.2023
Accepted 06.04.2023

Сведения об авторах:
Истомина Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Северный государственный медицинский университет Минздрава России, +7(8182)24-03-46, +7(921)477-47-84, nataly.istomina@gmail.com, 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 5.
Баранов Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Северный государственный медицинский университет Минздрава России, +7(8182)24-03-46, +7(921)246-90-58, 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 5.
Долидзе Мария Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Северный государственный медицинский университет Минздрава России, +7(8182)24-03-46, +7(952)307-88-63, 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 5.

Authors' information:
Natalia G. Istomina, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ob/Gyn Dept., Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, nataly.istomina@gmail.com, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitsky pr., 51.
Alexey N. Baranov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitsky pr., 51.
Maria Yu. Dolidze, Teaching Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitsky pr., 51.

Я.О. МАРТИРОСЯН, Т.А. НАЗАРЕНКО, А.И. КАДАЕВА, В.Г. КРАСНОВА, А.М. БИРЮКОВА, М.Т. ПОГОСЯН

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ РЕГУЛЯЦИИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНОВ

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

Известно, что только 40% эмбрионов, полученных в программах ВРТ, развиваются до стадии бластоцисты; остальные останавливаются на разных стадиях дробления. Большую роль в генезе бесплодия могут иметь генетические и эпигенетические факторы как самого эмбриона, так и ооцита, играющие ключевую роль в раннем преимплантационном развитии.

В данном обзоре обсуждаются новые подходы к изучению регуляции преимплантационного развития эмбрионов, анализируется влияние генетического и эпигенетического статуса ооцитов на качество получаемых эмбрионов и частоту наступления беременности. Приведены данные исследований в этой области и перспективы их использования в клинической практике. На основании имеющихся данных рассматривается возможность преодоления тяжелых форм бесплодия, ассоциированных с малым числом получаемых эмбрионов и их плохим качеством; преодоления такого состояния, как бесплодие неясного генеза, и поиска новых методов оценки качества ооцитов и эмбрионов для улучшения прогноза программ ЭКО. Подчеркивается необходимость расширения и интенсификации исследований по определению эпигенетического статуса эмбриона и соответствующего ооцита, изучению процессов эпигенетической регуляции в раннем развитии эмбрионов.

Приведен анализ данных научных исследований в области эпигенетической регуляции преимплантационного развития эмбриона, дана характеристика основных эпигенетических модификаций, влияющих на качество получаемых ооцитов и эмбрионов, и определена возможность клинического применения имеющихся данных.

***Заключение:** На современном этапе методы оценки качества получаемых эмбрионов основываются на морфологических критериях. Однако морфологическая оценка, базирующаяся в основном на визуальном определении степени их компетентности, не коррелирует со способностью эмбрионов к имплантации и развитию полноценной беременности в достаточной степени. В связи с этим целесообразным является изучение молекулярно-генетических характеристик эмбрионов в течение периода раннего эмбрионального развития для разработки клинико-патогенетических методов повышения эффективности лечения бесплодия в программах ЭКО.*

***Ключевые слова:** ооцит, эмбриогенез, эмбрион, остановка эмбриона в развитии, преимплантационное развитие эмбриона.*

Вклад авторов: Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., Кадаева А.И., Краснова В.Г., Бирюкова А.М., Погосян М.Т. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания 22-А21 «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодия».

Для цитирования: Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., Кадаева А.И., Краснова В.Г., Бирюкова А.М., Погосян М.Т. Новые подходы к изучению регуляции преимплантационного развития эмбрионов. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 29-37

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.10

YA.O. MARTIROSYAN, T.A. NAZARENKO, A.I. KADAEVA, V.G. KRASNOVA, A.M. BIRYUKOVA, M.T. POGOSYAN

NEW APPROACHES TO STUDYING THE REGULATION OF PREIMPLANTATION EMBRYONIC DEVELOPMENT

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

Only 40% of embryos obtained in ART programs are known to develop to the blastocyst stage; the remaining embryos stop developing at different division stages. The genetic and epigenetic factors of both the very embryo

itself and the oocyte, which play a key role in the early preimplantation embryonic development, are of great importance in the genesis of infertility.
This review discusses new approaches to studying the regulation of preimplantation embryo development, analyzes the impact of the genetic and epigenetic status of oocytes on the quality of obtained embryos and the rate of pregnancy. It gives the data of investigations in this area and promises of their use in clinical practice. On the strength of thee available data, the authors consider the possibility of overcoming severe infertility forms associated with a small number of obtained embryos and their poor quality; that of overcoming a condition, such as infertility of unclear genesis; they also discuss the possibility of searching for new methods for assessing the quality of oocytes and embryos to improve IVF programs. The review underlines the need for expanding and intensifying the investigations determining the epigenetic status of an embryo and the corresponding oocyte, those studying the processes of epigenetic regulation in the early embryo development.
The paper analyzes the data of researches in the epigenetic regulation of preimplantation embryonic development, characterizes the main epigenetic modifications affecting the quality of obtained oocytes and embryos, and identifies the possibility of clinical application of the available data.
***Conclusion:** At the present stage, the methods for assessing the quality of obtained embryos are based on morphological criteria. However, the morphological assessment grounded mainly on the visual determination of the degree of their competence does not correlate with the capability of embryos for implantation and development of high-quality pregnancy to a sufficient extent. In this connection, it is expedient to study the molecular genetic characteristics of embryos during the period of early embryonic development to devise clinical and pathogenetic methods to enhance the efficiency of infertility treatment in the IVF programs.*

Keywords: *oocyte, embryogenesis, embryo, embryonic development stop, preimplantation embryonic development.*

Authors' contributions: Martirosyan Ya.O., Nazarenko T.A., Kadaeva A.I., Krasnova V.G., Biryukova A.M., Pogosyan M.T. – development of the design of the investigation, obtaining the data to be analyzed, review of publications on the topic of the article, analyzing the findings, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation was conducted within the state assignment 22-A21 "Solving the problem of infertility in modern conditions by developing a clinical diagnostic model of infertility".

For citation: Martirosyan Ya.O., Nazarenko T.A., Kadaeva A.I., Krasnova V.G., Biryukova A.M., Pogosyan M.T. New approaches to studying the regulation of preimplantation embryonic development. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 29-37 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.10

Практика вспомогательной репродукции и проведения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) отчетливо показала, что только 40% полученных эмбрионов развиваются до стадии бластоцисты, остальные останавливаются на разных стадиях дробления [1]. Эти и ряд других аспектов, входящих в компетенцию вспомогательных репродуктивных технологий, заставляют специалистов расширять поиск исследований, способных решить эти спорные вопросы. В первую очередь становится очевидным, что большую роль в генезе бесплодия могут иметь генетические и эпигенетические факторы как самого эмбриона, так и ооцита, играющие ключевую роль в раннем преимплантационном развитии.

Качество ооцитов

Достижения в области репродуктивной медицины неоспоримо показали, что наиболее важным фактором, определяющим исход беременности и развития эмбриона, является качество ооцита. Известно, что даже при наличии большого числа полученных зрелых и, на первый взгляд, качественных ооцитов количество и качество получаемых эмбрионов могут широко варьировать. К тому же известно, что ооциты, полученные в программах ЭКО, имеют абсолютно различный потенциал дальнейшего развития. Так, только 5% ооцитов дают эмбрионы, перенос которых заканчивается живорождением [2]. Связь между качеством ооцитов и эмбрионов была подтверждена в нескольких исследованиях, которые показали, что ранние неудачи развития эмбрионов обусловлены материнскими факторами. Ряд дефектов созревания эмбрионов формируется еще до оплодотворения, в соответствующем ооците, и во многом зависит от внутриклеточных механизмов регуляции раннего фолликулогенеза.

Примером предопределяющей роли ооцита в раннем развитии эмбриона является исследование Wu X. et al. (2003) [3], в котором были идентифицированы гены, названные zygote arrest 1 (*Zar1* и *ZAR1* у мыши и человека соответственно), специфичные для ооцитов. Они кодируют белки из 361 аминокислоты и 424 аминокислот соответственно, которые имеют 59% аминокислотную идентичность. В исследовании было показано, что, несмотря на то что Zar1-0 (Zar1(-/-)) мыши жизнеспособны и внешне нормальны, самки Zar1(-/-) бесплодны. Развитие яичников и оогенез на ранних стадиях оплодотворения, очевидно, не нарушены, но большинство эмбрионов от самок Zar1(-/-) не начинают дробиться после формирования зиготы. Сразу после оплодотворения формируются отдельные пронуклеусы, и начинается репликация ДНК; но материнский и отцовский геномы остаются раздельными в полученных зиго-

тах. Менее 20% эмбрионов, полученных от самок Zar1(-/-), развиваются до двухклеточной стадии, и ни один эмбрион не развивается до стадии 4 клеток. Таким образом, *Zar1* является первым идентифицированным геном, специфичным для ооцитов, который функционирует на стадии перехода от ооцитарного генома к эмбриональному и подтверждает значимость генетических и эпигенетических факторов в самом ооците. В работе Feng R. et al. (2016) [4] изучалась роль гена *TUBB8*, который может быть ответственен за остановку мейоза I в человеческих ооцитах. Экспрессия гена *TUBB8* уникальна для ооцитов и раннего эмбриона тем, что на этот ген приходится большая часть экспрессируемого β-тубулина. Мутации в гене влияют на шаперон-зависимую модификацию и сборку гетеродимера α/β-тубулина, вызывают нарушения в структуре и работе микротрубочек при экспрессии в культивируемых клетках, изменяют работу микротрубочек *in vivo*, вызывают грубые дефекты сборки веретена деления и остановку созревания при экспрессии в ооцитах. Для идентификации механизмов формирования «поломок» в ооцитах и эмбрионах и для дальнейшего поиска методов их преодоления принципиально важным становится изучение влияния различных эпигенетических модификаций на развитие эмбриона. В работе Christou-Kent M. (2018) [5] с помощью полноэкзомного секвенирования была выявлена генетическая мутация в гене *PATL2* у 26% пациенток с нарушениями созревания ооцитов. Patl2 имеет уникальный профиль экспрессии по сравнению с другими известными РНК-связывающими белками ооцитов, что указывает на специфическую функцию Patl2 в регуляции мРНК во время созревания яйцеклеток у млекопитающих. *PANX1*, который кодирует высокогликозилированный канальный белок, широко экспрессируется во многих тканях и органах человека, особенно в головном мозге и ооцитах [6, 7]. В 2019 г. был идентифицирован ранее не зарегистрированный фенотип под названием «гибель ооцитов» [8]. Во всех извлеченных ооцитах произошли сморщивание и потемнение цитоплазмы до или после оплодотворения, в результате чего было определено, что гетерозиготные мутации в *PANX1* ответственны за данный фенотип. В случае наличия гетерозиготной мутации в гене *PANX1* формируются аномальное гликозилирование и каналопатия, приводящие к женскому бесплодию. Белок ZP секретируется растущими ооцитами и играет важную роль во время размножения млекопитающих в таких механизмах, как акросомная реакция, предотвращение полиспермии и защита эмбриона [9]. Во время созревания ооцита ZP необходим для связи между ооцитом и клетками кумулюса [10]. В работе Loeuillet C. et al. (2022) был выявлен патогенный гомозиготный вариант ZP1. Все ооциты от пациентов, ассоциированных с ZP1, выглядели сморщенными и темными, что указывало на то, что аномальный белок ZP1 индуцировал гибель и дегенерацию ооцитов [11]. Информация о возможных генах-кандидатах, ответственных за нарушения оогенеза, суммирована в таблице.

Эффективные методы выявления качественных ооцитов необходимы для создания и/или отбора эмбрионов с высоким потенциалом развития, чтобы ограничить получение «избыточных» эмбрионов, внедрить процедуры контроля качества и, в конечном итоге, повысить клиническую эффективность, выраженную в повышении частоты имплантации, наступления беременности и сокращении числа многоплодных беременностей [12]. Однако критерии для отбора качественных ооцитов остаются теми же и основаны лишь на визуальной оценке зрелости ооцита, хотя с момента внедрения ЭКО для лечения бесплодия прошло уже более 20 лет. Исходя из этих данных, становится очевидна необходимость создания методов, позволяющих определить наиболее качественные и «перспективные» ооциты. На сегодняшний день принято отображать качество ооцита на основании морфологической оценки, базирующейся на определении степени их зрелости, соответствующей стадии профазы второго мейотического деления, степени зрелости кумулюсного комплекса, наличия полярного тела, отсутствия аномалий цитоплазмы и *zona pellucida*. Однако этих признаков недостаточно для того, чтобы наделить ооцит способностью дать полноценную беременность, что, по-видимому, делает их непригодными для установления надежных критериев отбора. Сегодня очевидно, что используемая в клинической практике морфологическая оценка качества эмбриона не может точно предсказать потенциал его развития, поскольку у большого числа эмбрионов с нормальной морфологией впоследствии либо выявляются хромосомные аномалии, и беременность прерывается, либо происходит «арест» раннего эмбриогенеза.

Таблица. Гены-кандидаты, ответственные за нарушения оогенеза

Фенотип	Ген	Тип наследования	Ссылка
Нарушение созревания ооцита	*PATL2*	Аутосомно-рецессивный	Christou-Kent M. et al. (2018) [5]
Мейотический арест	*TUBB8*	Аутосомно-доминантный/ аутосомно-рецессивный	Feng R. et al. (2016) [4]
Гибель ооцита	*PANX1*	Аутосомно-доминантный	Sang Q. et al. (2019) [8]
Нарушение созревания ооцита	*ZP1*	Аутосомно-рецессивный	Loeuillet C. et al. (2022) [11]
	ZP2	Аутосомно-доминантный	
	ZP3	Аутосомно-доминантный	

Приобретение потенциала ооцита – это все еще плохо изученный процесс, который разворачивается на протяжении всего оогенеза [13]. В частности, непосредственно перед овуляцией как ядерный, так и цитоплазматический компартменты вовлекаются в серию скоординированных изменений. Разрушение зародышевого пузырька, означающее возобновление мейоза, и экструзия полярного тела являются показателями такого мейоза. Полярные тела как раз и являются индикаторами таких мейотических процессов. Однако разрушение зародышевого пузырька и выделение первого полярного тела (PBI) не гарантируют, что мейотический аппарат ооцита правильно перешел в метафазу II (MII) в процессе подготовки к оплодотворению. Различные факторы, такие как неподходящие условия созревания *in vitro*, могут нарушить веретено и цитоскелетную организацию ооцита [14], в результате чего мейоз II, сегрегация и, возможно, иные механизмы, опосредованные веретеном деления, могут быть скомпрометированы. В то же время во время окончательного созревания в цитоплазматической среде происходят различные события, которые могут позволить ооциту поддерживать дальнейшее развитие. Ответы на эти вопросы кроются в изучении механизмов внутренних сигнальных путей, тонкой эпигенетической регуляции раннего созревания ооцитов, преимущественно в гонадотропин-независимую фазу.

Альтернативные методы определения качества ооцита

Известно, что хромосомы полярного тельца имеют такой же генетический потенциал, как и их сестринские хромосомы, остающиеся в ооците, и это подтверждается данными о том, что полярные тельца могут генерировать функциональные человеческие ооциты. Таким образом, биопсия 1-го полярного тельца может быть использована для определения генетического статуса соответствующего ооцита. В исследованиях Rienzi L. et al. (2003) [15]; Verlinsky Y. et al. (2003) [16]; Zhou W. et al. (2016) [17] в качестве параметра оценки потенциала развития соответствующих ооцитов и эмбрионов была изучена морфология первого полярного тела; однако полученные выводы были противоречивыми, что говорит о том, что эта оценка не является надежным предиктором развития. В работе, проведенной Yuan P. et al. (2021) [18], исследователями был оценен метилом PBI и соответствующего ооцита (MII) с целью определения влияния потенциальных эпигенетических аберраций на возможности развития ооцитов и эмбрионов. Исследователи предполагают, что исследование основных паттернов эпигенетических модификаций посредством анализа метилома полярного тела и сиблингового ооцита имеет потенциал для определения возможного вектора имплантационного развития.

В работе Zhou W. et al. (2016) [17] было высказано предположение, что морфология PBI отражает компетентность ооцитов, а именно, ооциты с интактным нормальным размером PBI были описаны, как дающие эмбрионы высокого качества, более высокий «выход» бластоцист, но не увеличивающие частоту наступления беременности и имплантации. В других исследованиях было установлено, что морфология PBI не связана с частотой оплодотворения, качеством эмбрионов и формированием бластоцисты. В проспективном анализе прогностическая ценность оценки морфологического качества PBI была исследована путем сравнения компетенции ооцитов, оплодотворенных методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и демонстрирующих различную морфологию PBI, классифицированных в соответствии со следующими характеристиками: нормальный размер и гладкая поверхность (I), фрагментированные (II), с шероховатой поверхностью (III), или большой размер (IV). Не было обнаружено существенных различий между различными группами. Доля эмбрионов высокого качества (класс A) также была сопоставима между группами I–III (14, 12 и 17% соответственно), в то время как низкое количество эмбрионов класса A в группе IV (два эмбриона) не позволило провести сравнение с другими группами. Таким образом, полученные данные не позволяют предположить, что оценка PBI может способствовать выявлению эмбрионов с высокой способностью к развитию. На основании того, что экструзия PBI знаменует собой важный переход в приобретении мейотической компетентности, различные авторы рассматривали возможность того, что морфология этой структуры может выражать, по крайней мере частично, компетентность ооцита. Eichenlaub-Ritter U. et al. (1995) [19] впервые предположили, что высокая фрагментация PBI может отражать постовуляторное старение ооцита. Возможная связь между морфологией PBI и качеством ооцита также подтверждается исследованиями, проведенными на мышах, в которых генетически модифицированные бесплодные самки производят ооциты с аномально большими PBI [20]. В серии исследований Ebner T. et al. (2000) расширили гипотезу о корреляции между морфологией PBI и качеством ооцитов, описав, что PBI без признаков фрагментации, с гладкой поверхностью и нормального размера, представляет собой прогностический фактор для успешного оплодотворения и высокого качества эмбрионов [21], способности развиваться до бластоцисты [22] и увеличения числа имплантаций [22, 23]. Другие авторы оспаривают эти исследования. В частности, Verlinsky Y. et al. (2003) [16] не обнаружили никакой корреляции между морфологией PBI и частотой оплодотворения, средним числом бластомеров, количеством бластомеров у эмбрионов второго дня жизни и частотой бластоцист. В последнее время Ciotti P.N. et al. (2004) [24] подвергли дальнейшему сомнению доказательства, полученные Ebner T., сообщив, что качество эмбрионов и клинический исход лечения не связаны с фрагментацией PBI.

Еще одним альтернативным методом оценки качества ооцита является анализ веретена деления метафазы II (MII).

В исследовании Yao J. et al. (2022) [25], основываясь на факте значимости апоптоза в кумулюсных

клетках, был проанализирован уровень экспрессии гена *PTEN* в клетках кумулюса для изучения его связи с компетентностью развития эмбриона в циклах ЭКО. *PTEN* (гомолог фосфатазы и тензина) – хорошо известный ген-супрессор опухоли, который функционирует как медиатор апоптоза и имеет решающее значение в репродукции млекопитающих. Данные показали, что уровень мРНК PTEN был значительно снижен в кумулюсных клетках, окружающих зрелые ооциты, по сравнению с незрелыми. Аналогичные изменения были обнаружены при анализе оплодотворения и формирования бластоцисты. Предположение о том, что измерение уровня мРНК PTEN в кумулюсных клетках человека может стать полезным инструментом для отбора ооцитов с большими шансами на имплантацию, как и проапоптотический механизм PTEN в репродукции человека, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении.

Из вышеприведенных фактов следует, что основные существующие в настоящее время методы оценки качества ооцита и диагностики генетических аномалий не способны в полной мере определить качество и компетентность ооцита и описать дальнейшую траекторию развития эмбриона, из чего следует предполагать, что существует множество иных факторов, в первую очередь таких, как эпигенетические модификации, которые, несомненно, необходимо изучать и принимать во внимание при оценке возможностей развития эмбриона.

«Арест» раннего эмбриогенеза

Все большее внимание привлекает так называемый феномен «ареста раннего эмбриогенеза», при котором эмбрионы останавливаются в своем развитии на ранних стадиях. Ряд авторов считают, что это явление наиболее часто наблюдается при бесплодии неясного генеза [26]. В зависимости от стадии, на которой отмечается остановка эмбриона, можно наблюдать неспособность зиготы начать процесс дробления, остановку самого дробления на 2-й или 3-й день, т.е. на стадии от двух- до восьмиклеточного эмбриона, неспособность сформировать морулу и, впоследствии, бластоцисту. Было предложено несколько клеточных механизмов для объяснения этой остановки, в частности: неудачная активация зиготического генома (ZGA), задержка торможения экспрессии материнской РНК, оксидативный стресс, анеуплоидия [27]. Представленные публикации в основном анализируют возможные причины остановки развития эмбриона на разных стадиях дробления.

Так, в метаанализе 2021 г. Sfakianoudis K. et al. (2021) [28] было проанализировано 76 исследований, связанных с изучением генеза этого явления, а также обобщены данные о молекулярных факторах остановки развития эмбрионов на различных стадиях. Было показано, что остановка развития эмбриона – это многофакторное явление, зависящее от внутренних и внешних параметров. При исследовании причинно-следственных связей, определяющих остановку развития, оказалось, что ее причинами являются материнские и/или отцовские факторы, активность эмбрионального метаболизма, нарушение важнейших молекулярных путей, останавливающих процесс развития, генетические аномалии или лабораторные условия. Выявленные эмбриональные факторы, связанные с арестом, включали вариации генов, число копий митохондриальной ДНК, характер метилирования, хромосомные аномалии, метаболический профиль и морфологические особенности, а родительские факторы включали вариации генов, уровни экспрессии белков и этиологию бесплодия. Несмотря на обширный анализ данных литературы, проведенный авторами, не удалось установить какие-либо конкретные причины остановки развития эмбриона. Все перечисленные факторы потенциально могут участвовать в этом процессе, но каким образом и как, пока не ясно, учитывая разнообразие и гетерогенность причин остановки раннего эмбриогенеза, а также их неизбежные взаимосвязи.

Наиболее очевидный механизм формирования неоднократных остановок эмбрионов в дроблении ассоциирован с отрицательной естественной селекцией бластоцист с анеуплоидиями [29]. Анеуплоидии в первые сутки дробления имеют отчетливую связь с арестом эмбриогенеза в периоде активации эмбрионального генома (EGA) [29]. Сам процесс активации собственного генома эмбриона находится под контролем 2 основных генов, а именно *DUX* и *LEUTX* [30, 31]. Генетический анализ биоптатов эмбрионов методом FISH, остановившихся в развитии на 2–3-и сутки дробления, выявил аномальный кариотип у 2/3 из них. Хромосомные аномалии включали в себя анеуплоидии, полиплоидии, гаплоидии, мозаицизм и хаотичный хромосомный набор. Таким образом, исследователи считают наличие хромосомных аномалий ведущей причиной формирования нарушений ранних этапов эмбриогенеза [29]. Хромосомные аномалии эмбриона не всегда наследуются из ооцита или сперматозоида, но могут возникать и вследствие митотических ошибок при дроблении самого эмбриона, в том числе из-за негативного воздействия внешних факторов. [32]. Необходимо отметить, что частота формирования митотических ошибок не ассоциирована с материнским и отцовским возрастом [33]. Исследование, проводимое методом single cell анализа, показало наличие хромосомной нестабильности примерно у 70–80% человеческих эмбрионов, полученных в программах ЭКО на стадии дробления [34, 35]. Слияние бластомеров или дефекты цитокинеза являются возможным механизмом геномной нестабильности у значительного числа эмбрионов [34]. Более того, сохранение ДНК второго полярного тела до бластоцисты [36] – еще одна неоцененная причина геномной нестабильности. В целом анеуплоидия у преимплантационных эмбрионов может быть обусловлена как мейотическими, так и митотическими ошибками.

Оценка качества эмбрионов

На современном этапе методы оценки качества получаемых эмбрионов основываются на морфологических критериях и классифицируются в соот-

ветствии с общепринятыми критериями Гарднера. Однако морфологическая оценка, базирующаяся в основном на визуальном определении степени их компетентности, не всегда коррелирует с их способностью к имплантации и развитию полноценной беременности, поскольку у большого числа эмбрионов с нормальной морфологией впоследствии либо выявляются хромосомные аномалии и беременность прерывается, либо происходит остановка дробления эмбриона.

Метод преимплантационного генетического тестирования, широко используемый для определения качества эмбриона, основан на том, что наиболее распространенными причинами остановки эмбрионов в развитии и, как следствие, прерывания беременности являются анеуплоидии. В большинстве случаев они возникают в результате ошибок, происходящих в процессе мейоза I в материнской клетке. Несомненным плюсом выполнения преимплантационного генетического тестирования является возможность предотвращения рождения детей с генетическими заболеваниями, в том числе моногенными. Но единичная биопсия трофэктодермы на стадии бластоцисты по естественным биологическим причинам никогда не может определить окончательный хромосомный статус и судьбу эмбриона с достаточной клинической точностью. Также генетический скрининг только на наличие анеуплоидий не может полностью гарантировать хорошее качество развития эмбриона. Признавая несомненную значимость преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии для клинической практики, некоторые специалисты призывают применять его с осторожностью в случаях отсутствия весомых показаний. Инвазивность метода, а также способность эмбриона корректировать имеющиеся и приобретать новые ошибки в течение первых суток преимплантационного развития могут приводить к недостоверности полученных результатов, что, в свою очередь, создает проблему для клиницистов, вынужденных определять судьбу мозаичных эмбрионов.

Молекулярные пути, вовлеченные в формирование анеуплоидных эмбрионов

В поддержании целостности генома участвуют несколько молекулярных путей, среди которых путь ответа на повреждение ДНК и пути, контролирующие эмбриональное развитие, такие как Wnt MAPK и Hippo [37]. Дизрегуляция этих путей может быть причастна к формированию анеуплоидии и, следовательно, к остановкам эмбрионального развития. Среди дифференциально экспрессируемых генов у анеуплоидных эмбрионов отмечают гены, контролирующие процесс митоза, такие как *BUB1*, *BUB3*, *PTTG1* и *TP53* [38]. Эти данные указывают на наличие сходных путей индукции анеуплоидии в эмбрионе и в раковых клетках. Тем не менее наличие у эмбриона отличного от соматических клеток механизма обработки повреждений ДНК требует проведения исследований для раскрытия эффектов индукции ответа на повреждения ДНК в раннем эмбриогенезе [37]. Также существует ряд работ, подтверждающих ключевую роль генов пути Wnt в регуляции раннего оо- и эмбриогенеза. Так, подавление активности гена *GSK-3* приводит к аномальной сегрегации хроматина [39].

Axin-1, негативный регулятор пути Wnt, играет решающую роль в организации веретена деления и регуляции клеточного цикла во время мейотического созревания ооцитов, что доказано на животных моделях. ERK-MAPK играет важную роль в раннем дроблении эмбриональных клеток до стадии компактизации [40].

Пластичность эмбрионов на ранних этапах преимплантационного развития

Известно, что эмбрионы на ранних стадиях своего преимплантационного развития проявляют удивительную пластичность и способность адаптироваться к факторам окружающей среды. Однако, как отмечают некоторые исследователи, именно эти приспособительные механизмы могут привести к остановке развития или к значительному снижению качества эмбрионов. На стадиях постимплантационного развития также происходит ряд эпигенетических изменений, которые впоследствии могут иметь отголоски уже в зрелом возрасте потомства. Именно на данном факте основана теория происхождения здоровья и болезней (DOHaD) [41].

Согласно данной теории, негативные факторы окружающей среды при воздействии на ранних эмбриональных этапах способствуют формированию предрасположенности организма к развитию множества заболеваний, манифестирующих в зрелом возрасте [42].

Greco E. et al. показали возможность достижения нормальной прогрессирующей беременности после переноса мозаичных эмбрионов [43]. Исследователи в дальнейших работах пришли к выводу, что ключевым моментом является наличие минимального достаточного количества эуплоидных клеток в эпибласте [44]. Перечисленные сведения подчеркивают необходимость исследования более тонких механизмов эмбрионального развития, которые остаются вне компетенции широко используемой преимплантационной генетической диагностики.

Активация генома эмбрионов

В работе Eckersley-Maslin M.A. et al. (2018) [45] приведены данные о том, что вскоре после оплодотворения происходит процесс эпигенетического ремоделирования, восстанавливающий тотипотентность зиготы и включающий в себя вышеописанные изменения. Ключевым моментом этих изменений является переход от материнской программы ооцита к управляемой эмбрионом программе развития – процесс, называемый переходом от матери к зиготе (MZT). Активация генома зиготы происходит преимущественно на двухклеточной стадии у мышей и на восьмиклеточной стадии у человека, однако

динамика ее контроля до сих пор остается неясной. Экспрессия генов зиготы во время MZT обеспечивает эмбрион теми факторами, которых ему недостает от материнского генома. В определенной степени эти гены кодируют транскрипционные факторы и компоненты сигнальных путей, которые готовят эмбрион к гаструляции, спецификации и дифференцировке. В ходе MZT развивающийся эмбрион получает часть эпигенома от материнской гаметы, а следовательно, получает и часть его поломок в ходе дальнейшего развития, количество которых определяется качеством ооцита. Предположительно, по причине минимальных накоплений эпигенетических поломок в процессе MZT, а также более высокой пластичности эмбриона частота наступления беременности в группе пар с так называемым бесплодием «неясного генеза» выше при осуществлении переноса эмбриона на стадии зиготы. Из этого следует вывод о том, что именно качество генома и эпигенома ооцита определяет возможность развития эмбриона и наступление беременности, а это означает, что необходимо изучать и отыскивать новые методики определения характеристик ооцита опосредованно через его эпигенетические паттерны. Не вполне ясными являются процессы, обеспечивающие развитие зиготы после оплодотворения, определение внутренних факторов, а именно способности самого эмбриона развиваться и возможного влияния внешних факторов, когда его развитие происходит вне организма.

После этапа оплодотворения следует сложный этап перепрограммирования, обеспечивающего переход дифференцированной половой клетки в тотипотентное состояние. Теоретически, любое критическое воздействие на этапах от оплодотворения до имплантации может привести к остановке эмбриогенеза. В течение этого периода ооцит проходит несколько этапов митотического деления. Данный процесс сопровождается 3 ключевыми транскрипционными и морфогенетическими изменениями, которые являются основополагающими для обеспечения дальнейшего развития эмбриона и имплантации. Этими процессами являются активация зиготического генома, компактизация эмбриона и формирование бластомеров.

Транскриптомный анализ преимплантационного эмбриона показал снижение уровня транскрипционной активности при остановке дробления эмбрионов. В дальнейшем была сформирована математическая модель на основании оценки трех неинвазивных методов визуализации, показавшая, что судьба эмбриона предрешается до активации его собственного генома [46]. Успешность дробления эмбриона на данном этапе зависит от многочисленных факторов соответствующего ооцита, таких как микро-РНК, белки, участвующие в регуляции апоптоза, и факторы транскрипции белков теплового шока. Для идентификации этих механизмов формирования «поломок» в ооцитах и эмбрионах и для дальнейшего поиска их преодоления принципиально важным становится изучение влияния различных эпигенетических модификаций на развитие эмбриона.

Заключение

Наше понимание различных уровней регуляции раннего гаметогенеза и эмбриогенеза крайне недостаточно. Распространенное в жизни, в практической медицине, понятие причины как чего-то отдельного является абсолютно неприменимым к таким сложным комплексным процессам, как преимплантационное развитие эмбриона. При этом поиск возможных механизмов развития такого явления, как остановка раннего эмбриогенеза, представляет собой одну из самых интересных задач репродуктивной медицины.

Литература/References

1. *Shenfield F., de Mouzon J., Scaravelli G., Kupka M., Ferraretti A.P., Prados F.J., Goossens V.*; ESHRE Working Group on Oocyte Cryopreservation in Europe. Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. Hum. Reprod. Open. 2017; 2017(1): hox003. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hox003.
2. *Lemmen J.G., Rodriguez N.M., Andreasen L.D., Loft A., Zuebe S.* The total pregnancy potential per oocyte aspiration after reproduction-in how many cycles are biologically competent oocytes available? J. Assist. Reprod. Genet. 2016; 33(7): 849-54. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0707-3.
3. *Wu X., Wang, P., Brown C., Zilinski C., Matzuk M.* Zygote arrest 1 (Zar1) is an evolutionarily conserved gene expressed in vertebrate ovaries. Biol. Reprod. 2003; 69(3): 861-7. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.103.016022.
4. *Feng R., Sang Q., Kuang Y., Sun X., Yan Z., Zhang S.* et al. Mutations in TUBB8 and human oocyte meiotic arrest. N. Engl. J. Med. 2016; 374(3): 223-32. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510791.
5. *Christou-Kent M.* PATL2 is a key actor of oocyte maturation whose invalidation causes infertility in women and mice. EMBO Mol. Med. 2018; 10(5): e8515. https://dx.doi.org/10.15252/emmm.201708515.
6. *Niakan K.K., Han J., Pedersen R.A., Simon C., Pera R.A.* Human preimplantation embryo development. Development. 2012; 139(5): 829-41. https://dx.doi.org/10.1242/dev.060426.
7. *Jiao S.Y., Yang Y.H., Chen S.R.* Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(1): 154-89. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa034.
8. *Sang Q., Zhang Z., Shi J., Sun X., Li B., Yan Z.* et al. A pannexin 1 channelopathy causes human oocyte death. Sci. Transl. Med. 2019; 11(485): eaav8731. https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aav8731.
9. *Wassarman P.M., Litscher E.S.* Influence of the zona pellucida of the mouse egg on folliculogenesis and fertility. Int. J. Dev. Biol. 2012; 56(10-12): 833-9. https://dx.doi.org/10.1387/ijdb.120136pw.
10. *Rankin T., Dean J.* The molecular genetics of the zona pellucida: mouse mutations and infertility. Mol. Hum. Reprod. 1996; 2(11): 889-94. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/2.11.889.
11. *Loeuillet C., Dhellemmes M., Cazin C., Kherraf Z.-E., Ben Mustapha S.F., Zouari R.* et al. A recurrent ZP1 variant is responsible for oocyte maturation defect with degenerated oocytes in infertile females. Clin. Genet. 2022; 102(1): 22-9. https://dx.doi.org/10.1111/cge.14144.
12. *Gerris J., Royen Van E.* Avoiding multiple pregnancies in ART: a plea for single embryo transfer. Hum. Reprod. 2000; 15(9): 184-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.9.1884.
13. *Albertini D., Sanfins A., Combelles C.* Origins and manifestations of oocyte maturation. Reprod. Biomed. Online. 2003; 6(4): 410-5. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)62159-1.
14. *Eichenlaub-Ritter U., Peschke M.* Expression in in-vivo and in vitro growing and maturing oocytes: focus on regulation of expression at the translational level. Hum. Reprod. 2002; 8(1): 21-41. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/8.1.21.

15. *Rienzi L., Ubaldi F., Martinez F., Lacobelli M., Minasi M.G., Ferrero S.J.* et al. Relarionship between meiotic spindle location with regard to the polar body position and oocyte developmental potential after ICSI. Hum. Reprod. 2003; 18(6): 1289-93. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg 274.
16. *Verlinsky Y., Lerner S., Illkevitch N., Kuznetsov V., Kuznetsova I., Cueslak J., Kuliev A.* Is there any predictive value of furst polar body morphology for embryo genotype or developmental potential? Reprod. Biomed. Online. 2003; 7(3): 336-41. https://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61874-3.
17. *Zhou W., Fu L., Sha W., Chu D., Li Y.* Relationship of polar bodies morphology to embryo quality and pregnancy outcome. Zygote. 2016. 24(3): 401-7. https://dx.doi.org/10.1017/S0967199415000325.
18. *Yuan P., Guo Q., Guo H., Lian Y., Zhai F., Yan Z.* et al. The methylome of a human polar body reflects that of its sibling oocyte and its aberrance may indicate poor embryo development. Hum. Reprod. 2021; 36(2): 318-30. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa292.
19. *Eichenlaub-Ritter U., Schmiady H., Kentenich H., Soewarto D.* Recurrent failure in polar body formation and premature chromosome condensation in oocytes from a human patient: indicators of asynchrony in nuclear and cytoplasmic maturation. Hum. Reprod. 1995; 10(9): 2343-9. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136297.
20. *Choi T., Fukasawa K., Zhou R., Tessarollo L., Borror K., Resau J., Vande Woude G.F.* The Mos/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway regulates the size and degradation of the first polar body in maturing mouse oocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93(14): 7032-5. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.14.7032.
21. *Ebner T., Yaman C., Moser M., Simmergruber M., Feichtinger O., Tews G.* Prognostic value of Jouhilahti the first polar body morphology on fertilization rate and embryo quality in intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reprod. 2000; 15(2): 427-30. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.2.427.
22. *Ebner T., Moser M., Yaman C., Feichtinger O., Hartl J., Tews G.* Elective transfer of embryos selected on the basis of first polar body morphology is associated woth increase rates of implantation and pregnancy. Ferlil. Steril. 1999; 72(4): 599-603. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00315-5.
23. *Ebner T., Moser M., Simmergruber M., Yaman C., Pfleger U., Tews G.* First polar body morphology and blastocyst formation rate in ICSI patients. Hum. Reprod. 2002; 17(9): 2415-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.9.2415.
24. *Ciotti P.N., Notarangelo L., Morselli-Labate A.M., Felletti V., Porcu E., Venturoli S.* First polar body morphology before ICSI is not related to embryo quality or pregnancy rate. Hum. Reprod. 2004; 19(10): 2334-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh433.
25. *Yao J., Li M., Lin L., Li Y., Zhuang J., Huang Y.* et al. PTEIN expression in human cumulus cells is associated with embryo development competence. Zygote. 2022; 30(5): 611-8. https://dx.doi.org/10.1017/S096719942200003X.
26. *Abdallah K., Hunt S., Abdullah S., Mol B.W.J., Youssef M.A.* How and why to define unexplained infertility? Semin. Reprod. Med. 2020; 38(1): 55-60. https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1718709.
27. *Yang Y., Shi L., Fu X., Ma G., Yang Z., Li Y.* at al. Metabolic and epigenetic dysfunctions underlie the arrest of in vitro fertilized human embryos in a senescent-like state. PLoS Biol. 2022; 20(6): e3001682. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3001682.
28. *Sfakianoudis K., Maziotis E., Karantzali E., Kokkini G., Grigoriadis S., Pantou A.* et al. Molecular drivers of developmental arrest in the human preimplantation embruo: a systematic review and critical analysis leading to mapping future research. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(15): 8353. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22158353.
29. *Maurer M., Ebner T., Puchner M., Mayer R.B., Shebl O., Oppelt P.* et al. Chromosomal aneuploidies and early embryonic developmental arrest. In.t J. Fertil. Steril. 2015; 9(3): 346-53. https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2015.4550.
30. *Jouhilahti E.-M., Madissoon E., Vesterlund L., Tõhönen V., Krjutškov K., Plaza Reyes A.* et al. The human PRD-like homeobox gene LEUTX has a central role in embryo genome activation. Development. 2016; 43(19): 3459-69. https://dx.doi.org/10.1242/dev.134510.
31. *De laco A., Planet E., Coluccio A., Verp S., Duc J., Trono D.* DUX-family transcription factors regulate zygotic genome activation in placental mammals. Nat. Genet. 2017; 49(6): 941-5. https://dx.doi.org/10.1038/ng.3858.
32. *Mantzouratou A., Delhanty J.D.A.* Aneuploidy in the human cleavage stage embryo. Cytogenet. Genome Res. 2011; 133(2-4): 141-8. https://dx.doi.org/10.1159/000323794.
33. *McCoy R.C., Demko Z.P., Ryan A., Banjevic M., Hill M., Sigurjonsson S.* et al. Evidence of selection against complex mitotic-origin aneuploidy during preimplantation development. PLoS Genet. 2015; 11(10): e1005601. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1005601.
34. *Chavez S.L., Loewke K.E., Han J., Moussavi F., Colls P., Munne S.* et al. Dynamic blastomere behaviour reflects human embryo ploidy by the four-cell stage. Nat. Commun. 2012; 3: 1251. https://dx.doi.org/10.1038/ncomms2249.
35. *Mertzanidou A., Spits C., Nguyen H.T., Van de Velde H., Sermon K.* Evolution of aneuploidy up to Say 4 of human preimplantation development Hum. Reprod. 2013; 8(6): 1716-24. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det079.
36. *Ottolini C.S., Rogers S., Sage K., Summers M.C., Capalbo A., Griffin D.K.* et al. Karyomapping identifies second polar body DNA persisting to the blastocyst stage: implications for embryo biopsy. Reprod. Biomed. Online. 2015; 31(6): 776-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.005.
37. *Tsuliko O., Jatsenko T., Grace P., Kurg A., Vermeesch J.* A speculative outlook on embryonic aneuploidy: Can molecular pathways ne involved? Dev. Biol. 2019; 447(1): 3-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.014.
38. *Vera-Rodriguez M., Chavez S., Ruvio C., Pera R., Simon C.* Prediction model for aneuploidy in early human embryo development revealed by single-cell analysis. Nat. Commun. 2015; 6: 7601. https://dx.doi.org/10.1038/ncomms8601.
39. *Acvedo N., Wang X., Dunn R., Smith G.* Glycogen synthase kinase-3 regulation of chromatin segregation and cytokinesis in mouse preimplantation embryos. Mol. Reprod. Dev. 2007; 4(2):178-88. https://dx.doi.org/10.1002/mrd.20495.
40. *Maekawa M., Yamamoto T., Kohno M., Takeichi M., Nishida E.* Requirment gor ERK MAP kinase in mouse preimplantation development. Development. 2007; 134(15): 2751-9. https://dx.doi.org/10.1242/dev.003756.
41. *Barker D.J.* The origins of the developmental origins theory. J. Intern. Med. 2007; 261(5): 412-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
42. *Feuer S., Rinaudo P.* Preimplantation stress and development. Birth Defects Res. C Embryo Today. 2012; 96(4): 299-314. https://dx.doi.org/10.1002/bdrc.21022.
43. *Greco E., Minasi M., Fiorentino F.* Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. N. Engl. J. Med. 2015; 373(21): 2089-90. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1500421.
44. *Bolton H., Graham S.J.L., Van der Aa N., Kumar P., Theunis K., Fernandez Gallardo E.* et al. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential. Nat. Commun. 2016; 7: 11165. https://dx.doi.org/10.1038/ncomms11165.
45. *Eckersley-Maslin M.A., Alda-Catalinas C., Reik W.* Dynamics of the epigenetic landscape during the maternal-to-zygotic transition. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018; 19(7): 436-50. https://dx.doi.org/10.1038/s41580-018-0008-z.
46. *Wong C.C., Loewke K.E., Bossert N.L., Behr B., De Jonge C.J., Baer T.M., Reijo Pera R.A.* Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. Nat. Biotechnol. 2010; 28(10): 1115-21. https://dx.doi.org/10.1038/nbt.1686.

Поступила 16.01.2023
Принята в печать 22.06.2023
Received 16.01.2023
Accepted 22.06.2023

Сведения об авторах:

Мартиросян Яна Ованнесовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(925)124-99-99, marti-yana@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Назаренко Татьяна Алексеевна, профессор, д.н.н., директор института репродуктивной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, t_nazarenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кадаева Альбина Ильдаровна, клинический ординатор по специальности «акушерство-гинекология», Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(917)762-82-11, albina.karimovai@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Краснова Валерия Георгиевна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, lkrasnova27@mail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бирюкова Альмина Михайловна, к.м.н., врач акушер-гинеколог НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, a_birukova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Погосян Мариам Тиграновна, аспирант НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, Mariam-pogosyan@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Yana O. Martirosyan, PhD, gynecologist at F. Paulsen Scientific and Clinical Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(925)124-99-99, marti-yana@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Tatiana A. Nazarenko, Professor, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Reproductive Medicine, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, t_nazarenko@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Albina I. Kadaeva, clinical resident specializing in obstetrics and gynecology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(917)762-82-11, albina.karimovai@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Valeria G. Krasnova, clinical resident at F. Paulsen Scientific and Clinical Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, lkrasnova27@mail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Almina M. Biryukova, PhD, gynecologist at F. Paulsen Scientific and Clinical Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, a_birukova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Mariam T. Pogosyan, Ph.D. student, F. Paulsen Scientific and Clinical Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, Mariam-pogosyan@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

А.А. ДОВГАНЬ, З.Ф. АХМЕДОВА, А.П. СЫСОЕВА, Б.В. ЗИНГЕРЕНКО,
Е.А. РОМАНОВ, Д.Н. СИЛАЧЕВ, Н.П. МАКАРОВА, Е.А. КАЛИНИНА

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

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

Сравнительно недавно в составе фолликулярной жидкости (ФЖ) человека были обнаружены внеклеточные везикулы (ВВ), представляющие собой мембранные пузырьки, секретируемые различными типами клеток репродуктивных тканей во внеклеточную среду. Изначально предполагали, что секреция ВВ может представлять собой механизм, используемый клетками для экскреции внутриклеточного «мусора», однако последующие исследования установили, что посредством ВВ происходит целенаправленная доставка специфической молекулярной информации, заключенной в двухслойную липидную мембрану, от клетки-донора к клетке-реципиенту. ВВ содержат биоактивные молекулы, такие как мРНК, микроРНК, белки и липиды, обеспечивающие коммуникацию и взаимодействие между различными клетками и тканями, в том числе между ооцитом и соматическими клетками растущего фолликула. ВВ ФЖ имеют важное значение, связанное с биологическими процессами фолликулогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза.

Заключение: *Представленные исследования позволяют расширить понимание сложных механизмов репродуктивной биологии, а также улучшить возможности использования ВВ для оптимизации эмбриологического этапа культивирования ооцитов и эмбрионов in vitro в программах вспомогательных репродуктивных технологий.*

Ключевые слова: *фолликулярная жидкость, внеклеточные везикулы, экзосомы, микровезикулы, микроРНК, межклеточная коммуникация, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).*

Вклад авторов: Довгань А.А., Ахмедова З.Ф., Сысоева А.П., Зингеренко Б.В., Романов Е.А., Силачев Д.Н., Макарова Н.П., Калинина Е.А. – разработка концепции статьи, поиск и обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МЗ РФ №121040600410-7 «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции».

Для цитирования: Довгань А.А., Ахмедова З.Ф., Сысоева А.П., Зингеренко Б.В., Романов Е.А., Силачев Д.Н., Макарова Н.П., Калинина Е.А. Внеклеточные везикулы фолликулярной жидкости: клинические аспекты и молекулярная биология. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 38-43
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.320

A.A. DOVGAN, Z.F. AKHMEDOVA, A.P. SYSOEVA, B.V. ZINGERENKO,
E.A. ROMANOV, D.N. SILACHEV, N.P. MAKAROVA, E.A. KALININA

EXTRACELLULAR VESICLES IN FOLLICULAR FLUID: CLINICAL ASPECTS AND MOLECULAR BIOLOGY

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

Recently, extracellular vesicles (EVs), membrane vesicles secreted into the extracellular medium by various cell types of reproductive tissues, have been discovered in human follicular fluid (FF). It was originally thought that EV secretion might be a mechanism used by cells to eliminate intracellular 'debris', but subsequent studies have shown that EVs are used to deliver specific molecular information encapsulated in a double-layered lipid membrane from the donor cell to the recipient cell. EVs contain bioactive molecules, such as mRNA, microRNA, proteins, and lipids, that enable communication and interaction between different cells and tissues, including between the oocyte and somatic cells of the growing follicle. EVs in follicular fluid play an important role in the biological processes of folliculogenesis, oogenesis, and early embryogenesis.

Conclusion: *The reviewed studies provide an opportunity to increase our understanding of the complex mechanisms of reproductive biology and improve the potential for the use of EVs to optimize the embryological stage of in vitro oocyte and embryo culture in assisted reproductive technology programs.*

Keywords: *follicular fluid, extracellular vesicles, exosomes, microvesicles, microRNA, intercellular communication, assisted reproductive technology (ART).*

Authors' contributions: Dovgan A.A., Akhmedova Z.F., Sysoeva A.P., Zingerenko B.V., Romanov E.A., Silachev D.N., Makarova N.P., Kalinina E.A. – concept of article, search and review of relevant literature, manuscript drafting, and editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: This study was funded by state task #12101040600410-7 of the Ministry of Health of the Russian Federation "Addressing infertility in modern conditions by developing a clinical and diagnostic model for infertile couples and using innovative technologies in assisted reproductive programs".

For citation: Dovgan A.A., Akhmedova Z.F., Sysoeva A.P., Zingerenko B.V., Romanov E.A., Silachev D.N., Makarova N.P., Kalinina E.A. Extracellular vesicles in follicular fluid: clinical aspects and molecular biology. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 38-43 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.320

Зрелый фолликул млекопитающего состоит из ооцита, окруженного клетками кумулюса, антральной полости, содержащей фолликулярную жидкость (ФЖ), гранулезных клеток, базальной мембраны и клеток теки. ФЖ продуцируется клетками гранулезы и кровеносными сосудами, окружающими клетки теки. Осмотический градиент, возникающий за счет гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, образованных гранулезными клетками, путем транссудации создает приток жидкости из сосудов теки, увеличивая объемы ФЖ в процессе роста фолликула [1, 2]. В состав ФЖ входят различные белки, липиды, полисахариды, факторы роста, нуклеиновые кислоты, стероидные гормоны, активные формы кислорода и антиоксидантные ферменты [3–5]. Учитывая широкий спектр активных молекул и веществ, содержащихся в ФЖ, можно заключить, что ФЖ играет важную роль в регуляции фолликулогенеза, обеспечивая защиту, питание и созревание ооцита [6–8]. Таким образом, изучение молекулярного и биохимического состава ФЖ необходимо для более точного понимания процессов оогенеза и эмбриогенеза.

Классификация внеклеточных везикул

Не так давно в составе ФЖ были обнаружены внеклеточные везикулы (ВВ), представляющие собой мембранные пузырьки, продуцируемые различными типами клеток во внеклеточную среду [9, 10]. ВВ содержат биоактивные молекулы, такие как мРНК, микроРНК, белки и липиды, обеспечивающие коммуникацию и взаимодействие между различными клетками и тканями, в том числе между ооцитом и соматическими клетками растущего фолликула [11, 12]. Механизм связи между клеткой, продуцирующей ВВ (клеткой-донором), и клеткой, получающей информацию из ВВ (клеткой-реципиентом), включает: 1) взаимодействие между мембранными белками, активирующими внутриклеточную передачу сигналов внутри клеток-реципиентов; 2) расщепление мембранных белков ВВ вблизи рецепторов клеток-реципиентов; 3) молекулярный перенос содержимого ВВ путем слияния с клеткой-реципиентом и 4) фагоцитоз ВВ клетками-реципиентами [13, 14]. Высвобождение ВВ во внеклеточную среду происходит в ответ на специфические стимулы, которые могут возникать как в физиологических условиях, отражая нормальную функциональную активность клеток, так и в ответ на патологические сигналы [13, 15, 16].

Классификация ВВ осуществляется в соответствии с различными биологическими и морфологическими критериями, такими как клеточное происхождение, физические параметры (размер, плотность), биохимические характеристики (биологические маркеры мембраны), биологическая функция и биогенетические пути образования. Наиболее часто используется классификация ВВ в зависимости от механизма биосинтеза и высвобождения, где выделяют три основных подтипа ВВ: 1) экзосомы, 2) микровезикулы и 3) апоптотические тельца [9].

Экзосомы являются наиболее изученными и представляют собой небольшие ВВ диаметром от 30 до 150 нм [9]. Биосинтез экзосом включает образование мультивезикулярных тел (МВТ) из ранних эндосом, после чего происходит слияние МВТ с плазматической мембраной клетки-донора и высвобождение экзосом во внеклеточную среду путем экзоцитоза [17, 18]. Экзосомы, как правило, характеризуются экспрессией поверхностных маркеров, таких как CD9, CD63, CD81, Alix, TSG101 и флотиллин [14]. Дальнейшая судьба экзосомы зависит от липидного состава мембраны эндосомы: при наличии в мембране лизобисфосфатидиловой кислоты (фосфатидилинозитол-3-фосфата) и убиквитинированных белков происходит слияние с лизосомами и утилизация ее содержимого. Присутствие в мембране эндосомы церамидов приводит к слиянию эндосомы с поверхностной мембраной клетки и экскреции во внеклеточную среду в виде множества экзосом [19].

Микровезикулы, или эктосомы, представляют собой большие ВВ диаметром от 100 до 1000 нм, образующиеся путем выпячивания плазматической мембраны и последующего отделения образовавшихся ВВ [15, 16]. К поверхностным маркерным белкам, характерным для микровезикул, относят TSG101, ARRDC1, желатиназу, фактор рибозилирования АДФ 6, главный комплекс гистосовместимости 1, β1-интегрин, ассоциированный с везикулами мембранный белок 3 и матриксную металлопротеиназу мембранного типа 1 [20].

Апоптотические тельца характеризуются гетерогенным содержимым в виде органелл и ядерных фрагментов, имеют наибольший из подтипов ВВ размер от 1 до 5 мкм и образуются в

результате апоптотических процессов, приводящих к запрограммированной гибели клеток [21]. Апоптотические антитела обычно характеризуются цитоскелетными и мембранными изменениями, включая транслокацию фосфатидилсерина из внутреннего слоя двухслойной липидной мембраны во внешний [22].

Учитывая существующие трудности в выделении и дифференцировке ВВ, в 2018 г. была предложена возможность классифицировать все ВВ в зависимости от 1) размера: маленькие ВВ от 100 до 200 нм; большие и/или средние ВВ >200 нм; 2) биохимического состава: экспрессия $CD63^+/CD81^+$ – окрашивание аннексином А5 и т.д.; 3) описания состояний или продуцирующих клеток: подоцитарные ВВ, гипоксические ВВ, большие онкосомы, апоптотические тельца [23].

Стандартными методами выделения ВВ являются: ультрацентрифугирование, фильтрация, полимерное осаждение, иммуноаффинные и микрофлюидные методы [24]. Анализ выделенных ВВ может быть количественным и качественным. С использованием электронной и атомно-силовой микроскопии, оптического отслеживания частиц, проточной цитометрии и вестерн-блоттинга представляется возможной оценка морфологии, размера, концентрации, чистоты и содержания белка в составе ВВ [24]. Криотрансмиссионная электронная микроскопия позволяет изучить точную морфологию субпопуляций ВВ различного размера. Данная методика позволила Neyroud A.S. et al. выделить множество морфологических подтипов ВВ в зависимости от их формы: одиночные, овальные, двойные, двойные специальные везикулы, маленькие и большие трубочки, плейоморфные мембраны и др. [25].

Источники внеклеточных везикул

Изначально предполагалось, что секреция ВВ может представлять собой механизм, используемый клетками для экскреции внутриклеточного «мусора» [26], однако последующие исследования установили, что посредством ВВ происходит целенаправленная доставка специфической молекулярной информации, заключенной в двухслойную липидную мембрану, от клетки-донора к клетке-реципиенту [27].

В настоящее время активно ведутся исследования по оценке ВВ в различных биологических средах организма, в том числе в органах и тканях репродуктивной системы; поскольку было установлено, что межклеточное взаимодействие, опосредованное ВВ, имеет важное значение в регуляции различных физиологических процессов, включая клеточную пролиферацию и дифференцировку, гаметогенез, оплодотворение, имплантацию и раннее эмбриональное развитие [28–31].

Секреция ВВ была описана в фолликулярных клетках [30], клетках яйцевода [29, 32], эмбрионах, полученных путем культивирования *in vitro* [33], клетках эндометрия [34], амниотической жидкости [35] и сперме [36].

Внеклеточные везикулы фолликулярной жидкости и их роль в репродуктивной медицине

Двусторонняя межклеточная коммуникация между ооцитом и соседними соматическими клетками фолликула может быть опосредована напрямую через щелевые контакты плазматической мембраны соседней клетки, а также путем секреции во внеклеточное пространство растворимых факторов (гормонов, цитокинов, факторов роста, ферментов и т.д.) [37]. Перечисленные биологически активные молекулы могут воздействовать на саму клетку путем аутокринной передачи сигналов, паракринной передачи сигналов на соседние клетки и эндокринной передачи сигналов на отдаленные клетки [13]. Однако с открытием транспорта, опосредованного ВВ, научный мир познакомился с новым механизмом межклеточной коммуникации и взаимодействия, который обеспечивает обмен крупными молекулами, такими как нуклеиновые кислоты, белки и липиды, и может играть ключевую роль во многих жизненно важных процессах.

Впервые микровезикулы и экзосомы, в составе которых идентифицировалась микроРНК, были обнаружены в ФЖ лошади. Было установлено, что кумулюсные и гранулезные клетки способны связывать и захватывать ВВ, предполагая новый межклеточный механизм коммуникации между ооцитом и соматическими клетками фолликулов. Особый интерес представляет тот факт, что состав микроРНК может варьировать в зависимости от возраста изучаемой особи, что позволяет предположить, роль микроРНК экзосом ФЖ в качестве возможного предиктора возрастного снижения качества ооцитов [30]. Аналогичные данные изменения состава микроРНК ВВ в зависимости от возраста были получены при исследовании ФЖ женщин [38]. Наличие ВВ и микроРНК в ФЖ человека впервые было идентифицировано в 2013 г. методом электронной микроскопии [39]; позже экзосомы из ФЖ человека были выделены с помощью ультрацентрифугирования, анализа слежения за наночастицами и проточной цитометрии. В 2014 г. в составе экзосом ФЖ женщин были обнаружены экзосомальные микроРНК, и с помощью биоинформатического анализа обнаружена их способность регуляции развития фолликулов, возобновления в ооцитах мейоза и последующей овуляции [40]. По результатам исследования Sohel M.M.H. et al., поглощение экзосом фолликулярными клетками инициирует повышение уровней микроРНК в этих клетках; при этом большинство микроРНК ФЖ приходится именно на экзосомальную фракцию, когда свободные микроРНК находятся в меньшинстве. Более того, некоторые микроРНК в составе экзосом могут способствовать росту ооцитов, поскольку они по-разному экспрессировались в фолликулах, содержащих ооциты на разных стадиях созревания [41, 42]. При исследовании различий в профилях микроРНК ФЖ женщин фертильного возраста и пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) было показано, что концентрация ВВ была выше в ФЖ пациенток с СПКЯ, что может предполагать возможные нарушения в

межклеточной коммуникации у пациенток данной группы [43]. Концентрация внеклеточных везикул ФЖ и содержание в них микроРНК может изменяться в зависимости от размера фолликула [44]. Оценка ФЖ крупного рогатого скота позволила установить, что ВВ мелких (3–5 мм в диаметре) и крупных фолликулов (>9 мм в диаметре) вызывают расширение кумулюса во время созревания ооцита *in vitro* [45], а также стимулируют пролиферацию клеток гранулезы [46]. При этом больший эффект наблюдается в отношении ВВ, выделенных из небольших фолликулов. Описанные изменения могут быть связаны с участием ВВ ФЖ в регуляции сигнального пути трансформирующего фактора роста бета, играющего важную роль в фолликуло- и оогенезе [47]. Добавление ВВ из ФЖ небольших фолликулов в среду культивирования приводило к увеличению количества бластоцист, изменениям в транскрипции генов эмбрионов, а также изменениям уровней метилирования ДНК [48]. В исследовании Sysoeva A.P. et al. было продемонстрировано, что при инкубации сперматозоидов с экзосомами ФЖ улучшаются показатели подвижности и гиперактивация сперматозоидов, что может быть связано с переносом микроРНК, белков и других важных биологически активных молекул [49]. Также было установлено, что экзосомы ФЖ обладают цитопротекторным действием. Обработка ооцитов экзосомами, полученными из ФЖ, снижала апоптоз клеток кумулюса и повреждение ооцитов, вызванное тепловым шоком [50]. В исследовании Milyutina Yu.P. et al. описаны механизмы регуляции апоптотических процессов в клетках трофобласта посредством ВВ, продуцируемых натуральными киллерами [51]. Недавнее исследование, проведенное на ФЖ свиньи, показало, что экзосомы, выделенные из ФЖ, повышают жизнеспособность и изменяют профиль экспрессии генов клеток гранулезы, увеличивая экспрессию генов, ответственных за пролиферацию и секрецию прогестерона через сигнальный путь WNT/B-CATENIN [52].

Заключение

Таким образом, становится очевидно, что ВВ ФЖ имеют важное значение, связанное с биологическими процессами фолликулогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза. Представленные исследования позволяют расширить понимание сложных механизмов репродуктивной биологии, а также улучшить возможности использования ВВ для оптимизации эмбриологического этапа культивирования ооцитов и эмбрионов *in vitro* в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Литература/References

1. *Rodgers R.J., Irving-Rodgers H.F.* Formation of the ovarian follicular antrum and follicular fluid. Biol. Reprod. 2010; 82(6): 1021-9. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.109.082941.
2. *Hennet M.L., Combelles C.M.H.* The antral follicle: a microenvironment for oocyte differentiation. Int. J. Dev. Biol. 2012; 56(10-12): 819-31. https://dx.doi.org/10.1387/ijdb.120133cc.
3. *Фортыгина Ю.А., Макарова Н.П., Непша О.С., Лобанова Н.Н., Калинина Е.А.* Роль липидомных исследований в репродукции человека и исходах программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 14-20. [Fortygina Yu.A., Makarova N.P., Nepsha O.S., Lobanova N.N., Kalinina E.A. The role of lipidomic studies in human reproduction and in the outcomes of infertility treatment programs using assisted reproductive technologies. Obstetrics and Gynecology. 2022; (10): 14-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.14-20.
4. *Гапоненко А.А., Митюрина Е.В., Франкевич В.Е.* Метаболомный профиль фолликулярной жидкости как маркер качества ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 26-31. [Gaponenko A.A., Mityurina E.V., Frankevich V.E. The follicular fluid metabolomic profile as a marker for oocyte quality in assisted reproductive technology programs. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 26-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.26-31.
5. *Шамина М.А., Тимофеева А.В., Федоров И.С., Калинина Е.А.* Оценка уровня экспрессии пивиРНК hsa_piR_020497 в фолликулярной жидкости пациенток с различными исходами программ экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 143-53. [Shamina M.A., Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Kalinina E.A. Assessment of the expression level of hsa_pir_020497 piRNA in the follicular fluid of patients with different in vitro fertilization outcomes. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 143-53. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.143-153.
6. *Zamah A.M., Hassis M.E., Albertolle M.E., Williams K.E.* Proteomic analysis of human follicular fluid from fertile women. Clin. Proteomics. 2015; 12(1): 5. https://dx.doi.org/10.1186/s12014-015-9077-6.
7. *Andersen M.M., Kroll J., Byskov A.G., Faber M.* Protein composition in the fluid of individual bovine follicles. Reproduction. 1976; 48(1): 109-18. https://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0480109.
8. *Ambekar A.S., Nirujogi R.S., Srikanth S.M., Chavan S., Kelkar D.S., Hinduja I.* et al. Proteomic analysis of human follicular fluid: a new perspective towards understanding folliculogenesis. J. Proteomics. 2013; 87: 68-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2013.05.017.
9. *György B., Szabó T.G., Pásztói M., Pál Z., Misják P., Aradi B.* et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. Cell. Mol. Life Sci. 2011; 68(16): 2667-88. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-011-0689-3.
10. *Raposo G., Stoorvogel W.* Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. J. Cell Biol. 2013; 200(4): 373-83. https://dx.doi.org/10.1083/jcb.201211138.
11. *Simpson R.J., Jensen S.S., Lim J.W.E.* Proteomic profiling of exosomes: current perspectives. Proteomics. 2008; 8(19): 4083-99. https://dx.doi.org/10.1002/pmic.200800109.
12. *Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat. Cell Biol. 2007; 9(6): 654-9. https://dx.doi.org/10.1038/ncb1596.
13. *EL Andaloussi S., Mäger I., Breakefield X.O., Wood M.J.A.* Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. Nat. Rev. Drug Discov. 2013; 12(5): 347-57. https://dx.doi.org/10.1038/nrd3978.
14. *Mathivanan S., Ji H., Simpson R.J.* Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. J. Proteomics. 2010; 73(10): 1907-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006.
15. *Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J.* Shedding microvesicles: artefacts no more. Trends Cell Biol. 2009; 19(2): 43-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2008.11.003.
16. *Tannetta D., Dragovic R., Alyahyaei Z., Southcombe J.* Extracellular vesicles and reproduction–promotion of successful pregnancy. Cell Mol. Immunol. 2014; 11(6): 548-63. https://dx.doi.org/10.1038/cmi.2014.42.
17. *Théry C., Zitvogel L., Amigorena S.* Exosomes: composition, biogenesis and function. Nat. Rev. Immunol. 2002; 2(8): 569-79. https://dx.doi.org/10.1038/nri855.

18. *Théry C., Ostrowski M., Segura E.* Membrane vesicles as conveyors of immune responses. Nat. Rev. Immunol. 2009; 9(8): 581-93. https://dx.doi.org/10.1038/nri2567.

19. *Maas S.L.N., Breakefield X.O., Weaver A.M.* Extracellular vesicles: unique intercellular delivery vehicles. Trends Cell Biol. 2017; 27(3): 172-88. https://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2016.11.003.

20. *Tesfaye D., Hailay T., Salilew-Wondim D., Hoelker M., Bitseha S., Gebremedhn S.* Extracellular vesicle mediated molecular signaling in ovarian follicle: Implication for oocyte developmental competence. Theriogenology. 2020; 150: 70-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.075.

21. *Pavani K.C., Alminana C., Wydooghe E., Catteeuw M., Ramírez M.A., Mermillod P.* et al. Emerging role of extracellular vesicles in communication of preimplantation embryos in vitro. Reprod. Fertil. Dev. 2017; 29(1): 66. https://dx.doi.org/10.1071/RD16318.

22. *van Engeland M., Kuijpers H.J.H., Ramaekers F.C.S., Reutelingsperger C.P.M., Schutte B.* Plasma membrane alterations and cytoskeletal changes in apoptosis. Exp. Cell Res. 1997; 235(2): 421-30. https://dx.doi.org/10.1006/excr.1997.3738.

23. *Théry C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsitohaina R.* et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J. Extracell. Vesicles. 2018; 7(1): 1535750. https://dx.doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750.

24. *Witwer K.W., Buzás E.I., Bemis L.T., Bora A., Lässer C., Lötvall J.* et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. J. Extracell. Vesicles. 2013; 2(1): 20360. https://dx.doi.org/10.3402/jev.v2i0.20360.

25. *Neyroud A.S., Chiechio R.M., Moulin G., Ducarre S., Heichette C., Dupont A.* et al. Diversity of extracellular vesicles in human follicular fluid: morphological analysis and quantification. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(19): 11676. https://dx.doi.org/10.3390/ijms231911676.

26. *van der Pol E., Böing A.N., Harrison P., Sturk A., Nieuwland R.* Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. Pharmacol. Rev. 2012; 64(3): 676-705. https://dx.doi.org/10.1124/pr.112.005983.

27. *Liu Y.J., Wang C.* A review of the regulatory mechanisms of extra cellular vesicles-mediated intercellular communication. Cell Commun. Signal. 2023; 21(1): 77. https://dx.doi.org/10.1186/s12964-023-01103-6.

28. *Ruiz-González I., Xu J., Wang X., Burghardt R.C., Dunlap K.A., Bazer F.W.* Exosomes, endogenous retroviruses and toll-like receptors: pregnancy recognition in ewes. Reproduction. 2015; 149(3): 281-91. https://dx.doi.org/10.1530/REP-14-0538.

29. *Al-Dossary A.A., Strehler E.E., Martin-DeLeon P.A.* Expression and secretion of plasma membrane Ca2+-ATPase 4a (PMCA4a) during murine estrus: association with oviductal exosomes and uptake in sperm. PLoS One. 2013; 8(11): e80181. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080181.

30. *da Silveira J.C., Veeramachaneni D.N.R., Winger Q.A., Carnevale E.M., Bouma G.J.* Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain miRNAs and proteins: a possible new form of cell communication within the ovarian follicle. Biol. Reprod. 2012; 86(3): 71. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.111.093252.

31. *Machtinger R., Laurent L.C., Baccarelli A.A.* Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation. Hum. Reprod. Update. 2015; dmv055. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv055.

32. *Lopera-Vásquez R., Hamdi M., Fernandez-Fuertes B., Maillo V., Beltrán-Breña P., Calle A.* et al. Extracellular vesicles from BOEC in In Vitro embryo development and quality. PLoS One. 2016; 11(2): e0148083. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148083.

33. *Mellisho E.A., Velásquez A.E., Nuñez M.J., Cabezas J.G., Cueto J.A., Fader C.* et al. Identification and characteristics of extracellular vesicles from bovine blastocysts produced in vitro. PLoS One. 2017; 12(5): e0178306. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178306.

34. *Ng Y.H., Rome S., Jalabert A., Forterre A., Singh H., Hincks C.L., Salamonsen L.A.* Endometrial exosomes microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. PLoS One. 2013; 8(3): e58502. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058502.

35. *Asea A., Jean-Pierre C., Kaur P., Rao P., Linhares I.M., Skupski D., Witkin S.S.* Heat shock protein-containing exosomes in mid-trimester amniotic fluids. J. Reprod. Immunol. 2008; 79(1): 12-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2008.06.001.

36. *Aalberts M., van Dissel-Emiliani F.M., van Adrichem N.P., van Wijnen M., Wauben M.H., Stout T.A., Stoorvogel W.* Identification of distinct populations of prostasomes that differentially express prostate stem cell antigen, annexin A1, and GLIPR2 in humans. Biol. Reprod. 2012; 86(3): 82. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.111.095760.

37. *Andronico F., Battaglia R., Ragusa M., Barbagallo D., Purrello M., di Pietro C.* Extracellular vesicles in human oogenesis and implantation. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(9): 2162. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20092162.

38. *Diez-Fraile A., Lammens T., Tilleman K., Witkowski W., Verhasselt B., De Sutter P.* et al. Age-associated differential microRNA levels in human follicular fluid reveal pathways potentially determining fertility and success of in vitro fertilization. Hum. Fertil. 2014; 17(2): 90-8. https://dx.doi.org/10.3109/14647273.2014.897006.

39. *Sang Q., Yao Z., Wang H., Feng R., Wang H., Zhao X.* et al. Identification of MicroRNAs in human follicular fluid: characterization of MicroRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(7): 3068-79. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1715.

40. *Santonocito M., Vento M., Guglielmino M.R., Battaglia R., Wahlgren J., Ragusa M.* et al. Molecular characterization of exosomes and their microRNA cargo in human follicular fluid: bioinformatic analysis reveals that exosomal microRNAs control pathways involved in follicular maturation. Fertil. Steril. 2014; 102(6): 1751-61.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.005.

41. *Sohel M.M.H., Hoelker M., Noferesti S.S., Salilew-Wondim D., Tholen E., Looft C.* et al. Exosomal and non-exosomal transport of extra-C+cellular microRNAs in follicular fluid: implications for bovine oocyte developmental competence. PLoS One. 2013; 8(11): e78505. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078505.

42. *Sohel M.M.H., Hoelker M., Schellander K., Tesfaye D.* The extent of the abundance of exosomal and non-exosomal extracellular miRNAs in the bovine follicular fluid. Reprod. Domest. Anim. 2022; 57(10): 1208-17. https://dx.doi.org/10.1111/rda.14195.

43. *Rooda I., Hasan M.M., Roos K., Viil J., Andronowska A., Smolander O.P.* et al. Cellular, extracellular and extracellular vesicular miRNA profiles of Pre-ovulatory follicles indicate signaling disturbances in polycystic ovaries. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(24): 9550. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21249550.

44. *Navakanitworakul R., Hung W.-T., Gunewardena S., Davis J.S., Chotigeat W., Christenson L.K.* Characterization and small RNA content of extracellular vesicles in follicular fluid of developing bovine antral follicles. Sci. Rep. 2016; 6(1): 25486. https://dx.doi.org/10.1038/srep25486.

45. *Hung W.T., Hong X., Christenson L.K., McGinnis L.K.* Extracellular vesicles from bovine follicular fluid support cumulus expansion. Biol. Reprod. 2015; 93(5): 117. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.115.132977.

46. *Hung W.T., Navakanitworakul R., Khan T., Zhang P., Davis J.S., McGinnis L.K., Christenson L.K.* Stage-specific follicular extracellular vesicle uptake and regulation of bovine granulosa cell proliferation. Biol. Reprod. 2017; 97(4): 644-55. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/iox106.

47. *da Silveira J.C., Carnevale E.M., Winger Q.A., Bouma G.J.* Regulation of ACVR1 and ID2 by cell-secreted exosomes during follicle maturation in the mare. Reprod. Biol. Endocrinol. 2014; 12(1): 44. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-12-44.

48. *da Silveira J.C., Andrade G.M., Del Collado M., Sampaio R.V., Sangalli J.R., Silva L.A.* et al. Supplementation with small-extracellular vesicles from ovarian follicular fluid during in vitro production modulates bovine embryo development. PLoS One. 2017; 12(6): e0179451. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179451.

49. *Sysoeva A.P., Makarova N.P., Silachev D.N., Lobanova N.N., Shevtsova Y.A., Bragina E.E.* et al. Influence of extracellular vesicles of the follicular fluid on morphofunctional characteristics of human sperm. Bull. Exp. Biol. Med. 2021; 172(2): 254-62. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-021-05372-4.

50. *Rodrigues T.A., Tuna K.M., Alli A.A., Tribulo P., Hansen P.J., Koh J., Paula-Lopes F.F.* Follicular fluid exosomes act on the bovine oocyte to improve oocyte competence to support development and survival to heat shock. Reprod. Fertil. Dev. 2019; 31(5): 888. https://dx.doi.org/10.1071/RD18450.

51. *Milyutina Yu.P., Korenevskii A.V., Vasilyeva V.V., Bochkovskii S.K., Ishchenko A.M., Simbirtsev A.S.* et al. Caspase activation in trophoblast cells after interacting with microparticles produced by natural killer cells *in vitro*. J. Evol. Biochem. Physiol. 2022; 58(6): 1834-46. https://dx.doi.org/10.1134/S002209302206014X.

52. *Yuan C., Li Z., Zhao Y., Wang X., Chen L., Zhao Z.* et al. Follicular fluid exosomes: important modulator in proliferation and steroid synthesis of porcine granulosa cells. FASEB J. 2021; 35(5): e21610. https://dx.doi.org/10.1096/fj.202100030RR.

Поступила 30.12.2022
Принята в печать 27.03.2023
Received 30.12.2022
Accepted 27.03.2023

Сведения об авторах:

Довгань Алина Анатольевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(929)910-46-00, lina.dovgan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4927-3590, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ахмедова Зумриат Фахрудиновна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)626-22-24, zyuka-1997@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4483-8820, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сысоева Анастасия Павловна, клинический эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, sysoeva.a.p@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6502-4498, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Зингеренко Борис Владимирович, н.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, b_zingerenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8784-5502, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Романов Евгений Андреевич, клинический эмбриолог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, e_romanov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Силачев Денис Николаевич, д.б.н., руководитель лаборатории клеточных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, d_silachev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0581-9755, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, np_makarova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-8922-2878, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением
отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, e_kalinina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8922-2878, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Alina A. Dovgan, MD, PhD, Researcher, Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(929)910-46-00, lina.dovgan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4927-3590, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Zumriiat F. Akhmedova, Postgraduate Student, Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(926)626-22-24, zyuka-1997@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4483-8820, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Anastasia P. Sysoeva, Clinical Embryologist, Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, sysoeva.a.p@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6502-4498, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Boris V. Zingerenko, Junior Researcher, Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, b_zingerenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8784-5502, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Evgeniy A. Romanov, Clinical Embryologist, Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, e_romanov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Denis N. Silachev, PhD, Chief of the Laboratory of Cellular Technologies, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, d_silachev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0581-9755, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Natalya P. Makarova, PhD, Leading Researcher, Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, np_makarova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-8922-2878, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, e_kalinina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8922-2878, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Д.С. МАКОВСКАЯ, И.А. АПОЛИХИНА, Е.А. ГОРБУНОВА, С.В. ЮРЕНЕВА

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СИМПТОМЫ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

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

Недержание мочи (НМ) является одним из распространенных симптомов у женщин в постменопаузе. В основе развития данного нарушения, как и других признаков генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), лежит дефицит эстрогенов, что делает патогенетически обоснованным проведение менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

В обзор включены данные зарубежных и отечественных публикаций, найденных в PubMed по данной теме за период с 2016 по 2022 гг. Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии системной МГТ на симптомы НМ у женщин в постменопаузе для совершенствования подходов и оптимизации тактики ведения пациенток.

***Заключение:** Парадоксальным образом системная МГТ вызывает ухудшение или развитие НМ, что может быть связано с влиянием системных эстрогенов на метаболизм коллагена в периуретральных тканях. Дальнейшее изучение эффекта эстрадиол-содержащей терапии на мочеполовой тракт женщин в постменопаузе представляется актуальным для совершенствования подходов и оптимизации тактики ведения пациенток.*

***Ключевые слова:** генитоуринарный менопаузальный синдром, урогенитальные расстройства, вульвовагинальная атрофия, недержание мочи, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, эстрадиол-содержащая терапия, системная менопаузальная гормональная терапия, эстрадиол, эстрогены, менопауза.*

Вклад авторов: Маковская Д.С. – концепция и дизайн статьи, сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Юренева С.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Маковская Д.С., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Юренева С.В. Влияние системной менопаузальной гормональной терапии на симптомы недержания мочи у женщин в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 44-50
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.41

D.S. MAKOVSKAYA, I.A. APOLIKHINA, E.A. GORBUNOVA, S.V. YURENEVA

IMPACT OF SYSTEMIC MENOPAUSAL HORMONE THERAPY ON SYMPTOMS OF URINARY INCONTINENCE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

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

Urinary incontinence (UI) is one of the common symptoms in postmenopausal women. There is estrogen deficiency at the heart of the development of this disorder, as well as other signs of genitourinary syndrome of menopause (GSM), which makes menopausal hormone therapy (MHT) pathogenetically justified.

The review includes the data of foreign and foreign publications found in the PubMed on this topic for the period from 2016 to 2022. The data available in the modern literature on the impact of systemic MHT on the symptoms of UI in postmenopausal women were systematically analyzed to improve approaches and to optimize patient management tactics.

***Conclusion:** Parodoxically, systemic MHT causes deterioration or development of UI, which may be associated with the effects of systemic estrogens on collagen metabolism in the perurethral tissues. Further study of the effect of*

estradiol-containing therapy on the genitourinary tract of postmenopausal women is relevant for the improvement of approaches and for the optimization of patient management tactics.

Keywords: *genitourinary syndrome of menopause, menopausal syndrome, urogenital disorders, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence, postmenopause, menopausal hormone therapy, estradiol-containing therapy, systemic menopausal hormone therapy, estradiol, estrogens, menopause.*

Authors' contributions: Makovskaya D.S. – the concept and design of the article, collection of publications, processing and analysis of the material on the topic, writing the text of the manuscript; Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Yureneva S.V. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Makovskaya D.S., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Yureneva S.V. Impact of systemic menopausal hormone therapy on symptoms of urinary incontinence in postmenopausal women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 44-50 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.41

Урогенитальные расстройства у женщин в постменопаузе: определение, эпидемиология и медико-социальная значимость проблемы

Урогенитальные расстройства (УГР) являются одним из наиболее частых проявлений климактерического периода [1–3]. Для описания УГР в постменопаузе в 2014 г. был предложен термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС) [4, 5], который заменил ранее использовавшиеся термины (вульвовагинальная атрофия (ВВА), атрофический вагинит и др.). Согласно современным представлениям, ГУМС необходимо рассматривать как комплекс вульвовагинальных и мочевых симптомов, развитие которых обусловлено атрофическими процессами в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта вследствие снижения уровня эстрогенов после наступления менопаузы [6]. Несмотря на интенсивные исследования, до сих пор остаются спорными многие аспекты этиопатогенеза ГУМС, что существенно затрудняет разработку подходов к терапии данного состояния [7–10]. Учитывая широкое применение в настоящее время системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и высокую распространенность ГУМС у женщин в постменопаузе, крайне важной представляется всесторонняя оценка эффекта различных схем МГТ на выраженность симптомов УГР.

В проведенных исследованиях получены разнородные данные относительно распространенности ГУМС, что во многом обусловлено особенностями дизайна исследований и различиями подходов к диагностике данного состояния. Однако не вызывает сомнений факт высокой частоты встречаемости ГУМС. Например, по данным крупного исследования, проведенного в Испании, признаки ГУМС имеются у 70% женщин в постменопаузе [11]. В целом считается, что у женщин с продолжительностью постменопаузы более 5 лет симптомы ГУМС выявляются более чем в 60% случаев [6].

Клинически ГУМС проявляется тремя основными группами нарушений [10, 12]:

- мочевые (ноктурия, стрессовое и смешанное недержание мочи (НМ), признаки гиперактивного мочевого пузыря, цисталгия и рецидивирующие циститы и др.);
- генитальные (сухость, раздражение и жжение во влагалище и вульве, рецидивирующие выделения из влагалища и др.);
- сексуальные (диспареуния, снижение либидо и др.).

Расстройства мочеиспускания, прежде всего различные типы НМ, являются одним из наиболее частых признаков ГУМС. НМ – любое непроизвольное выделение мочи из наружного отверстия уретры. Согласно классификации Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS), выделяют следующие типы НМ: стрессовое (возникает при внезапном повышении внутрибрюшного давления и недостаточности сфинктерного аппарата уретры); ургентное (непроизвольное выделение мочи при внезапном позыве к мочеиспусканию вследствие непроизвольных сокращений детрузора); смешанное (сочетание признаков стрессового и ургентного вариантов); ночное; ситуационное НМ и парадоксальная ишурия [13].

Согласно данным эпидемиологических исследований, НМ у женщин старше 60 лет встречается с частотой 38–55%; при этом считается, что истинная частота НМ является недооцененной, так как далеко не все женщины обращаются с данным нарушением за медицинской помощью. По данным Moral E. et al., хотя частота встречаемости НМ в структуре ГУМС ниже, чем сексуальных нарушений, они также выявляются с достаточно высокой частотой (до трети женщин в постменопаузе). Возраст и наступление менопаузы являются важнейшими хорошо изученными факторами риска развития НМ у женщин, что подчеркивает патогенетическую значимость связанных с постменопаузой гормональных изменений с развитием нарушений мочеиспускания. Следует также отметить тесную связь НМ в рамках ГУМС с различными вариантами пролапса тазовых органов [11].

Патогенез недержания мочи у женщин в постменопаузе. Роль эстрогенов в развитии урогенитальных расстройств

В настоящее время развитие НМ в рамках ГУМС связывают прежде всего с дефицитом эстроге-

нов [4, 5, 8]. Нижние мочевыводящие пути у женщин имеют общее эмбриональное происхождение с репродуктивной системой из промежуточной мезодермы, что обусловливает высокую чувствительность мочевыводящих путей к действию половых стероидных гормонов. Известно, что влагалище, вульва, уретра, мочевой пузырь, структуры тазового дна развиваются из урогенитального синуса [14]. Это обусловливает сходные морфофункциональные особенности эпителия уретры и влагалища (в частности, чувствительность к эстрогенам и другим половым гормонам и способность синтезировать гликоген) [8]. Показано, что рецепторы эстрогенов (ERs), прогестерона и андрогенов экспрессируются у женщин в эпителии уретры, мочевого пузыря, влагалища, а также в крестцово-маточных связках и пубоцервикальной фасции [15, 16].

Ввиду общности эмбрионального происхождения и рецепторного профиля (наличие рецепторов стероидных гормонов) представляется закономерным совместное возникновение при ГУМС изменений со стороны наружных половых органов, промежности, влагалища, уретры и мочевого пузыря [7]. В то же время определенные особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в уротелии и эпителии генитального тракта могут определять различную чувствительность мочевых и генитальных проявлений ГУМС к системной МГТ, которая может назначаться как с целью коррекции собственно ГУМС, так и по другим показаниям.

Выделяют несколько механизмов эстроген-опосредованной регуляции функций нижних отделов мочевыводящей системы [12]: 1) участие эстрогенов в модуляции нейрогенной иннервации функции тазовых органов; 2) регуляция эстрогенами сократительной функции детрузора (амплитуды и частоты спонтанных сокращений детрузора), в том числе за счет модуляции активности мускариновых рецепторов; 3) влияние эстрогенов на функциональное состояние уретры (увеличение под действием эстрогенов уретрального давления) и кровоток в периуретральных сосудах, которые вносят значимый вклад в давление закрытия уретры; 4) влияние эстрогенов на метаболизм коллагена в периуретральных тканях. Большое многообразие механизмов эстроген-опосредованной регуляции мочеиспускания может обусловливать различия эффектов от локальной и системной МГТ.

Считается, что в основе патогенеза ГУМС лежат вызванные дефицитом эстрогенов атрофические и дистрофические изменения эпителия влагалища и мочевыводящих путей вследствие нарушения клеточной пролиферации. Данные изменения сопровождаются снижением синтеза коллагена, повышением уровня pH влагалища [3]. Другим важным фактором патогенеза ГУМС (прежде всего, мочевых симптомов) является нарушение синтеза коллагена в периуретральных тканях и связочном аппарате малого таза, следствием чего является опущение стенок влагалища, нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала. Данный фактор является значимым в развитии НМ при ГУМС [17]. Показано, что у женщин со стрессовым НМ наблюдается статистически значимое снижение экспрессии коллагена I и III типов [18].

Определенное значение в патогенезе ГУМС также имеет нарушение тонуса уретры и стенок влагалища, так как обеспечивающие его норадренергические нейроны экспрессируют ERs. Показано уменьшение количества α- и β-адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря. Кроме того, при ГУМС вторично развивается дисфункция холинергической иннервации, приводящая к развитию сократительной дисфункции сфинктера и детрузора мочевого пузыря [8].

По данным некоторых исследований, у женщин в постменопаузе наблюдается снижение экспрессии всех основных видов рецепторов эстрогенов – ERα, ERβ и ERγ [19]. По данным Alperin M. et al., у женщин в период постменопаузы наблюдается более выраженное снижение экспрессии ERβ, чем ERα, при этом на уровень экспрессии ERβ не оказывает заметного влияния проведение МГТ [20].

Менопаузальная гормональная терапия при недержании мочи в постменопаузе

До настоящего времени лечение НМ в рамках ГУМС у женщин в постменопаузе остается сложной задачей. С одной стороны, для лечения НМ предложено достаточно большое количество подходов (начиная от модификации образа жизни и заканчивая хирургическим лечением), для многих из которых получены доказательства эффективности в рамках проведенных рандомизированных исследований. С другой стороны, выбор терапевтических методов требует учета большого количества индивидуальных факторов (влияние симптомов на качество жизни, вероятность развития побочных эффектов и др.). Следует также отметить, что различные симптомы ГУМС (в частности, ВВА и НМ) могут быть выражены в разной степени и дифференцированно реагировать на различные варианты терапии, что может быть обусловлено особенностями экспрессии рецепторов к стероидным гормонам [3, 10, 21].

Еще одной проблемой при изучении терапевтических подходов к лечению ГУМС, включая НМ, является субъективность клинических проявлений, что делает актуальным использование стандартизированных объективных методов оценки (в частности, анализ уродинамических показателей, давления в уретре, экспрессии коллагена и др.) [22].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, «золотым стандартом» лечения ГУМС/ВВА является менопаузальная терапия эстрогенами (системная или локальная). Достаточно убедительно показана эффективность терапии эстрогенами в отношении коррекции ВВА, при этом более эффективной является локальная терапия эстрогенами в форме суппозиториев или крема [7]. В проведенных рандомизированных клинических исследованиях показана высокая эффективность локальных эстрогенов в отношении снижения выраженности таких проявлений ВВА, как зуд, жжение во влагалище, диспареуния, дизурия и кровянистые выделения, связан-

ные с половым актом. Кроме субъективных проявлений, отмечается положительный эффект локальной терапии эстрогенами в отношении нормализации pH влагалища и индекса созревания эпителия влагалища [23]. В крупных рандомизированных исследованиях сравнивали эффективность терапии локальными эстрогенами (вагинальное кольцо с эстрадиолом в дозе 50 или 100 мкг/сут) и плацебо. Для обеих дозировок было выявлено статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо в отношении уменьшения выраженности зуда и жжения во влагалище, диспареунии, а также индекса созревания эпителия влагалища [24]. Эффективность терапии локальными эстрогенами при ВВА была подтверждена в опубликованном в 2019 г. метаанализе 53 рандомизированных клинических исследований, в котором было показано, что все изученные формы локальных эстрогенов обладают статистически значимым эффектом в отношении как объективных, так и субъективных конечных точек [23]. До настоящего времени нет доказательств относительно различий клинической эффективности различных лекарственных форм препаратов эстрогенов для локального применения при ГУМС [6].

При наличии противопоказаний к гормональной терапии или ее недостаточной эффективности показано дополнительное применение влагалищных лубрикантов различного состава [7]. Однако следует отметить, что в ряде исследований было показано преимущество локальных эстрогенов над лубрикантами [23].

Более сложным представляется определение тактики лечения пациенток с НМ в рамках ГУМС. При легкой степени выраженности стрессового НМ эффективными могут быть тренировки мышц тазового дна (упражнения А. Кегеля), а также тренировки в режиме биологически обратной связи. В более тяжелых случаях необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении (парауретральное введение объемообразующих средств, слинговые уретропексии и др.). При признаках гиперактивного мочевого пузыря показаны проведение фармакотерапии с использованием антихолинергических препаратов и/или агонистов бета-3-адренорецепторов, рассмотрение вопроса о проведении нейромодуляции (поверхностная и трансректальная электростимуляция, сакральная нейромодуляция и др.), ботулинотерапии [7, 25].

Согласно рекомендациям Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), выделяют следующие основные направления лечения НМ у женщин в постменопаузе [3].

1. Консервативная терапия.

1.1. Модификация образа жизни и поведенческая терапия.

1.2. Тренировка мышц тазового дна (в частности, упражнения А. Кегеля).

1.3. Фармакотерапия: локальные эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, негормональные препараты (антихолинергические препараты, агонисты β-адренорецепторов), комбинированная терапия.

1.4. Лазерный фототермолиз.

2. Хирургическое лечение.

Локальные эстрогены в течение длительного времени используются для лечения НМ у женщин с ГУМС как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. В то же время необходимо отметить, что влияние локальных эстрогенов на мочевые симптомы ГУМС изучены в меньшей степени по сравнению с их эффектом в отношении ВВА. В некоторых работах показано, что применение локальных эстрогенов (эстриола (Е3)) уменьшает выраженность НМ, а также способствует коррекции симптомов гиперактивного мочевого пузыря [3, 15, 23]. По данным Lethaby A. et al., назначение локальных эстрогенов снижает выраженность НМ у женщин в постменопаузе в 68% случаев, а также приводит к статистически значимому улучшению ряда уродинамических показателей [26]. В исследовании, проведенном Capobianco G. et al., показана высокая эффективность комбинации локальной терапии Е3 с тренировкой мышц тазового дна в отношении как симптомов НМ, так и объективных показателей (максимальное давление закрытия уретры, максимальное уретральное давление и др.) [15]. Согласно опубликованному в 2012 г. кохрейновскому обзору, существуют доказательства эффективности терапии локальными эстрогенами в отношении НМ у женщин в постменопаузе, однако отсутствуют данные о долгосрочной эффективности такой терапии. В анализируемых исследованиях длительность лечения локальными эстрогенами варьировала от 6 недель до 6 месяцев. Кроме того, авторы отмечают гетерогенность исследований в данной области [27]. Согласно Nemirovsky A. et al., локальные эстрогены (Е3) эффективны в отношении стрессового и ургентного НМ, а также снижения риска инфекции мочевых путей [28]. Необходимо отметить, что в одном из недавно опубликованных крупных метаанализов не было выявлено положительного эффекта от терапии НМ эстрогенами у женщин в постменопаузе [29]; однако эти результаты могут быть обусловлены анализом сочетанного использования локальной и системной МГТ. В данном метаанализе использовались локальные (вагинально), системные эстрогены (пероральные, подкожные и трансдермальные формы), а также селективный модулятор эстрогеновых рецепторов ралоксифен. В настоящее время недостаточно высококачественных исследований для оценки эффективности локальных эстрогенов при стрессовом НМ у женщин в постменопаузе [3]. Обоснованием для применения локальных эстрогенов для лечения НМ у женщин в постменопаузе является наличие эстрогеновых рецепторов в мочевыводящей системе (уретре и мочевом пузыре), а также увеличение риска развития НМ в постменопаузе на фоне снижения уровня циркулирующих эстрогенов [27]. Считается, что локальные эстрогены могут снижать частоту и амплитуду сокращений детрузора и повышать порог чувствительности мочевого пузыря, в частности, посредством модуляции активности потенциал-зависимых калиевых каналов [15]. Локальные эстрогены влияют на вегетативную и сенсорную иннервацию влагалища, снижают инфильтрацию воспалительных клеток и предот-

вращают мышечную атрофию, тем самым уменьшая выраженность повреждения уротелия [3]. Тем не менее точные механизмы эффекта локальных эстрогенов при НМ остаются недостаточно изученными.

Одним из спорных и нерешенных вопросов терапии стрессового НМ при ГУМС является применение системной МГТ [3]. Данный вопрос представляется крайне актуальным, так как системное назначение эстрогенов при ГУМС рассматривается, в частности, при наличии вазомоторных симптомов и других системных проявлений [8, 16]. Кроме того, системная МГТ, рекомендуемая по другим показаниям, неизбежно оказывает влияние на органы мочеполовой системы. Учитывая крайне высокую частоту НМ в постменопаузе, вопрос влияния системной МГТ на различные УГР является важнейшим аспектом при выборе схемы лечения у данной группы пациенток.

В отличие от локальной терапии, системная МГТ сопровождается парадоксальным ухудшением или повышением риска развития НМ у женщин в постменопаузе [3]. Эти данные были получены в основном в крупных исследованиях, посвященных изучению эффективности системной МГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, в которых НМ анализировали в качестве одной из вторичных точек.

В крупном рандомизированном клиническом исследовании Women's Health Initiative (WHI) было показано, что использование системной МГТ у женщин в постменопаузе в 2 раза увеличивает частоту развития стрессового НМ в течение года наблюдения. Кроме того, в исследованиях WHI и Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) было показано, что системная МГТ с использованием стандартных доз эстрогена и прогестина значительно ухудшает течение как стрессового, так и ургентного НМ, что сопровождается значительным негативным влиянием на качество жизни женщин [30]. В исследовании HERS использовали оральный конъюгированный эстроген 0,625 мг/сутки в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом 2,5 мг/сут, а в исследовании WHI использовали или комбинацию отмеченных выше препаратов, или проводилась монотерапия конъюгированным эстрогеном 0,625 мг/сут.

В крупном исследовании с включением 1208 женщин изучили эффективность МГТ (оральный конъюгированный эстроген 0,625 мг/сут в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом 2,5 мг/сут) в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациенток с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. За 4,2 года наблюдения признаки еженедельного НМ были зарегистрированы в 64% случаях при проведении МГТ и в 49% случаев – в группе плацебо. Более высокий риск НМ определялся в основной группе, уже начиная с 4-го месяца терапии, и сохранялся на протяжении всего исследования. В целом проведение МГТ в 1,5 раза увеличивало риск развития стрессового НМ и в 1,7 раза – ургентного НМ [31].

По данным Todhunter-Brown A. et al., системная МГТ статистически значимо увеличивает риск НМ у женщин в постменопаузе (относительный риск – 1,32) [27].

В 2019 г. были опубликованы результаты крупного (n=15 002) исследования по оценке влияния различных режимов МГТ на риск развития или выраженность НМ. Было показано, что применение различных режимов МГТ (только эстрадиол (Е2), эстрадиол+прогестин) увеличивает риск развития НМ *de novo* и ухудшает выраженность симптомов при предшествующем НМ. Применение Е2 с норэтистерона ацетатом оказывало более выраженный негативный эффект по сравнению с комбинацией Е2 + медроксипрогестерона ацетат. Также отмечено повышение риска развития НМ при применении тиболона и внутриматочной системы, содержащей левоноргестрел, а также локального эстрогена, представленного Е2. В целом результаты этого исследования показывают, что двух- или трехкратное увеличение риска развития НМ наблюдается при применении всех вариантов МГТ, системной и локальной; при этом наибольшее увеличение риска было выявлено у пациенток в возрасте более 55 лет. Следует отметить, что особенности дизайна исследования и отсутствие группы плацебо не позволяют сделать однозначные выводы о причинно-следственной связи между МГТ и развитием НМ [22].

До настоящего времени нет убедительных данных о механизмах развития НМ при проведении системной МГТ у женщин. В литературе представлены некоторые патофизиологические гипотезы, которые могут объяснить данную связь с учетом результатов экспериментальных и клинических исследований. Наиболее распространенная концепция связана с влиянием циркулирующего эстрона (Е1), который присутствует в огромных количествах во время пероральной МГТ и действует как агонист рецептора эстрогена, а также как частичный антагонист Е2 у людей *in vivo* [32]. Также эстрогены снижают общую концентрацию коллагена в тканях, тормозят образование поперечных связей между молекулами коллагена и способствуют деградации коллагеновых волокон. По мнению Rahkola-Soisalo P. et al., Е2 увеличивает экспрессию матриксной металлопротеиназы 2, что лежит в основе деградации коллагена типа I, который впоследствии заменяется более слабыми, незрелыми коллагеновыми волокнами [22]. Следует также отметить, что у женщин со стрессовым НМ изменяется чувствительность рецепторов эстрогенов в тканях мочеполового тракта. При этом показано, что при наличии стрессового НМ отсутствует выявляемая в норме корреляционная связь между концентрацией эстрадиола и конечного пропептида проколлагена 1-го типа, который является биохимическим маркером метаболизма коллагена [32]. Другая близкая концепция основана на данных об увеличении периуретральной васкуляризации при терапии эстрогенами, что может приводить к изменению соотношения рыхлой и плотной соединительной ткани и ухудшению опорной функции [31].

Заключение

НМ является одним из распространенных симптомов у женщин в постменопаузе. В основе развития данного нарушения, как и других призна-

ков ГУМС, лежит дефицит эстрогенов, что делает патогенетически обоснованным проведение МГТ. Локальные эстрогены (Е3) высокоэффективны в отношении коррекции ВВА и гиперактивного мочевого пузыря; в отношении НМ доказательства относительно их эффективности менее убедительны. Парадоксальным образом системная МГТ вызывает ухудшение или развитие НМ, что может быть связано с влиянием системных эстрогенов на метаболизм коллагена в периуретральных тканях. Дальнейшее изучение эффекта эстрадиол-содержащей терапии на мочеполовой тракт женщин в постменопаузе представляется актуальным для совершенствования подходов и оптимизации тактики ведения пациенток.

Литература/References

1. *Балан В.Е., Ковалева Л.А.* Урогенитальный синдром в климактерии. Возможности терапии. Акушерство и гинекология. 2015; 5: 104-8. [V.E. Balan V.E., L.A. Kovaleva L.A. Urogenital syndrome in menopause: possibilities of long-term therapy. Obstetrics and Gynecology. 2015; (5): 104-8. (in Russian)].
2. *Aoki Y., Brown H.W., Brubaker L., Cornu J.N., Daly J.O., Cartwright R.* et al. Urinary incontinence in women. Nat. Rev. Dis. Primers. 2017; 3: 17042. https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.42
3. *Russo E., Caretto M., Giannini A., Bitzer J., Cano A., Ceausu I.* et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. Maturitas. 2021; 143: 223-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005.
4. *Briggs P.* Genitourinary syndrome of menopause. Post Reprod. Health. 2020; 26(2): 111-4. https://dx.doi.org/10.1177/2053369119884144.
5. *Phillips N.A., Bachmann G.A.* The genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2021; 28(5): 579-88. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001728.
6. *Marino J.M.* Genitourinary syndrome of menopause. J. Midwifery Womens Health. 2021; 66(6): 729-39. https://dx.doi.org/10.1111/jmwh.13277.
7. *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): 8995. [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): 8995. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717689-95.
8. *Аполихина И.А., Горбунова Е.А.* Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов в России. Медицинский совет. 2017; 13: 157-64. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Genitourinary syndrome in menopause: results of the survey of obstetricians and gynaecologists. Medical Council. 2017; (13): 157-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-157-164.
9. *Faubion S.S., Sood R., Kapoor E.* Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. Mayo Clin. Proc. 2017; 92(12): 1842-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.019.
10. *Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S.* The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. Cureus. 2020; 12(4): e7586. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.7586.
11. *Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M.* et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. Climacteric. 2018; 21(2): 167-73. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921.
12. *Sarmento A.C.A., Costa A.P.F., Vieira-Baptista P., Giraldo P.C., Eleutério J. Jr, Gonçalves A.K.* Genitourinary syndrome of menopause: epidemiology, physiopathology, clinical manifestation and diagnostic. Front. Reprod. Health. 2021; 3: 779398. https://dx.doi.org/10.3389/frph.2021.779398.
13. *Аполихина И.А., Саидова А.С.* Стрессовое недержание мочи. Акушерство и гинекология. 2019; 3(приложение): 20-5. [Apolikhina I.A., Saidova A.S. Stress urinary incontinence. Obstetrics and Gynecology. 2019; 3(Suppl.): 20-5. (in Russian)].
14. *Cunha G.R., Robboy S.J., Kurita T., Isaacson D., Shen J., Cao M.* et al. Development of the human female reproductive tract. Differentiation. 2018; 103: 46-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2018.09.001.
15. *Capobianco G., Madonia M., Morelli S., Dessole F., De Vita D., Cherchi P.L.* et al. Management of female stress urinary incontinence: A care pathway and update. Maturitas. 2018; 109: 32-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.008.
16. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2020; 27(9): 976-92. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001609.
17. *Неймарк А.И., Раздорская М.В., Гаджиева З.К.* Эстрогенодефицит и недержание мочи у женщин в климактерии. Урология. 2016, 5: 130-7. [Neimark A.I., Razdorskaya M.V., Gadzhieva Z.K. Estrogen deficiency and urinary incontinence in menopausal women. Urology. 2016; (5): 130-7. (in Russian)].
18. *Post W.M., Widomska J., Grens H., Coenen M.J.H., Martens F.M.J., Janssen D.A.W.* et al. Molecular processes in stress urinary incontinence: a systematic review of human and animal studies. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(6): 3401. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23063401.
19. *Kuan K.K.W., Saunders P.T.K.* Female reproductive systems: hormone dependence and receptor expression. Adv. Exp. Med. Biol. 2022; 1390: 21-39. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-031-11836-4_2.
20. *Alperin M., Burnett L., Lukacz E., Brubaker L.* The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. Menopause. 2019; 26(1): 103-11. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001209.
21. *Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J.* Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. Drugs Aging. 2019; 36(10): 897-908. https://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00700-w.
22. *Rahkola-Soisalo P., Savolainen-Peltonen H., Gissler M., Hoti F., Vattulainen P., Ylikorkala O.* et al. Increased risk for stress urinary incontinence in women with postmenopausal hormone therapy. Int. Urogynecol. J. 2019; 30(2): 251-6. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-018-3682-7.
23. *Biehl C., Plotsker O., Mirkin S.* A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2019; 26(4): 431-53. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001221.
24. *Iliodromiti S., Wang W., Lumsden M.A., Hunter M.S., Bell R., Mishra G.* et al. Variation in menopausal vasomotor symptoms outcomes in clinical trials: a systematic review. BJOG. 2020; 127(3): 320-33. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15990.
25. *Аполихина И.А., Беженарь В.Д., Попов А.А., Балан В.Е., Петрова В.Д., Коршунов М.Ю., Назарова Н.М., Краснопольская И.В., Ермакова Е.И., Саидова А.С.* Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению гиперактивного мочевого пузыря. Акушерство и гинекология. 2019; 3(приложение): 30-1. [Apolikhina I.A., Bezhenar V.D., Popov A.A., Balan V.E., Petrova V.D., Korshunov M.Yu., Nazarova N.M., Krasnopolskaya I.V., Ermakova E.I., Saidova A.S. Resolution following the expert meeting on the treatment of overactive bladder. Obstetrics and Gynecology. 2019; 3(Suppl.): 30-1 (in Russian)].
26. *Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H.* Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 2016(8): CD001500. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001500.
27. *Todhunter-Brown A., Hazelton C., Campbell P., Elders A., Hagen S., McClurg D.* Conservative interventions for treating urinary incontinence in women: an overview of cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2022; 9(9): CD012337. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012337.

28. *Nemirovsky A., Villela NA., Yuan J.C., Patil R., Malik R.D.* Vaginal hormone therapy for conditions of the lower urinary tract. Curr. Urol. Rep. 2023; 24(2): 41-50. https://dx.doi.org/10.1007/s11934-022-01132-7.
29. *Balk E.M., Rofeberg V.N., Adam G.P., Kimmel H.J., Trikalinos T.A., Jeppson P.C.* Pharmacologic and nonpharmacologic treatments for urinary incontinence in women: a systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes. Ann. Intern. Med. 2019; 170(7): 465-79. https://dx.doi.org/10.7326/M18-3227.
30. *Zhang G.Q., Chen J.L., Luo Y., Mathur M.B., Anagnostis P., Nurmatov U.* et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. PLoS Med. 2021; 18(8): e1003731. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003731.
31. *Steinauer J.E., Waetjen L.E., Vittinghoff E., Subak L.L., Hulley S.B., Grady D.* et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? Obstet. Gynecol. 2005; 106(5, Pt 1): 940-5. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000180394.08406.15.
32. *Edwall L., Carlström K., Jonasson A.F.* Different estrogen sensitivity of urogenital tissue from women with and without stress urinary incontinence. Neurourol. Urodyn. 2009; 28(6): 516-20. https://dx.doi.org/10.1002/nau.20710.

Поступила 10.02.2023
Принята в печать 30.05.2023
Received 10.02.2023
Accepted 30.05.2023

Сведения об авторах:
Маковская Диана Сергеевна, врач акушер-гинеколог, младший научный сотрудник отделения Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(905)717-54-91, md.makovskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0159-8641, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)735-10-55, apolikhina@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Горбунова Елена Алексеевна, врач акушер-гинеколог высшей категории, н.с. отделения Эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, el_gorbunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4723-4299, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, заместитель директора института онкогинекологии и маммологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)179-74-00, syureneva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2864-066X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Diana S. Makovskaya, obstetrician-gynecologist, Junior Researcher at the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(905)717-54-91, md.makovskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0159-8641, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Inna A. Apolikhina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)735-10-55, apolikhina@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elena A. Gorbunova, obstetrician-gynecologist, Researcher at the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, el_gorbunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4723-4299, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Svetlana V. Yureneva, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Deputy Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)179-74-00, syureneva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2864-066X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.И. САФИУЛЛИНА[1,2], Н.Г. ЕВТЮГИНА[3], А.Д. ПЕШКОВА[3], Р.И. ЛИТВИНОВ[4]

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]Кафедра внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
[2]Медицинский Центр «Айболит», Казань, Россия
[3]Кафедра биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
[4]Отдел клеточной биологии Медицинского факультета, Пенсильванский университет, Филадельфия, Пенсильвания, США

Цель: *Выявление изменений гемостаза в течение здоровой беременности.*
Материалы и методы: *У 38 здоровых беременных женщин исследовали в динамике сократительную функцию тромбоцитов по степени контракции сгустков крови в сопоставлении с маркерами активации тромбоцитов, показателями гемограммы, коагуляционного гемостаза и анализом протромботических генетических полиморфизмов.*
Результаты: *Установлено, что с первых недель физиологической беременности до родоразрешения происходит умеренное, но статистически значимое прогрессирующее угнетение контракции сгустков крови. Снижение способности сгустков крови к сжатию может быть связано с физиологической тромбоцитопенией, частичной фоновой активацией и истощением тромбоцитов на фоне гиперкоагуляции, а также с гиперфибриногенемией. У 23/28 (82%) беременных выявлено преходящее снижение степени контракции сгустков ниже референсных значений в промежутках между 18 и 24 неделями беременности, что коррелирует со сроками плацентации, указывая на возможные локальные внутриплацентарные механизмы участия тромбоцитов в течении физиологической беременности.*
Заключение: *Полученные результаты указывают на информативность лабораторного изучения тромбоцитарного гемостаза при беременности, включая сократительную функцию тромбоцитов.*

Ключевые слова: *беременность, контракция сгустков крови, тромбоциты, гиперкоагуляция.*

Вклад авторов: Литвинов Р.И., Сафиуллина С.И. – концепция и дизайн исследования, написание статьи; Сафиуллина С.И. – сбор клинического материала; Евтюгина Н.Г., Пешкова А.Д. – проведение лабораторных исследований; Литвинов Р.И, Евтюгина Н.Г., Пешкова А.Д. – обработка и анализ данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.
Финансирование: Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).
Благодарности: Авторы глубоко признательны академику РАН, профессору Фазоилу Иноятовичу Атауллаханову за помощь в работе и ценные консультации. Авторы выражают благодарность компании ООО «ГемаКор» (Москва) за предоставление регистратора тромбодинамики, использованного в данной работе.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено Этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №3 от 23.03.17).
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: Сафиуллина С.И., Евтюгина Н.Г., Пешкова А.Д., Литвинов Р.И. Функциональное состояние тромбоцитов и свертываемость крови в динамике физиологической беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 51-59
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.135

S.I. SAFIULLINA[1,2], N.G. EVTUGINA[3], A.D. PESHKOVA[3], R.I. LITVINOV[4]

PLATELET FUNCTION AND BLOOD CLOTTING DURING NORMAL PREGNANCY

[1]Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia
[2]Aibolit Medical Center, Kazan, Russia
[3]Department of Biochemistry, Biotechnology, and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia
[4]Department of Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Objective: *To investigate the changes in hemostasis during healthy pregnancy.*

Materials and methods: *Platelet contractile function assessed as a degree of blood clot contraction was studied in 38 healthy pregnant women, in relation to the markers of platelet activation, hemogram, hemostatic tests, and analysis of prothrombotic genetic polymorphisms.*

Results: *From the first week of normal pregnancy to delivery, there was moderate but statistically significant progressive impairment of blood clot contraction. A decrease in the ability of blood clots to shrink may be associated with physiological thrombocytopenia as well as partial continuous activation and exhaustion of platelets against a background of hypercoagulability and hyperfibrinogenemia. In 23/28 (82%) pregnant women, a transient reduction in the degree of clot contraction below the reference values was observed between 18 and 24 weeks of pregnancy. This reduction corresponds to the timing of placentation, suggesting local intraplacental mechanisms of platelet involvement during normal pregnancy.*

Conclusion: *The findings demonstrate the value of laboratory evaluation of platelet hemostasis, including platelet contractile function, during pregnancy.*

Keywords: *pregnancy, blood clot contraction, platelets, hypercoagulation.*

Authors' contributions: Litvinov R.I., Safiullina S.I. – study conception and design, drafting of the manuscript; Safiullina S.I. – collection of clinical data; Evtugina N.G., Peshkova A.D. – performance of laboratory tests; Litvinov R.I., Evtugina N.G., Peshkova A.D. – data processing and analysis.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: This work was supported by the Strategic Academic Leadership Program of Kazan Federal University (PRIORITET-2030).
Acknowledgements: The authors would like to thank Professor Fazoil Inoyatovich Ataullakhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, for his support and valuable discussions. The authors would also like to thank HemaCore LLC (Moscow) for providing the Thrombodynamics Analyzer used in this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Kazan Federal University (Ref. No.3 as of 23.03.17).
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: Safiullina S.I., Evtugina N.G., Peshkova A.D., Litvinov R.I. Platelet function and blood clotting during normal pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 51-59 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.135

Физиологическая беременность характеризуется адаптивной перестройкой системы гемостаза по типу гиперкоагуляции, подготавливающей организм матери к угрозе кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде и поддерживающей нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса [1]. На приобретенную гиперкоагуляцию во время физиологической беременности указывают глобальные гемостатические тесты, повышение в крови концентрации факторов свертывания, снижение активности естественных антикоагулянтов, снижение активности ферментов фибринолитической системы [2–4]. Физиологическая гиперкоагуляция достигает максимума к родам с нормализацией в течение 4–6 недель после родов [5].

Уровень тромбоцитов при нормально протекающей беременности может оставаться неизменным [4] или снижаться до умеренной тромбоцитопении [6, 7], которая объясняется естественной гемодилюцией вследствие увеличения объема циркулирующей крови [8]. Другим возможным механизмом является повышенная секвестрация и расход тромбоцитов в маточно-плацентарном кровообращении, а также депонирование в селезенке, перфузия которой во время беременности увеличивается. Изменения функциональной активности тромбоцитов и их роль во время физиологической беременности изучены намного меньше, по сравнению с коагуляционным гемостазом, и характеризуются противоречивыми результатами [9–12].

Важно отметить, что, несмотря на локальную активацию и секреторную активность тромбоцитов в области имплантации [13], в нормальной плаценте нет признаков микротромбоза. Это дает основание предполагать, что главное функциональное предназначение тромбоцитов во время беременности может быть связано не с их гемостатическими и тромбогенными свойствами, а заключаться в чем-то другом, например, в доставке цитокинов к месту инвазии хориона посредством секреции содержимого α-гранул [14]. Таким образом, функция тромбоцитов при физиологической беременности не до конца понятна, что диктует необходимость дальнейшего исследования количественных и качественных изменений тромбоцитов в крови здоровых женщин на разных сроках нормальной беременности.

Исходя из сказанного, целью работы было изучение функционального состояния тромбоцитов в сопоставлении с коагуляционным гемостазом в динамике физиологической беременности.

Материалы и методы

Общая характеристика клинического материала

Исследование проведено на образцах крови 38 беременных женщин в возрасте от 23 до 41 года (средний возраст 29 (4) лет) с неотягощенным акушерским анамнезом. Исследование проводили при наличии письменного согласия обследованных и согласно требованиям Этического комитета Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №3 от 23.03.17). Критериями включения в исследование были отсутствие личной

и семейной истории тромбозов и отсутствие приема антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов на протяжении беременности. Исследование проводили в динамике до беременности и на разных сроках беременности – всего от 3 до 11 раз – и группировали результаты по триместрам. При обобщении результатов оказалось, что некоторые обследованные образовывали только группу I триместра, некоторые входили в первую и вторую группы, другие – во вторую и третью и т.д. Таким образом, группы были неоднородны по составу и при статистическом анализе рассматривались как независимые.

Клиническая и генетическая характеристика обследованных беременных представлена в таблице 1.

Обращает внимание относительно высокая частота полиморфизмов ITGA2 19/40 (47%) и PAI-1 22/40 (55%), что согласуется с ранее опубликованными данными о распространенности данных полиморфизмов в популяции [15].

Клинико-лабораторные методы исследования

Кровь для исследования брали натощак из антекубитальной вены в вакутейнер с 3,8% цитратом натрия, смешивая в соотношении 9:1 по объему, с последующим разделением на несколько проб, как описано ранее [16]. Первую пробу использовали для изучения контракции сгустка крови. Вторую пробу крови центрифугировали при 200g в течение 10 минут при комнатной температуре, отбирали богатую тромбоцитами плазму и использовали для проточной цитометрии. Часть богатой тромбоцитами плазмы повторно центрифугировали при 2000g в течение 10 минут, отбирали бедную тромбоцитами плазму и использовали для определения рутинных параметров гемостаза. Для проведения теста тромбодинамики использовали бестромбоцитную плазму, которую получали путем дополнительного центрифугирования бедной тромбоцитами плазмы в течение 5 мин при 10 000g при комнатной температуре. Отдельный образец крови стабилизировали ЭДТА (конечная концентрация 1,6 мг/мл)

Таблица 1. Клиническая и генетическая характеристика обследованных беременных

Характеристика обследованных		Число обследованных (*n*=38)
Средний возраст, лет		29 (4)
Исходы наблюдаемой беременности	Срочные роды	37 (97%)
	Преждевременные роды (22–36-я недели)*	1 (3%)
Наблюдаемая беременность первая		5 (13%)
Наблюдаемая беременность вторая		30 (79%)
Наблюдаемая беременность третья		3 (8%)
Исходы предыдущих беременностей	Срочные роды	33 (87%)
	Ранний выкидыш (до 10-й недели)	0
	Поздний выкидыш (10–22-я недели)	0
	Преждевременные роды (22–36-я недели)	0
Результаты генетического обследования (протромботические полиморфизмы генов)		
F II: 20210 G>A		1 (2%)
F V: 1691 G>A		1 (2%)
F VII: 10976 G>A		6 (15%)
F XIII: Val34Leu G>T		12 (32%)
FBG: - 455 G>A		0
ITGA2: 807 C>T	Гетерозигота	16 (40%)
	Гомозигота	3 (7%)
ITGB3: 1565 T>C	Гетерозигота	10 (25%)
	Гомозигота	0
SERPINE PAI-1: - 675 5G>4G	Гетерозигота	12 (32%)
	Гомозигота	9 (22%)

Примечание. Данные представлены как число обследованных (% от общего числа обследованных).
*Причиной преждевременных родов стало заболевание COVID-19 на 32-й неделе беременности, в анализ включены только результаты исследования до 30-й недели беременности, которые соответствовали физиологическому течению беременности.

для гематологического и генетического анализов. Стабилизированную кровь хранили и обрабатывали при комнатной температуре и использовали не позднее 4 ч после взятия.

Определение степени контракции сгустков крови проводили оригинальным методом, основанным на оптической регистрации размера сгустка крови в процессе сжатия [17]. Тест тромбодинамики проводили согласно описанному ранее протоколу [18]. Оба метода осуществляли с использованием прибора «Регистратор тромбодинамики Т-2» («ГемаКор», Москва). Процесс формирования фибринового сгустка фиксировался оптически каждые 6 секунд в течение 30 минут. Полученные снимки обрабатывались автоматически с вычислением следующих параметров: 1) лаг-период – время, необходимое для начала образования фибрина с момента контакта плазмы с активирующей поверхностью; 2) начальная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 2–6 минут после начала роста сгустка; 3) стационарная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 минут после начала роста сгустка; 4) размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта плазмы со вставкой-активатором; 5) оптическая плотность сгустка – интенсивность светорассеяния, пропорциональная концентрации фибрина.

Тромбоциты выделяли методом гель-фильтрации богатой тромбоцитами плазмы на сефарозе 2В, уравновешенной буфером Тироде, и исследовали в течение 3 ч после взятия крови. Жизнеспособность тромбоцитов составляла ~97% по сохранности митохондриального потенциала. Подсчет тромбоцитов проводили в камере Горяева на микроскопе PrimoStar (Zeiss, Германия) с увеличением 400×. Функциональное состояние изолированных тромбоцитов изучали методом проточной цитометрии по экспрессии Р-селектина (CD62p) и активного интегрина αIIbβ3 (определяемого по его способности связываться с фибриногеном) до и после активации пептидом (TRAP-6), активирующим тромбиновый рецептор тромбоцитов PAR1.

Состояние системы гемостаза оценивали с помощью автоматизированного коагулометра Sysmex CA-1500 (Sysmex, Япония). Определяли следующие параметры коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена по Клауссу, а также уровень протеинов S, C и антитромбина III. Уровень D-димера измеряли на иммунохимическом анализаторе Immulite 2000XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Германия). Определение XIIa-зависимого фибринолиза проводили с использованием коммерческих наборов (НПО «Ренам», Россия). Тромбоэластометрию проводили с помощью анализатора ROTEM (LaRosh, Франция) в тесте нативной коагуляции (NATEM), смешивая образец цельной цитратной крови с $CaCl_2$ без добавления активаторов свертывания крови. Определяли следующие параметры: CT – время свертывания крови, CFT – время образования сгустка, α – угол наклона кривой, MCF – максимальная прочность сгустка. Гематологический анализ проводили с помощью анализатора Sysmex XN (Sysmex, Япония). Для генетического анализа использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением оборудования и диагностических наборов компании «ДНК-Технологии» (Россия).

Статистический анализ

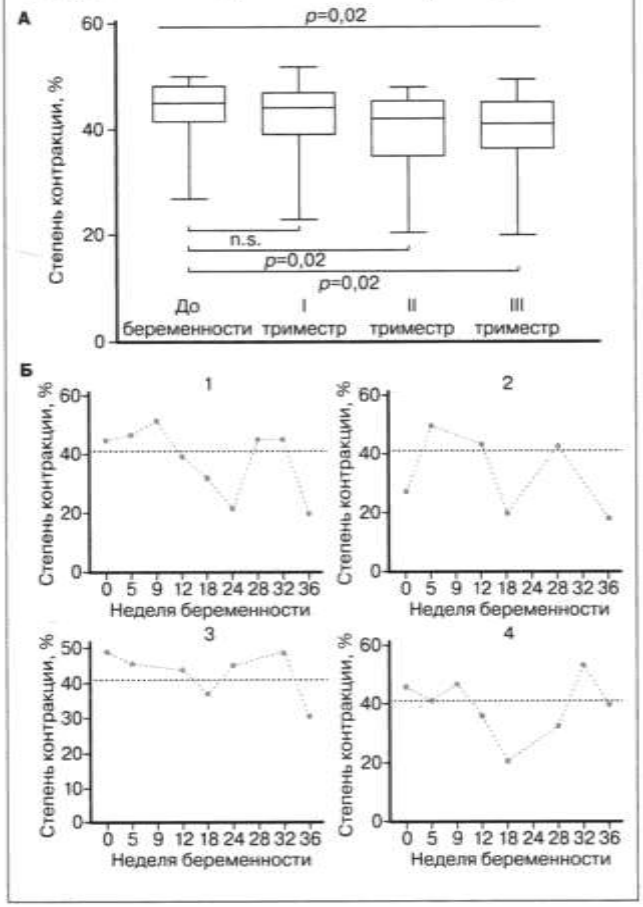
Статистическую обработку результатов проводили, используя пакет программ GraphPad Prism 8. Для оценки нормальности распределения всей выборки использовали критерии Д'Агостино–Пирсона, Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Распределение всех данных отличалось от нормального, поэтому оценку статистических различий для парных сравнений параметров контракции сгустков крови осуществляли с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Для многофакторного анализа независимых групп (параметры контракции, тромбодинамики, функционального состояния тромбоцитов и рутинных лабораторных параметров) применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием теста Данна. Ранговый корреляционный анализ степени контракции с показателями функционального состояния тромбоцитов проводили методом Спирмена. Для сравнения категориальных параметров применяли критерий хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Сократительная функция тромбоцитов в динамике физиологической беременности

Сократительная функция тромбоцитов является одной из важных и сравнительно малоизученных характеристик их функциональной активности [19]. В нашем исследовании количественным критерием сократительной функции тромбоцитов была степень сжатия (контракции, ретракции) сгустков, образованных в крови обследованных под действием экзогенного тромбина. Оказалось, что срединная степень контракции сгустков крови снижается в динамике беременности. Результаты попарного сравнения между группами обследованных на разных сроках беременности, представленные на рисунке (А), показывают, что срединная степень контракции сгустков крови статистически значимо снижалась во II и III триместрах по сравнению с показателями этих же женщин на этапе планирования беременности. Наибольшее отличие наблюдалось в III триместре беременности, когда срединная степень контракции составляла 41% (36; 45), что статистически значимо ниже контрольных значений (45% (41;48), $p=0,02$), определенных у этих же обследованных незадолго до беременности. Таким образом, в динамике нормально протекающей беременности происходит умеренное, но статистически значимое снижение сократительной функции тромбоцитов.

Рисунок. (А) Сравнительная степень контракции сгустков крови у обследованных до беременности и в течение беременности по триместрам. Результаты представлены как медиана, интерквартильный интервал (Q1, Q3). Показана степень статистической значимости общего тренда по всем исследованным срокам (многофакторный анализ Краскела–Уоллиса) и результаты попарного сравнения между триместрами (критерий Манна–Уитни). (Б) Типичные индивидуальные кривые изменения степени контракции сгустков крови у женщин на этапе планирования и в течение беременности, показывающие характерные снижения степени контракции меньше нижней границы нормы (41%, горизонтальная пунктирная линия) в промежутке между 18-й и 24-й неделями и на 36-й неделе беременности



Индивидуальные изменения контрактильной функции тромбоцитов в динамике физиологической беременности

Анализ индивидуальных показателей в динамике беременности позволил существенно дополнить усредненные изменения контрактильной функции тромбоцитов. На рисунке (Б) представлены наиболее типичные индивидуальные графики изменения степени контракции сгустков крови по неделям беременности, которые иллюстрируют следующие закономерности. У 23/28 (82%) обследованных беременных обнаружено снижение степени контракции сгустков ниже референсных значений (<41%) в промежутках между 18-й и 24-й неделями беременности с последующей нормализацией (>41%). В 12/19 (63%) случаях у этих же беременных наблюдалось повторное аномальное снижение степени контракции на сроке 36 недель.

Функциональное состояние тромбоцитов, определенное по экспрессии маркеров активации

Чтобы установить возможную связь между снижением степени контракции в динамике беременности и функциональным состоянием тромбоцитов, исследовали активность тромбоцитов методом проточной цитометрии по уровню экспрессии Р-селектина (антиген) и активного интегрина αIIbβ3, способного связывать меченый фибриноген. Эти молекулярные маркеры характеризуют степень активации тромбоцитов, от которой зависит их способности к сокращению. Изучали как фоновую активность покоящихся тромбоцитов, так и их способность отвечать на биохимический стимул, в качестве которого использовали пептид (TRAP-6), активирующий тромбиновый рецептор. Отсутствие статистически значимых различий в среднем уровне экспрессии Р-селектина и активного интегрина αIIbβ3 до и во время беременности свидетельствует о низком уровне фоновой активации тромбоцитов и сохранении их высокой реактивности в динамике физиологической беременности (табл. 2).

Для выявления причинно-следственных связей между изучаемыми параметрами был проведен корреляционный анализ, который включал основные параметры, представленные в таблице 2. Перекрестный корреляционный анализ по методу Спирмена выявил единственную статистически значимую корреляцию, а именно: снижение контракции сгустков крови в III триместре, которая сочеталась с повышенной фоновой активацией интегрина αIIbβ3 (r=-0,606; 95% доверительный интервал (ДИ) -0,85; -0,14, p=0,01). Этот результат указывает на то, что причиной снижения сократительной активности тромбоцитов могла быть умеренная спонтанная активация тромбоцитов в кровотоке, которая сопровождалась их частичным истощением и снижением сократительного потенциала [19].

Изменения показателей гемограммы

По результатам гемограммы в динамике физиологической беременности выявлены характерные изменения в виде умеренной анемии (статистически значимое снижение гематокрита, числа эритроцитов и уровня гемоглобина), наиболее выраженной в III триместре, что объясняется нарастающей гемодилюцией, характерной для физиологической беременности. В отличие от эритроцитов, число лейкоцитов в крови обследованных беременных прогрессивно возрастало, начиная со II триместра, достигая уровня умеренного, но статистически значимого лейкоцитоза в III триместре, что указывает на адаптивную воспалительную реакцию. Срединное содержание тромбоцитов, включая незрелые формы, не менялось по сравнению с прегравидарным периодом и оставалось постоянным на разных сроках беременности. В то же время было выявлено снижение уровня тромбоцитов менее 150×10^9/л в 14/50 (7%) случаях в I триместре, в 17/81 (14%) случаях – во II триместре и в 32/50 (16%) случаях – в III триместре, что согласуется с данными литературы [5]. В III три-

Таблица 2. Показатели тромбоэластометрии (NATEM), тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза у обследованных на этапе планирования и в динамике физиологической беременности

Показатели		До беременности (*n*=18)	I триместр (*n*=18)	II триместр (*n*=22)	III триместр (*n*=13)
NATEM: CT, с		742 (676; 860)**	592 (531; 694)	554 (504; 595)	556 (507; 586)
NATEM: CFT, с		219 (197; 281)**	139 (119; 171)	116 (102; 130)	114 (105; 126)
NATEM: A, градусы		52 (46; 56)	64 (58; 67)	68 (65; 70)	68 (66;70)
NATEM: MCF, мм		52 (49; 54)	58 (54; 61)	62 (60; 65)	63 (61; 67)
		До беременности (*n*=20)	**I триместр (*n*=48)**	**II триместр (*n*=81)**	**III триместр (*n*=50)**
Тромбодинамика: скорость, мкм/мин		27 (25; 27)	27 (26; 31)	27 (26; 29)	27 (26; 29)
Тромбодинамика: лаг-период, с		1 (0,9; 1,1)	0,9 (0,9; 1,1)	1 (0,9; 1,1)	1 (0,9; 1,1)
Тромбодинамика: начальная скорость, мкм/мин		48 (45; 49)	50 (47; 51)	48 (45; 51)	49 (47; 52)
Тромбодинамика: размер сгустка ч/з 30 мин, мкм		1050 (1008; 1110)	1075 (1046; 1155)	1091 (1041; 1137)	1111 (1050; 1158)
Тромбодинамика: плотность сгустка, отн. ед.		23 398 (21 007; 25 804)***	24 552 (22 601; 27 402)	27 982 (26 127; 29 129)	29 952 (27 855; 31 259)
D-димер, мкг/л		223 (159; 386)***	374 (240; 610)	780 (524; 1407)	1461 (997; 2356)
Фибриноген, г/л		2,6 (2,2; 3,1)***	3,3 (3,1; 3,8)	4,2 (3,7; 4,8)	4,7 (4,4; 5,8)
XIIa-зависимый фибринолиз, мин.		6 (5; 7)***	9 (8; 10)	11 (8; 14)	13 (11; 16)
АЧТВ, с		35 (30; 37)	28 (24; 33)	28 (24; 34)	25 (25; 28)
Протромбиновое время, с		12,8 (11,8; 13,1)	12,0 (11,7; 12,8)	11,7 (11,4; 12,1)	11,8 (11,4; 12,5)
Тромбиновое время, с		17,5 (17,2; 18,3)***	17,6 (17,2; 18,5)	16,8 (16,3; 17,2)	16,7 (16,4; 17,1)
		До беременности (*n*=10)	**I триместр (*n*=30)**	**II триместр (*n*=31)**	**III триместр (*n*=15)**
Доля тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, %	Покоящиеся тромбоциты	1,4 (1,3; 2,2)	1,4 (0,9; 2,2)	1,8 (1,0; 3,0)	1,3 (0,7; 2,1)
	Тромбоциты +TRAP	87 (83; 90)	93 (83; 95)	90 (78; 94)	88 (82; 91)
Доля тромбоцитов, экспрессирующих активный интегрин αIIbβ3, %	Покоящиеся тромбоциты	0,8 (0,4; 1,5)	1,2 (0,9; 2,6)	1,2 (0,8; 2,7)	0,9 (0,6; 1,5)
	Тромбоциты +TRAP	79 (71; 95)	80 (66; 91)	78 (69; 89)	85 (63; 92)

**$p<0,001$; ***$p<0,0001$ – разница между исследованием до беременности и в течение беременности. С учетом поправки Бонферрони, критическая величина уровня значимости принята за $p=0,008$.
Серым выделены триместры со статистически значимой разницей по сравнению с данными до беременности. Результаты представлены как медиана и интерквартильный интервал (Q1; Q3). Тест Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием поправки Данна.

местре среди женщин с тромбоцитопенией (менее 150×10^9/л) снижение степени контракции меньше границы нормы (41%) наблюдалось статистически значимо чаще, чем у пациенток без тромбоцитопении ($p=0,026$, критерий хи-квадрат). Это указывает на физиологическую тромбоцитопению как на возможный механизм снижения контракции сгустков крови на поздних сроках беременности (рисунок).

Изменения гемостаза по данным глобальных тестов: тромбоэластометрии и тромбодинамики

Для интегральной оценки состояния гемостаза и его сопоставления с функцией тромбоцитов мы изучили параметры тромбоэластометрии и тромбодинамики при физиологической беременности. По данным NATEM выявлена прогрессирующая хронометрическая гиперкоагуляция по времени свертывания (CT) и времени образования сгустка (CFT), начиная с I триместра, с максимальными изменениями во II и III триместрах (табл. 2). По данным тромбодинамики только оптическая плотность сгустка статистически значимо увеличивалась на протяжении беременности, начиная со II триместра, с максимумом в III триместре, что, очевидно, отражает нарастающую физиологическую гиперфибриногенемию. Кинетические показатели тромбодинамики, такие как скорость формирования сгустка, начальная скорость формирования сгустка и лаг-период, не отличались от прегравидарного периода и

оставались неизменными во время беременности, что соответствовало референсным значениям [2, 4].

Динамика рутинных лабораторных показателей гемостаза

По данным рутинного лабораторного исследования гемостаза (табл. 2) были выявлены изменения в хронометрических показателях коагулограммы, характеризующие гиперкоагуляцию разной степени выраженности. Уровень фибриногена также статистически значимо повышался со II триместра, достигая максимума к III триместру. Несмотря на статистически значимое повышение уровня D-димера, начиная со II триместра беременности, с достижением максимума на доношенном сроке, значения соответствовали референсным показателям [20]. Выявлено удлинение времени лизиса сгустка в тесте XIIa-зависимого фибринолиза (гипофибринолиз), начиная со II триместра, с максимальным значением в III триместре. Полученные данные указывают на прогрессирующую хронометрическую и структурную гиперкоагуляцию при физиологической беременности, что полностью согласуется с существующими представлениями [21–23].

Обсуждение

Для профилактики патологии беременности важно понимать, где пролегает граница между физиологическими и патологическими изменениями системы гемостаза на разных сроках беременности, так как декомпенсированная активация свертывания крови во время гестации вызывает разнообразные осложнения, от невынашивания беременности на ранних сроках до тяжелых акушерских осложнений, таких как (пре)эклампсия или HELLP-синдром [24]. Тромбоцитарный компонент гемостаза при физиологической беременности является наименее изученным, поэтому данная работа включает не только изучение плазменного гемостаза, но и комплексную характеристику тромбоцитов в динамике нормальной беременности. Для этого использованы как традиционные, так и сравнительно новые методические подходы, включая оценку сократительной функции тромбоцитов по способности вызывать контракцию (ретракцию) сгустков крови. Впервые показано, что в динамике нормально протекающей беременности происходит умеренное, но статистически значимое прогрессирующее снижение сократительной способности тромбоцитов. У подавляющего большинства обследованных выявлены волнообразные изменения показателей контракции сгустков крови: снижение ниже референсных значений в промежутках между 18-й и 24-й неделями беременности (у 23/28 (82%) обследованных) с последующим повторным снижением (12/19 (63%) случаев) на сроке 36 недель. Интересно, что обнаруженные волны угнетения контракции сгустков совпадают по срокам беременности с важными физиологическими процессами: завершением периода плацентации и формированием плаценты на сроках 16–18 недель [25] и предродовой готовностью системы гемостаза с пиком физиологической гиперкоагуляции [4, 5]. Эти результаты указывают на возможную взаимосвязь между сократительной активностью тромбоцитов и локальными и системными изменениями в организме будущей матери.

Объяснение сниженной контракции сгустков следует искать прежде всего в количественных и/или качественных изменениях тромбоцитов. Выявленное прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов с максимальным снижением показателей в III триместре согласуется со снижением общего сократительного потенциала тромбоцитов и снижением степени контракции сгустков крови. Однако умеренная тромбоцитопения обнаружена у сравнительно небольшой группы беременных женщин (7–16% в зависимости от срока), тогда как снижение полноты контракции сгустков крови выявлено в подавляющем большинстве случаев – 23/28 (82%). Следовательно, количественные изменения тромбоцитов могут лишь отчасти обусловить снижение степени контракции сгустков крови в динамике нормальной беременности.

Что касается качественных изменений тромбоцитов, мы не выявили статистически значимых различий в среднем уровне экспрессии P-селектина и активного интегрина αIIbβ3 до и во время беременности, что свидетельствует об отсутствии явной фоновой активации тромбоцитов и о сохранении их высокой реактивности при физиологическом течении беременности. В то же время на основании выраженной (r=-0,606; 95% ДИ -0,85; -0,14) и статистически значимой (p=0,01) корреляции между повышенной фоновой активацией интегрина αIIbβ3 и снижением степени контракции у части беременных мы сделали заключение о возможной умеренной спонтанной активации тромбоцитов в кровотоке, типичным признаком которой является экспрессия активного интегрина αIIbβ3 [16, 26]. Вероятность фоновой активации тромбоцитов в кровотоке при нормальной беременности очень высока вследствие прогрессирующей физиологической гиперкоагуляции, которая всегда сопровождается более или менее выраженной тромбинемией. В нашем исследовании о физиологической гиперкоагуляции свидетельствуют показатели коагулограммы, рост уровней фибриногена и D-димера с одновременным реактивным гипофибринолизом, а также динамика показателей тромбоэластометрии (табл. 2). Эти результаты согласуются с литературными данными, в которых нарастающая гиперкоагуляция при физиологической беременности выявлена как по тесту тромбодинамики [2], так и методом тромбоэластографии [3]. Таким образом, функциональное состояние тромбоцитов на протяжении здоровой беременности не имеет ярко выраженных изменений, однако у части беременных фоновая активация и последующее истощение тромбоцитов в сочетании с умеренной тромбоцитопенией могут сопровождаться снижением сократительного потенциала тромбоцитов и уменьшением степени контракции сгустков крови. Дополнительный вклад в угнетение контракции сгустков крови может дать

гиперфибриногенемия, т.к. концентрация фибриногена в крови находится в обратной зависимости от полноты контракции сгустков [27].

Помимо хорошо известной гемостатической функции, появляется все больше данных о менее очевидной роли тромбоцитов в регуляции имплантации и ремоделировании спиральных артерий, плацентации, васкулогенезе и поддержании плацентарной гемоперфузии [7, 14, 28]. Эмбрион с самого начала имплантации модифицирует эндометрий, включая реакции асептического воспаления, которое является одним из механизмов плацентации [29]. Как известно, активированные тромбоциты и прокоагулянтные клеточные микровезикулы обеспечивают связь между коагуляцией и воспалением. Показано, что микровезикулы вызывают стерильное воспаление в процессе плацентации, активируя материнские тромбоциты [30]. В свете важной роли воспаления в процессах имплантации и плацентации, изменения сократительной функции тромбоцитов могут иметь особое значение, поскольку воспаление, в том числе асептическое, ассоциировано с изменением степени контракции сгустков крови [19]. С более общих позиций, изменения сократительной способности тромбоцитов как характеристика их интегрального функционального состояния могут отражать возможности тромбоцитов в роли эффекторного элемента врожденного иммунитета. Потенциально механическое сокращение тромбоцитов может представлять собой клеточную реакцию и/или адаптивный механизм, не связанный с гемостатической функцией тромбоцитов.

Заключение

Нормальная беременность сопровождается умеренным снижением сократительной функции тромбоцитов, определяемой по степени контракции (сжатия) сгустков крови. Изменения контракции сгустков сочетаются с физиологической тромбоцитопенией, а также с признаками частичной фоновой активации тромбоцитов, обусловленной физиологической гиперкоагуляцией. Пик изменений сократительной активности тромбоцитов в динамике беременности совпадает со сроками завершения плацентации, что указывает на возможную связь тромбоцитов с локальными внутриплацентарными процессами и подчеркивает вероятную негемостатическую функцию тромбоцитов в процессе нормальной беременности. Полученные результаты расширяют и углубляют представление о беременности как о физиологическом процессе, в котором участвует не только плазменный, но и тромбоцитарный компонент гемостаза. Практически важно, что исследование сжатия сгустков крови *in vitro* может применяться, наряду с другими лабораторными тестами, для интегральной оценки состояния гемостаза и наблюдения за ходом беременности.

Литература/References

1. *Holmes V.A., Wallace J.M.* Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? Biochem. Soc. Trans. 2005; 33(Pt 2): 428-32. https://dx.doi.org/10.1042/BST0330428.
2. *Ворошилина Е.С., Овсепян Р.А., Плотко Е.Э., Герасимова О.Б., Баскова О.Ю., Будыкина Т.С., Вуймо Т.А.* Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации. Вестник РГМУ. 2015; 4: 40-5. [Voroshilina E.S., Ovsepyan R.A., Plotko E.E., Gerasimova O.B., Baskova O.Yu., Budykina T.S., Vuimo T.A. Reference ranges for standart coagulation tests and thrombodynamics assay during normal pregnancy at various gestational ages. Bulletin of RSMU. 2015; (4): 40-5. (in Russian)].
3. *Antony K.M., Mansouri R., Arndt M., Rocky Hui S.K., Jariwala P., Mcmullen V.M.* et al. Establishing thromboelastography with platelet-function analyzer reference ranges and other measures in healthy term pregnant women. Am. J. Perinatol. 2015; 32(6): 545-54. https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1396700.
4. *Ataullakhanov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Vuimo T.A., Panteleev M.A.* Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications. Semin. Thromb. Hemost. 2016; 42(7): 696-716. https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592303.
5. *Reese J.A., Peck J.D., Deschamps D.R., McIntosh J.J., Knudtson E.J., Terrell D.R.* et. al. Platelet counts during pregnancy. N. Engl. J. Med. 2018; 379(1): 32-43. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1802897.
6. *Costantine M.M.* Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Front. Pharmacol. 2014; 5: 65. https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00065.
7. *Abduljalil K., Furness P., Johnson T.N., Rostami-Hodjegan A., Soltani H.* Anatomical, physiological and metabolic changes with gestational age during normal pregnancy: a database for parameters required in physiologically based pharmacokinetic modelling. Clin. Pharmacokinet. 2012; 51(6): 365-96. https://dx.doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000.
8. *Janes S.L.* Thrombocytopenia in pregnancy. Postgrad. Med. J. 1992; 68(799): 321-6. https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.68.799.321.
9. *Burke N., Flood K., Murray A., Cotter B., Dempsey M., Fay L.* et al. Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study. BJOG. 2013; 120(13): 1599-604. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12394.
10. *Sheu J.R., Hsiao G., Lin W.Y., Chen T.F., Chien Y.Y., Lin C.H., Tzeng C.R.* Mechanisms involved in agonist induced hyperaggregability of platelets from normal pregnancy. J. Biomed. Sci. 2002; 9(1): 17-25. https://dx.doi.org/10.1007/BF02256574.
11. *Ghani L., Tenconi P.M., Guarneri D., Bertulessi C., Ossola M.W., Bosco P., Gianotti G.A.* Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy: a longitudinal study. Int. J. Clin. Lab. Res. 1994; 24(4): 217-9. https://dx.doi.org/10.1007/BF02592466.
12. *Valera M.C., Parant O., Vayssiere C., Arnal J.F., Payrastre B.* Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. Platelets. 2010; 21(8): 587-95. https://dx.doi.org/10.3109/09537104.2010.509828.
13. *Boldis J., Papp S., Vermes I., Sulyok E., Tamás P., Farkas B.* et al. "Platelet-associated regulatory system (PARS)" with particular reference to female reproduction. J. Ovarian Res. 2014; 7: 55. https://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-7-55.
14. *Al Obaidly M., Regan C., Lwaleed B., Moran N.* A role for platelets in normal pregnancy. The non-thrombotic role of platelets in health and disease. InTech, November 18th 2015. https://dx.doi.org/5772/61210.
15. *Сафиуллина С.И., Котова Я.Н., Ворошилина Е.С., Илизарова Н.А., Ягудина Л.Ш., Вуймо Т.А.* Сочетание полиморфизмов генов PAI–1-675 5G>4G, FXIII: Val34Leu C>T и ITGA2: 807 C>T у женщин с бесплодием может рассматриваться как предиктор неудач вспомогательных репродуктивных технологий. Тромбоз, гемостаз, реология. 2019; 2: 57-62. [Safiullina S.I., Kotova Ya.N., Voroshilina E.S., Ilizarova N.A., Yagudina L.Sh., Vujmo T.A. The combination of polymorphisms of genes PAI-1 –675 5G > 4G, FXIII: Val34Leu G > T and ITGA2: 807 C > T in women with infertility can be considered as a predictor of failures of assisted reproductive technologies. Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2019; (2): 57-62. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25555/THR.2019.2.0881.

16. *Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Асарова Д.Г., Хафизова А.Ф., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И.* Изменения гемостаза по данным тестов тромбодинамики и контракции сгустков крови у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 111-9. [Peshkova A.D., Safiullina S.I., Asarova D.G., Khafizova A.F., Ataullakhanov F.I., Litvinov R.I. Assessment of hemostatic function in women with a history of recurrent pregnancy loss using thrombodynamics and blood clot contraction tests. Obstetrics and Gynecology. 2019; (12): 111-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.111-119.
17. *Ложкин А.П., Пешкова А.Д., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И.* Разработка и применения нового метода контракции (ретракции) сгустка крови. Гены & Клетки. 2014; 9(3): 99-104. [Lozhkin A.P., Peshkova A.D., Ataullakhanov F.I., Litvinov R.I. Development and applications of a new technique to study blood clot contraction (retraction). Genes & Cells. 2014; 9(3): 99-104. (in Russian)].
18. *Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G.* et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. Talanta. 2018; 180: 282-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.055.
19. *Litvinov R.I., Weisel J.W.* Blood clot contraction: mechanisms, pathophysiology, and disease. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2023; 7(1): 100023. https://dx.doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100023.
20. *Siennicka A., Kłysz M., Chełstowski K., Tabaczniuk A., Marcinowska Z., Tarnowska P.* et al. Reference values of D-dimers and fibrinogen in the course of physiological pregnancy: the potential impact of selected risk factors - A pilot study. Biomed. Res. Int. 2020; 2020: 3192350. https://dx.doi.org/10.1155/2020/3192350.
21. *Bhave A.A.* Coagulopathies in pregnancy: what an obstetrician ought to know! J. Obstet. Gynaecol. India. 2019; 69(6): 479-82. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-019-01290-8.
22. *Ronenson A.M., Shifman E.M., Kulikov A.V., Raspopin Y.S., Görlinger K., Ioscovich A.M.* et al. Rotational thromboelastometry reference range during pregnancy, labor and postpartum period: A systematic review with meta-analysis. J. Obstet. Anaesth. Crit. Care. 2022; 12: 105-15. https://dx.doi.org/10.4103/JOACC.JOACC_21_22.
23. *Chan W.S., Lee A., Spencer F.A., Chunilal S., Crowther M., Wu W.* et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. J. Thromb. Haemost. 2010; 8(5): 1004-11. https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03783.x.
24. *Bhutani N., Jethani V., Jethani S., Ratwani K.* Coagulation profile and platelet parameters in pregnancy induced hypertension cases and normotensive pregnancies: A cross-sectional study. Ann. Med. Surg. (Lond). 2022; 80: 104124. https://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104124.
25. *Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А.*, ред. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. М.: StatusPraesens; 2018. 800с. [Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., ed. Early pregnancy. From pregravidar preparation to healthy gestation. Moscow: StatusPraesens; 2018. 800p. (in Russian)].
26. *Peshkova A.D., Safiullina S.I., Evtugina N.G., Baras Y.S., Ataullakhanov F.I., Weisel J.W.* et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss. Thromb. Haemost. 2019; 119(12): 1994-2004. https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1696972.
27. *Пешкова А.Д., Ложкин А.П., Фатхуллина Л.С., Малясёв Д.В., Бредихин Р.А., Литвинов Р.И.* Зависимость контракции (ретракции) сгустка от молекулярного и клеточного состава крови. Казанский медицинский журнал. 2016; 97(1): 70-7. [Peshkova A.D., Lozhkin A.P., Fathullina L.S., Malyasev D.V., Bredikhin R.A., Litvinov R.I. Dependence of clot contraction (retraction) on the molecular and cellular blood composition. Kazan Medical Journal. 2016; 97(1): 70-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17750/KMJ2016-70.
28. *Church B., Wall E., Webb J.R., Cameron C.E.* Interaction of treponema pallidum, the syphilis spirochete, with human platelets. PLoS One. 2019; 14(1): e0210902. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210902.
29. *Griffitha O.W., Chavan A.R., Protopapas S., Maziarz J., Romero R., Wagner G.P.* Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017; 114(32): E6566-75. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1701129114.
30. *Kohli S., Isermann B.* Placental hemostasis and sterile inflammation: New insights into gestational vascular disease. Thromb. Res. 2017;151(Suppl. 1):S30-3. https://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30063-4.

Поступила 24.05.2023
Принята в печать 07.06.2023
Received 24.05.2023
Accepted 07.06.2023

Сведения об авторах:
Сафиуллина Светлана Ильдаровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; врач-гематолог, Медицинский центр «Айболит», svetlana.ild.safiullina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4657-0140, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса д. 76, корп. 1, 420081, Россия, Казань, ул. Курская д. 8а.
Евтюгина Наталья Геннадьевна, аспирант кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, natalja.evtugyna@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4950-3691, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 111В.
Пешкова Алина Дмитриевна, к.б.н., старший преподаватель кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, alinapeshkova26@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8790-1818, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 111В.
Литвинов Рустем Игоревич, д.м.н., профессор, старший исследователь Отдела клеточной биологии и биологии развития Медицинского факультета, Пенсильванский университет, Филадельфия, США, rustempa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0643-1496
Автор, ответственный за переписку: Светлана Ильдаровна Сафиуллина, svetlana.ild.safiullina@gmail.com

Authors' information:
Svetlana I. Safiullina, M.D. Ph.D., Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Svetlana.ild.safiullina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4657-0140, 420012, 76 Karl Marx str., Kazan, Russian Federation, 420081, 8a Kyrskaya str., Kazan, Russian Federation.
Natalia G. Evtugina, PhD student, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, natalja.evtugyna@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4950-3691, 420008, 18 Kremlevskaya str., Kazan, Russian Federation.
Alina D. Peshkova, PhD, Senior Teacher, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, alinapeshkova26@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8790-1818, 420008, 18 Kremlevskaya str., Kazan, Russian Federation.
Rustem I. Litvinov, M.D., Ph.D., Dr. Sci., Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, 421 Curie Blvd., BRB II/III, Room 1116, Philadelphia, PA 19104-6058, USA, rustempa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0643-1496
Corresponding author: Svetlana I. Safiullina, svetlana.ild.safiullina@gmail.com

Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, Н.И. ФРОЛОВА, В.А. МУДРОВ, К.А. КАРГИНА, Е.А. ШАМЕТОВА, М.А. АГАРКОВА, Ч.Ц. ЖАМЬЯНОВА

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

Цель: *Оценить распространенность и характеристики постковидного синдрома (ПКС) у беременных женщин, не имеющих сопутствующей коморбидной патологии.*

Материалы и методы: *Для оценки независимого влияния новой коронавирусной инфекции на развитие ПКС в исследование включены женщины, не имеющие известных факторов риска: моложе 35 лет, без избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и хронических инфекционных заболеваний, переболевшие COVID-19 в июле–октябре 2021 г. Основная группа – пациентки с неосложненной беременностью (n=111), группа сравнения – небеременные женщины (n=181). Во всех случаях вирус SARS-CoV-2 идентифицирован в назофарингеальном материале методом ПЦР. Симптомами ПКС считали клинические проявления, отсутствовавшие до COVID-19, появившиеся не ранее 4 недель от начала заболевания и длившиеся не менее 2 месяцев, которые не могли быть объяснены альтернативными диагнозами. Статистическая база данных сформирована на основе первичной медицинской документации и опроса пациенток по специальной анкете с оценкой имеющихся симптомов по 10-балльной шкале.*

Результаты: *Беременные в 2,0 раза чаще болели COVID-19 в среднетяжелой и в 6,6 раза – в тяжелой форме в сравнении с небеременными женщинами (χ^2=16,42; p<0,001; ОШ=2,99 (95% ДИ 1,68; 5,35); p<0,001), что обусловило повышенный риск их госпитализации (ОШ=3,59 (95% ДИ 2,06; 6,25); p<0,001). Частота развития ПКС не имела различий и составила 93,7 и 97,2% соответственно (p>0,05). ПКС у беременных чаще проявлялся развитием одышки: 37,8% vs 26,5% (χ^2=4,13; p=0,043; ОШ=1,69 (95% ДИ 1,02; 2,80); p<0,05), при этом степени выраженности симптома в группах сравнения различий не имели. Кашель и учащенное мочеиспускание встречались с одинаковой частотой у беременных и небеременных, но их интенсивность преобладала в группе будущих матерей. У беременных реже отмечено выпадение волос – 46,8% vs 60,8% (χ2=5,4; p=0,021) при сходной степени выраженности симптома в группах. Головная боль возникала реже у беременных – 30,6% vs 43,1% (χ^2=4,52; p=0,034) и была менее интенсивной 3,0 (2,6; 5,2) vs 5,0 (5,0; 5,9) балла (p=0,047). Остальные симптомы ПКС (усталость/быстрая утомляемость, миалгия, потеря веса, боль в груди, сердцебиение, ухудшение памяти, расстройства сна, депрессия и др.) зарегистрированы с одинаковой частотой и степенью выраженности.*

Заключение: *Наше исследование продемонстрировало широкую распространенность ПКС у молодых исходно соматически здоровых беременных и небеременных женщин. Полученные факты относительно выявленных симптомов у беременных отчасти можно объяснить физиологическими гестационными изменениями организма матери. Однако необходимы дальнейшие масштабные и более долгосрочные исследования для выяснения патофизиологических механизмов развития ПКС и его возможных последствий у беременных.*

Ключевые слова: *COVID-19, беременность, постковидный синдром.*

Вклад авторов: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Агаркова М.А., Жамьянова Ч.Ц., Каргина К.А., Шаметова Е.А. – набор первичного материала, формирование баз данных; Мудров В.А. – статистическая обработка данных; Белокриницкая Т.Е. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Благодарность: Выражаем благодарность клиническим ординаторам кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования Читинской государственной медицинской академии за помощь в проведении анкетного опроса пациенток: Осмоновой Ш.Р., Микаелян Е.А., Тюкавкину А.В., Догоновой Д.Ц., Ослоповой А.А., Пивневой А.А., Ржевцевой А.В.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» 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: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Агаркова М.А., Жамьянова Ч.Ц. Постковидный синдром у беременных. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 60-68
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.54

T.E. BELOKRINITSKAYA, N.I. FROLOVA, V.A. MUDROV, K.A. KARGINA, E.A. SHAMETOVA, M.A. AGARKOVA, CH.TS. ZHAMIYANOVA

POSTCOVID SYNDROME IN PREGNANT WOMEN

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia

Objective: *To assess the prevalence and characteristics of postcovid syndrome (PCS) in pregnant women who have not concomitant comorbid pathology.*

Materials and methods: *To assess the independent impact of the novel coronavirus infection on the development of PCS, the investigation involved women who had no known risk factors: those who are younger than 35 years, are without overweight/obesity, diabetes mellitus, chronic hypertension, and other somatic and chronic infectious diseases, who experienced COVID-19 in July to October 2021.*

A study group consisted of patients without uncomplicated pregnancy (n=111); a comparison group included non-pregnant women (n=181). SARS-CoV-2 was identified by a polymerase chain reaction assay in the nasopharyngeal material in all cases. The symptoms of PCS were considered to be the clinical manifestations that were absent before COVID-19 and appeared not earlier than 4 weeks from the onset of the disease and lasted at least 2 months, which could not be explained by alternative diagnoses. The statistical database had been formed on the basis of primary medical documentation and an interview of the patients according to a special questionaire with an assessment of the existing symptoms on a 10-score scale.

Results: *The pregnant women were 2.0 and 6.6 times more likely to have been ill with moderate and severe COVID infection, respectively, as compared with non-pregnant women (χ^2=16.42; p<0.001; OR=2.99 (95% CI, 1.68; 5.35); p<0.001), which caused the increased risk of their hospitalization (OR=3.59 (95% CI, 2.06; 6.25); p<0.001). The incidence of PCS had no differences and amounted to 93.7 and 97.2%, respectively (p>0.05). PCS in the pregnant women was more frequently manifested by the development of dyspnea (37.8% vs 26.5%) (χ^2=4.13; p=0.043; OR=1.69 (95% CI, 1.02; 2.80); p<0.05); moreover, the severity of the symptom did not differ in the comparison groups. Coughing and frequent urination occurred with same frequency in the pregnant and non-pregnant women, but their intensity prevailed in the maternal group. The pregnant women were less likely to have hair loss (46.8% vs 60.8% (χ^2=5.4; p=0.021) with the symptom severity in the groups. Headache occurred less frequently in the pregnant women (30.6% vs 43.1% (χ^2=4.52; p=0.034) and was less intensive (3.0 (2.6; 5.2) vs 5.0 (5.0; 5.9) scores (p=0.047). Other PCS symptoms (fatigue/easy fatigability, myalgia, weight loss, chest pain, palpitation, memory impairment, sleep disorders, depression, etc.) were recorded with the same frequency and severity.*

Conclusion: *Our investigation has demonstrated the widespread prevalence of PCS in young initially somatically healthy pregnant and non-pregnant women. The obtained facts regarding the symptoms identified in the pregnant women can be partly explained by physiological gestational changes in the mother's body. However, further large-scale and longer-term investigations are needed to elucidate the pathophysiological mechanisms of the development of PCS and its possible consequences in pregnant women.*

Keywords: *COVID-19, pregnancy, postcovid syndrome.*

Authors' contributions: Belokrinitskaya T.E, Frolova N.I. – the concept and design of the investigation, writing the text; Agarkova M.A., Zhamiyanova Ch.Ts., Kargina K.A., Shametova E.A. – primary material collection, formation of databases; Mudrov V.A. – statistical data processing; Belokrinitskaya T.E. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Acknowledgement: The authors express their gratitude to the clinical residents Sh.R. Osmonova, E.A. Mikaelyan, A.V. Tyukavkina, D.Ts. Dogonova, A.A. Oslopova, A.A. Pivneva, and A.V. Rzhevtseva of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy for assistance in conducting a questionnaire survey of the patients.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Local Ethics Committee, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients have signed an informed consent form to publication to 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: Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A., Kargina K.A., Shametova E.A., Agarkova M.A., Zhamiyanova Ch.Ts. Postcovid syndrome in pregnant women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 60-68 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.54

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, возникшая в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй (Китай) и стремительно охватившая весь мир, стала одной из крупнейших эпидемий и тяжелейших испытаний для человечества и систем здравоохранения мира. С самого начала пандемии тяжелое течение болезни, индуцированное вирусом SARS-CoV-2 (Severe

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), вызывало серьезную озабоченность в связи с отсутствием эффективных методов лечения и профилактики заболевания. Однако по прошествии некоторого времени возникла еще одна проблема – появление комплекса самых разнообразных изнурительных симптомов после выздоровления пациентов. Многочисленные публикации в разных странах показали, что перенесенный COVID-19 оказывает долгосрочные патологические эффекты практически на все системы организма: дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, психическую, кожную, желудочно-кишечный тракт и др. [1–4]. Согласно проведенным исследованиям и активным опросам пациентов, среди выздоровевших людей значительная часть (от 35 до 87,5%) после острого периода инфекции продолжают страдать от различных симптомов, включая одышку, кашель, миалгию, усталость и головную боль [5–8].

К настоящему времени опубликованы данные о том, что люди, перенесшие COVID-19 в бессимптомной или легкой форме, также впоследствии длительно страдают от постковидного синдрома (ПКС) [8]. Данный факт позволяет заключить, что НКИ наносит значительно больший ущерб здоровью человека, чем проявляется у инфицированных людей в острый период заболевания.

На современном этапе изучения проблемы в мире отсутствует единая номенклатура симптомов, сохраняющихся после выздоровления от COVID-19; длительность периодов их проявления различается в определениях, данных такими ведущими международными организациями, как CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Центры по контролю и профилактике заболеваний, США) и NICE (National Institute of Health and Care Excellence – Национальный институт передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи, Великобритания) [1, 9, 10].

Greenhalgh T. et al. (2020) определили симптомы ПКС за пределами 3 недель от начала заболевания как подострый период COVID-19, а более 12 недель – как хронический COVID-19 [9]. Эксперты CDC предложили разделить заболевание на 3 периода от момента появления симптомов: острый (первые 2 недели), подострый (от 2 до 4 недель), период поздних осложнений (более 4 недель – Post-COVID-19 syndrome, Long Covid) [10].

Согласно консенсусу экспертов ВОЗ от 6 октября 2021 г. по лечению пациентов с COVID-19, ПКС – это состояния после COVID-19, возникающие у лиц с вероятным или подтвержденным заражением SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после появления симптомов COVID-19, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, но также и другие, которые обычно оказывают влияние на повседневную активность. Симптомы могут проявляться впервые, после первоначального выздоровления после острого эпизода COVID-19, или сохраняться после первоначального заболевания; могут персистировать или рецидивировать с течением времени; при этом не существует минимального количества симптомов, необходимых для постановки диагноза [11]. ПКС внесен в Международную классификацию болезней (МКБ-10) под кодом U09.9 в формулировке «Состояние после COVID-19 неуточненное».

Несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных распространенности, клинической картине, диагностике и лечению ПКС, в отечественных и международных базах данных мы обнаружили лишь единичные упоминания о данном осложнении COVID-19 у беременных женщин [12].

Цель исследования: оценить распространенность и характеристики ПКС у беременных женщин, не имеющих сопутствующей коморбидной патологии.

Материалы и методы

Существует мнение, что ПКС обусловлен наличием у пациентов «факторов риска» – ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, позднего возраста [13]. Для оценки независимого влияния НКИ на развитие ПКС в исследование включены женщины, не имеющие известных факторов риска: моложе 35 лет, без избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и хронических инфекционных заболеваний. Основную группу составили пациентки с неосложненной беременностью (n=111), группу сравнения – небеременные женщины (n=181), переболевшие COVID-19 в июле–октябре 2021 г. Во всех случаях вирус SARS-CoV-2 был идентифицирован в назофарингеальном материале методом полимеразной цепной реакции [14, 15].

Тяжесть острого заболевания COVID-19 у пациентов была ранжирована как легкая, умеренная или тяжелая (случаев критического течения не было) в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по COVID-19 [14, 15]. Продолжительность заболевания была рассчитана с первого дня появления клинических симптомов COVID-19 до клинического и вирусологически подтвержденного выздоровления. Симптомами ПКС считали клинические проявления, возникающие не ранее 4 недель от начала заболевания и длящиеся не менее 2 месяцев, которые не могли быть объяснены альтернативными диагнозами [3, 5, 10].

Все участники исследования оценивали симптомы, которые отсутствовали до заболевания COVID-19 и появились после выздоровления [3, 5]. Для исключения симптомов предменструального синдрома, имеющих сходную клиническую картину с проявлениями постковидных нарушений, небеременные женщины оценивали наличие стойких симптомов в 1-ю фазу менструального цикла. Для оценки степени выраженности симптомов мы использовали шкалу Йоркширского скрининга на реабилитацию после COVID-19 (COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screen, C19-YRS), согласно которой участники нашего исследования оценивали каждый симптом в баллах от 0 (нет проблем) до 10 (беспокоит экстремально) [5].

Для формирования базы данных была разработана специальная анкета, содержащая информацию о социальных, медико-биологических, клинических характеристиках обследуемых, для заполнения которой использовали первичную медицинскую документацию (индивидуальная карта беременной – форма 111/у, медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, – форма 025/у, история болезни – форма 003/у, история родов – форма N 096/у-20), для оценки симптомов ПКС проводили дополнительный опрос пациенток.

Статистический анализ

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [16, 17]. Анализ нормальности распределения количественных и порядковых признаков, с учетом численности исследуемых групп, равной более 50 женщин, проводился путем оценки критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни (U). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10, использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. В ситуациях, когда количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 5, использовался точный критерий Фишера. Во всех случаях $p<0,05$ считали статистически значимым. Учитывая ретроспективный анализ результативных и факторных признаков, оценка значимости различий номинальных данных проводилась за счет определения отношения шансов (ОШ). Статистическая значимость (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика пациенток групп сравнения по возрасту и клиническому течению COVID-19. Возраст пациенток в исследуемых клинических группах не имел статистически значимых различий и составил 27,0 (26,5; 28,4) года у беременных и 25,0 (25,0; 26,6) года – у небеременных женщин (p=0,06) (табл. 1).

При оценке степени тяжести течения COVID-19 установлено, что исходно здоровые беременные в 2,0 раза чаще заболевали в среднетяжелой и в 6,6 раза – в тяжелой форме в сравнении с небеременными женщинами, сопоставимыми по соматическому анамнезу (χ^2=16,42; p<0,001). В целом вероятность развития среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 практически в 3,0 раза превышает таковую у небеременных пациенток (ОШ=2,99 [95% ДИ 1,68; 5,35], p<0,001), что позволяет считать беременных входящими в группу высокого риска. Данный факт подтверждается большим числом беременных пациенток, требующих стационарного лечения: 39,6% против 15,5% (χ^2=21,64; p<0,001). Риск госпитализации беременной превышает таковой у небеременной женщины практически в 3,6 раза (ОШ=3,59 [95% ДИ 2,06; 6,25]; p<0,001).

В первый год пандемии многочисленными авторами был сделан вывод, что беременные женщины с COVID-19 не имели более высокого риска развития тяжелых симптомов и в большинстве случаев характеризовались бессимптомным и легким течением заболевания [18–21]. Однако в последующем в исследованиях, проведенных в разных странах, был выявлен риск более тяжелого течения НКИ у беременных в сравнении с общей популяцией [22–25]. Данный факт авторы объясняют, во-первых, процессом естественной мутации вируса SARS-CoV-2 и возникновением более вирулентного и патогенного штамма Дельта, который доминировал в мире во второй год пандемии [26, 27]; во-вторых, гестационными физиологическими изменениями в дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, гемокоагуляционной и других важнейших системах организма матери, создающими преморбидный фон для более высокой восприимчивости к респираторным вирусным

Таблица 1. Характеристика пациенток групп сравнения по возрасту и клиническому течению COVID-19

Параметр исследования		Группы исследования		Тестовая статистика
		Беременные (n=111)	Небеременные женщины (n=181)	
Возраст, лет		27,0 (26,5; 28,4)	25,0 (25,0; 26,6)	H=9,23, df=4, p=0,060
Степень тяжести COVID-19	Легкая	67,6% (75/111)	86,2% (156/181)	χ^2=16,42, df=2, p<0,001
	Средняя	25,2% (28/111)	12,7% (23/181)	
	Тяжелая	7,2% (8/111)	1,1% (2/181)	
Лечение	Амбулаторное	60,4% (67/111)	84,5% (153/181)	χ^2=21,64, df=1, p<0,001
	Стационарное	39,6% (44/111)	15,5% (28/181)	

агентам, более тяжелым патологическим нарушениям и, соответственно, более тяжелому течению инфекционного процесса [14, 23, 24, 28].

Частота развития ПКС не имела статистически значимых различий в заявленных группах пациенток и составила 93,7% (104/111) у беременных и 97,2% (176/181) у небеременных (F=0,25; p>0,05). Мы не встретили в доступной литературе сведений о распространенности данного осложнения COVID-19 у беременных. Отечественные и зарубежные авторы приводят очень вариабельные популяционные показатели: от 13,3 до 96,0%, но в большинстве наблюдений это более 50,0% [3, 8].

Достаточно высокую распространенность стойких симптомов после выздоровления от НКИ у пациенток, включенных в наше исследование, мы объясняем тем, что женщины были молоды, исходно соматически здоровы и поэтому более тщательно фиксировали внимание на любом ранее отсутствующем у них клиническом признаке.

Виды и частота стойких симптомов после выздоровления от COVID-19 у беременных и небеременных женщин представлены в таблице 2, оценка степени тяжести в баллах приведена в таблице 3.

В нашем исследовании усталость и/или быстрая утомляемость оказались самыми распространенными симптомами ПКС (71,2% (79/111) в группе беременных, 71,8% (130/181) у небеременных женщин, p_{χ^2}=0,91), что совпадает с выводами других отечественных авторов, выявивших в масштабном опросе (n=1400) частоту развития данного осложнения около 80% [3]. Мы не обнаружили различий как по распространенности этого симптома, так и по степени его тяжести (5,0 против 5,0 балла, p=0,30) у беременных и небеременных женщин, что, вероятно, связано с их молодым возрастом и отсутствием фоновой соматической патологии.

Ухудшение памяти было вторым по распространенности симптомом, который появился в постковидном периоде у пациенток исследуемых нами групп. Частота и степень выраженности осложнения не имела значимых различий у беременных и небеременных женщин (54,1% (60/111) и 49,2% (89/181), p_{χ^2}=0,42; 4,0 [3,8; 4,7] и 5,0 [4,9; 5,8] балла, p=0,16). Отметим, что аналогичную частоту встречаемости нарушений памяти (50%) выявил метаанализ Shan D. et al. (2022), объяснивший развитие дефицита выраженными двусторонни-

Таблица 2. Виды и частота стойких симптомов после выздоровления от COVID-19 у обследуемых женщин

Симптомы постковидного синдрома	Группы исследования		ОШ (95% ДИ)	Тестовая статистика
	Беременные (n=111)	Небеременные женщины (n=181)		
Усталость и/или быстрая утомляемость	71,2% (79/111)	71,8% (130/181)	0,97 (0,57; 1,63)	χ^2=0,01, p=0,91
Миалгия	25,2% (28/111)	31,5% (57/181)	0,73 (0,43; 1,25)	χ^2=1,31, p=0,25
Потеря веса	19,8% (22/111)	18,8% (34/181)	1,07 (0,59; 1,94)	χ^2=0,05, p=0,83
Одышка	37,8% (42/111)	26,5% (48/181)	1,69 (1,02; 2,80)	χ^2=4,13, p = 0,043
Боль в груди	16,2% (18/111)	18,2% (33/181)	0,87 (0,46; 1,63)	χ^2 = 0,19, p=0,66
Кашель	40,5% (45/111)	43,6% (79/181)	0,88 (0,54; 1,42)	χ^2=0,27, p=0,6
Сердцебиение	27,0% (30/111)	29,8% (54/181)	0,87 (0,51; 1,47)	χ^2=0,26, p=0,61
Ухудшение памяти	54,1% (60/111)	49,2% (89/181)	1,22 (0,76; 1,95)	χ^2=0,66, p=0,42
Бессонница	24,3% (27/111)	26,0% (47/181)	0,92 (0,53; 1,58)	χ^2=0,1, p=0,75
Головная боль	30,6% (34/111)	43,1% (78/181)	0,58 (0,35; 0,96)	χ^2=4,52, p=0,034
Сонливость	37,8% (42/111)	43,6% (79/181)	0,8 (0,5; 1,3)	χ^2=0,96, p=0,33
Депрессия	26,1% (29/111)	19,9% (36/181)	1,42 (0,81; 2,49)	χ^2=1,55, p=0,21
Диарея	7,2% (8/111)	14,4% (26/181)	0,46 (0,2; 1,06)	χ^2=3,43, p=0,065
Запор	9,9% (11/111)	7,7% (14/181)	1,31 (0,57; 3,0)	χ^2=0,18, p=0,67
Учащенное мочеиспускание	6,3% (7/111)	7,7% (14/181)	0,8 (0,31; 2,05)	χ^2=0,05, p=0,82
Выпадение волос	46,8% (52/111)	60,8% (110/181)	0,57 (0,35; 0,92)	χ^2=5,4, p=0,021
Кожные проявления	7,2% (8/111)	6,6% (12/181)	1,09 (0,43; 2,77)	χ^2=0,002, p=0,96

Примечание: χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – уровень статистической значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Сравнительная оценка степени тяжести симптомов ПКС у беременных и небеременных женщин

Симптомы	Группы исследования		Тестовая статистика
	Беременные (n=111)	Небеременные женщины (n=181)	
Усталость или быстрая утомляемость, баллы	5,0 (4,2; 6,0)	5,0 (4,6; 6,1)	U=4701,0, p=0,3
Миалгия, баллы	5,0 (4,2; 6,6)	5,0 (4,3; 6,1)	U=759,0, p=0,71
Потеря веса, баллы	5,0 (4,0; 5,4)	3,0 (3,0; 4,1)	U=273,0, p=0,09
Одышка, баллы	5,0 (4,7; 5,9)	4,0 (3,6; 4,5)	U=759,5, p=0,06
Боль в груди, баллы	3,5 (3,0; 4,3)	3,0 (3,0; 4,1)	U=280,0, p=0,73
Кашель, баллы	5,0 (5,0; 6,1)	4,0 (3,9; 4,5)	U=1348,0, p=0,024
Сердцебиение, баллы	4,0 (3,1; 5,3)	3,0 (2,6; 4,5)	U=688,0, p=0,25
Ухудшение памяти, баллы	5,0 (4,9; 5,8)	4,0 (3,8; 4,7)	U=2314,0, p=0,16
Бессонница, баллы	3,0 (2,6; 4,9)	5,0 (4,4; 5,1)	U=519,5, p=0,19
Головная боль, баллы	3,0 (2,6; 5,2)	5,0 (5,0; 5,9)	U=1014,0, p=0,047
Сонливость, баллы	5,0 (4,5; 5,4)	5,0 (4,8; 5,9)	U=1438,5, p=0,23
Депрессия, баллы	6,0 (4,8; 6,2)	4,0 (3,7; 4,7)	U=387,0, p=0,072
Диарея, баллы	3,5 (3,0; 6,3)	3,0 (3,0; 4,7)	U=93,5, p=0,67
Запор, баллы	5,0 (3,7; 6,1)	3,0 (2,7; 3,7)	U=52,5, p=0,17
Учащенное мочеиспускание, баллы	5,0 (3,6; 5,8)	2,5 (2,1; 3,2)	U=22,5, p=0,044
Выпадение волос, баллы	6,0 (5,5; 6,5)	5,0 (5,0; 5,6)	U=2491,0, p=0,18
Кожные проявления, баллы	2,0 (2,0; 3,5)	2,5 (2,4; 4,3)	U=47,5, p=0,97

Примечание: U – критерий Манна–Уитни, p – уровень статистической значимости.

ми метаболическими нарушениями в отделах центральной нервной системы, ответственных за когнитивные процессы, краткосрочное и долгосрочное запоминание информации [29].

На третьем ранговом месте был такой дерматологический симптом, как выпадение волос, частота которого в целом составила 55,5% (162/292) и превышала показатели, приводимые другими авторами, – 16,5% [8], 35,1% [3]. Интересно, что показатель частоты выпадения волос у беременных был ниже такового у небеременных женщин: 46,8% (52/111) против 60,8% (110/181) соответственно ($p_{\chi 2}$=0,021) при сходной интенсивности выраженности симптома 6,0 [5,5; 6,5] против 5,0 [5,0; 5,6] балла (p=0,18). Данный факт обусловлен тем, что под влиянием повышенных уровней эстрогенов и андрогенов, характерных для периода гестации, отмечаются удлинение фазы и ускорение темпов роста волос, изменение текстуры (чаще утолщение, огрубение) с последующим уменьшением их выпадения [28, 30].

Кашель – четвертый по частоте встречаемости симптом ПКС у беременных, величина удельного веса которого не отличалась от таковой в группе небеременных женщин: 40,5% (45/111) против 43,6% (79/181) соответственно ($p_{\chi 2}$=0,60). Отметим, что степень выраженности кашля преобладала в группе будущих матерей – 5,0 [5,0; 6,1] против 4,0 [3,9; 4,5] балла (p=0,024). Выявленные отличия мы объясняем, во-первых, более тяжелым течением COVID-19 (табл. 1); во-вторых, наличием у беременных гастроэзофагеального рефлюкса, обусловленного повышением внутрибрюшного давления, частота которого при неосложненной гестации достигает 50–75% [31, 32]. Более того, в исследовании Рябовой М.А. и соавт. (2016) обнаружено, что гастроэзофагеальный рефлюкс являлся причиной кашля у 77% беременных без бронхолегочной патологии в анамнезе [32].

ПКС у беременных чаще, в сравнении с небеременными, проявлялся развитием одышки: 37,8% (42/111) против 26,5% (48/181) соответственно ($p_{\chi 2}$=0,043). Вероятность сохранения одышки у беременных в периоде после выздоровления от НКИ в 1,7 раза превышает таковую у небеременных пациенток (ОШ=1,69 (95% ДИ 1,02; 2,80), p<0,05), что позволяет считать беременных входящими в группу риска. Известно, что на поздних сроках беременности в связи со значительным увеличением размеров матки функциональная остаточная емкость легких и общий объем легких уменьшаются, снижается дыхательная экскурсия легких. Это влечет за собой повышение частоты дыхательных движений на 10% и появление одышки даже при незначительной физической нагрузке [28]. С другой стороны, Miwa M. et al. (2021) обнаружили, что стойкие значительные нарушения функции легких наблюдались у 47% пациентов, не получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких во время заболевания COVID-19 [33], что обусловлено

вирус-индуцированным воспалением, гиперпродукцией цитокинов, поражением эндотелия сосудов, гемокоагуляционными и иммунными нарушениями, оксидативным стрессом [3, 6]. В целом, по данным различных общепопуляционных исследований, частота встречаемости одышки после перенесенной SARS-COV-2-инфекции варьирует в очень широких пределах, от 7,7 до 87,1%, что обусловлено существенной неоднородностью возрастных, этнических и медико-социальных групп обследованных пациентов [2, 3, 7, 8].

Сонливость зарегистрирована у беременных с такой же частотой, как и одышка, однако распространенность нарушений сна в сравниваемых группах не имела отличий: 37,8% (42/111) у беременных и 43,6% (79/181) у небеременных женщин ($p_{\chi 2}$=0,33). Аналогичные закономерности выявлены нами для бессонницы (24,3% (27/111) против 26,0% (47/181), $p_{\chi 2}$=0,75) и депрессии (26,1% (29/111) против 19,9% (36/181), $p_{\chi 2}$=0,21). По данным отечественного популяционного исследования, эти симптомы отмечали значительно большая доля переболевших COVID-19 людей обоих полов, разных возрастных групп, в том числе имеющих хронические соматические заболевания: сонливость – 72%; бессонницу – 70–78%; депрессию – 68,6% [3].

Мы получили сопоставимые результаты с данными Воробьева П.А. и соавт. (2021) по распространенности симптома головной боли в постковидном периоде: 43,1% (78/181) у обследованных нами небеременных женщин *vs* 43,8% у пациентов в общей популяции [3]. Отметим, что частота и степень выраженности этого симптома были значимо меньше в группе беременных – 30,6% (34/111) в сравнении с молодыми небеременными женщинами ($p_{\chi 2}$=0,034); 3,0 (2,6; 5,2) против 5,0 (5,0; 5,9) балла (p=0,047). Данный факт нуждается в дальнейшем изучении в больших по численности группах с дополнительным применением нейрофизиологических и лучевых методов исследования.

Остальные симптомы ПКС встречались в заявленных группах пациенток со значительно меньшей частотой (табл. 2). Однако отметим, что у беременных женщин в сравнении с небеременными отмечается большая интенсивность учащенного мочеиспускания: 5,0 (3,6; 5,8), 2,5 (2,1; 3,2) балла (p=0,044) соответственно (табл. 3), что объясняется анатомо-физиологическими особенностями мочевыводящей системы в период гестации: смещением мочевого пузыря кверху, повышением его рецепторной возбудимости и давлением на него растущей маткой [28].

Таким образом, беременные без исходной соматической патологии составляют группу высокого риска по среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19. ПКС развился у 93,7% (104/111) беременных и значимо чаще проявлялся одышкой, большей интенсивностью кашля и учащенного мочеиспускания; реже отмечены выпадение волос и головная боль, которая характеризовалась еще и меньшей интенсивностью, чем у небеременных женщин.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало широкую распространенность ПКС у молодых исходно соматически здоровых беременных и небеременных женщин. Полученные факты относительно выявленных симптомов у беременных отчасти можно объяснить физиологическими гестационными изменениями организма матери. Однако необходимы дальнейшие масштабные и более долгосрочные исследования для выяснения патофизиологических механизмов развития ПКС и его возможных последствий у беременных.

Литература/References

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188
2. *Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И., Дорошенко Д.А.* Постковидный синдром в акушерстве и репродуктивной медицине. Проблемы репродукции. 2021; 27(6): 30-40. [Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I., Doroshenko D.A. Post-COVID-19 syndrome in obstetrics and reproductive medicine. Russian Journal of Human Reproduction. 2021; 27(6): 30 40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20212706130.
3. *Воробьев П.А.*, ред. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96. [Vorobyev P.A., ed. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with post-COSVID syndrome on an outpatient basis. Problems of Standardization in Healthcare. 2021; (7-8): 3-96. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096.
4. *Baig A.M.* Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. J. Med. Virol. 2021; 93(5): 2555-6. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26624.
5. *Sivan M., Taylor S.* NICE guideline on long COVID. BMJ. 2020; 371: m4938. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4938.
6. *Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B.* Post-COVID-19 syndrome. Nurs. Res. 2022; 71(2): 164-74. https://dx.doi.org/10.1097/NNR.0000000000000565.
7. *Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H.* Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int. J. Clin. Pract. 2020; 75: e13746. https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13746.
8. *Kayaaslan B., Eser F., Kalem A.K., Kaya G., Kaplan B., Kacar D.* et al. Post-COVID syndrome: a single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. J. Med. Virol. 2021; 93(12): 6566-74. https://dx.doi.org/10.1002/jmv.27198.
9. *Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L.* Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ. 2020; 370: m3026. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026.
10. *Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L.* Defining post-COVID symptoms (postacute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(5): 2621. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18052621.
11. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus 6 October 2021. 27p. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
12. *Machado K., Ayuk P.* Post-COVID-19 condition and pregnancy. Case Rep. Womens Health. 2023; 37: e00458. https://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00458.

13. *Ludvigsson J.F.* Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatr. 2021; 110: 914-21. https://dx.doi.org/10.1111/apa.15673.

14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 5 (28.12.2021). 135с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Methodological guidelines «Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19». Version 5 (28.12.2021). 135p. (in Russian)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf

15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022). 260с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 17 (28.01.2023). 260p. (in Russian)]. Availadle at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf

16. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. Availadle at: https://www.icjme.org Accessed 25.02. 2023.

17. *Lang T.A., Altman D.G.* Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016; 25(3): 31-6. https://dx.doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4.

18. *Zambrano L.D., Ellington S., Strid P., Galang R.R., Oduyebo T., Tong V.T.* et al.; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – united states, January 22-October 3, 2020. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2020; 69(44): 1641-7. https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3.

19. *Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И.* Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 48-54. [Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of a new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women in Siberia and the Far East. Obstetrics and Gynecology. 2021; (2): 48-54. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54.

20. *Gulic T., Blagojevic Zagorac G.* COVID-19 and pregnancy: are they friends or enemies? Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2021; 42(1): 57-62. https://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2020-0054.

21. *Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S.* et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev. Med. Virol. 2021; 31(5): 1-16. https://dx.doi.org/10.1002/rmv.2208.

22. *Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А.* Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021г. Гинекология. 2021; 23(5): 421-7. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Kolmakova K.A., Shametova E.A. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. Gynecology. 2021; 23(5): 421-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2021.5.201107.

23. *Wang H., Li N., Sun C., Guo X., Su W., Song Q.* et al. The association between pregnancy and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Emerg. Med. 2022; 56: 188-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2022.03.060.

24. *Mihajlovic S., Nikolic D., Santric-Milicevic M., Milicic B., Rovcanin M., Acimovic A., Lackovic M.* Four waves of the COVID-19 pandemic: comparison of clinical and pregnancy outcomes. Viruses. 2022; 14(12): 2648. https://dx.doi.org/10.3390/v14122648.

25. *Vousden N., Ramakrishnan R., Bunch K., Morris E., Simpson N., Gale C.* et al. Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2022; 101(4): 461-70. https://dx.doi.org/doi.org/10.1111/aogs.14329.

26. *Andeweg S.P., Vennema H., Veldhuijzen I., Smorenburg N., Schmitz D., Zwagemaker F.*; SeqNeth Molecular surveillance group; RIVM COVID-19 Molecular epidemiology group. Elevated risk of infection with SARS-CoV-2 Beta, Gamma, and Delta variant compared to Alpha variant in vaccinated individuals. Sci. Transl. Med. 2022; 15(684): eabn4338. https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abn4338.

27. *Sharif N., Alzahrani K.J., Ahmed S.N., Khan A., Banjer H.J., Alzahrani F.M.* et al. Genomic surveillance, evolution and global transmission of SARS-CoV-2 during 2019–2022. PLoS One. 2022; 17(8): e0271074. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0271074.

28. *Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е.* Клинические нормы. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 352с. [Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Clinical norms. Obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 352p. (in Russian)].

29. *Shan D., Li S., Xu R., Nie G., Xie Y., Han J.* et al. 2022; 14: 1077384. https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.1077384.

30. ACOG. Your pregnancy and childbirth: month to month from the American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG; Seventh edition. January 26, 2021. 762p. Available at: https://www.acog.org/womens-health/your-pregnancy-and-childbirth

31. *Malfertheiner M., Malfertheiner P., Costa S.D., Pfeifer M., Ernst W., Seelbach-Göbel B., Malfertheiner F.S.* Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Z. Gastroenterol. 2015; 53(9): 1080-3. https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1399453.

32. *Рябова М.А., Шумилова Н.А., Лаврова О.В., Пестакова Л.В., Федотова Ю.С.* Дифференциальная диагностика причин кашля у беременных. Вестник оториноларингологии. 2016; 81(4): 50-3. [Riabova M.A., Shumilova N.A., Lavrova O.V., Pestakova L.V., Fedotova Yu.S. Differential diagnostics of the causes responsible for a cough in the pregnant women. Bulletin of Otorhinolaryngology. 2016; 81(4): 50-3. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/otorino201681450-53.

33. *Miwa M., Nakajima M., Kaszynski R.H., Hamada S., Ando H., Nakano T.* et al. Abnormal pulmonary function and imaging studies in critical COVID-19 survivors at 100 days after the onset of symptoms. Respir. Investig. 2021; 59(5): 614-21. https://dx.doi.org/1016/j.resinv.2021.05.005.

Поступила 01.03.2023
Принята в печать 13.06.2023
Received 01.03.2023
Accepted 13.06.2023

Сведения об авторах:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Фролова Наталия Ивановна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.

Мудров Виктор Андреевич, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Каргина Кристина Андреевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, kristino4ka100@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8817-6072, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Шаметова Евгения Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, solnce181190@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2205-2384, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Агаркова Мария Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, rinary_19@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-4924-1475, 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а.
Жамьянова Чимита Цыреновна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, chimita_tunka@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-5293-615X, 672000, Россия, Чита, ул. Горького 39а.
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Евгеньевна Белокриницкая, tanbell24@mail.ru

Authors' information:
Tatiana E. Belokrinitskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(3022)32-30-58, tanbell24@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5447-4223, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Natalya I. Frolova, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, taasyaa@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Viktor A. Mudrov, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7433-6012, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Kristina A. Kargina, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, kristino4ka100@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8817-6072, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Evgeniya A. Shametova, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, solnce181190@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2205-2384, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Maria A. Agarkova, Clinical Resident at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, rinary_19@mail.ru, https://orcid.org/0009-0005-4924-1475, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Chimita Ts. Zhamiyanova, Clinical Resident at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, chimita_tunka@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-5293-615X, 672000, Russia, Chita, Gorky str., 39a.
Corresponding author: Tatiana E. Belokrinitskaya, tanbell24@mail.ru

С.А. ЛЕВАКОВ[1], А.В. МОХ[2]

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Цель: *Оценить сопряженность истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) с гиперандрогенией (ГА).*
Материалы и методы: *Выполнено проспективное когортное контролируемое исследование (период исследования: 2014–2019 гг.). Клиническая база: родильный дом № 1, филиал ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова (Москва). Включены 98 женщин: 63 – с ИЦН (основная группа), 35 – без ИЦН (группа контроля). ГА оценена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по стероидному профилю и количественному определению стероидов мочи. Статистический анализ данных выполнен с применением программ Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0. Оценена сопряженность ГА с ИЦН.*
Результаты: *ИЦН, независимо от наличия ГА, сопряжена с факторами отягощенного репродуктивного анамнеза (числом беременностей (p=0,00008); сроком преждевременных родов (p=0,04); частотой невынашивания беременности (p<0,001); опытом применения серкляжа (p=0,49); прегестационным весом, превышающим норму (ОШ=4,16; 95% ДИ 1,32–13,31)). ИЦН сопряжена с ГА (ОШ=3,48; 95% ДИ 1,37–8,84). ГА у женщин с ИЦН сопряжена с более ранним возрастом менархе (p=0,01) и более старшим возрастом при настоящей беременности (p=0,002).*
Гестационные факторы риска ассоциированной с ГА ИЦН: отсутствие прогестеронотерапии в преконцепционном периоде/I триместре беременности (ОШ=10,23; 95% ДИ 1,12–93,35); бóльшая частота угрожающего самопроизвольного выкидыша (СВ) (ОШ=5,38; 95% ДИ 1,83–15,79), начавшегося СВ (p=0,01); длина шейки матки 10 мм и менее; сумма баллов оценки ИЦН более 6; значительно более ранний срок беременности при диагностике ИЦН (19 недель и менее).
Заключение: *Бессимптомное начало ИЦН не позволяет реализовать современную профилактику, ограничивает возможности консервативного ведения. Назначение женщинам с ГА препаратов прогестерона в преконцепционном периоде/I триместре беременности следует рассматривать мерой профилактики ИЦН.*

Ключевые слова: *гиперандрогения, истмико-цервикальная недостаточность, синдром поликистозных яичников, невынашивание, беременность.*

Вклад авторов: Леваков С.А. – разработка дизайна клинического исследования, осуществление руководства; Мох А.В. – разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Леваков С.А., Мох А.В. Гиперандрогения как фактор риска истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 69-79
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.36

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

HYPERANDROGENISM AS A RISK FACTOR FOR ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

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

Objective: *To assess the association of isthmic-cervical insufficiency (ICI) with hyperandrogenism (HA).*
Materials and methods: *A prospective cohort controlled study was performed (the study period was 2014–2019). The clinical base was Maternity Hospital One, Branch, L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital Sixty-Seven (Moscow). The study involved 98 women, including 63 with ICI (a study group) and 35 without ICI (a control group). HA was evaluated by high-performance liquid chromatography according to the steroid profile and*

quantitative determination of urinary steroids. The data were statistically analyzed using the programs of Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0. The association of HA with ICI was assessed.

Results: *Regardless of the presence of HA, ICI is associated with the factors of a compromised reproductive history (the number of pregnancies, p=0.00008; the term of premature birth (p=0.04); with the frequency of miscarriage (p<0.001); with the experience in using cerclage (p=0.49); with the pregestational weight exceeding the norm (OR=4.16; 95% CI, 1.32–13.31)). ICI is associated with HA (OR=3.48; 95% CI, 1.37–8.84). HA in the women with ICI is associated with an earlier age at menarche (p=0.01) and an older age during the current pregnancy (p=0.002).*

The gestational risk factors of HA-associated ICI are shown to be the absence of progesterone therapy in the preconception period/the first trimester of pregnancy (OR=10.23; 95% CI. 1.12–93.35); the greater frequency of threatening spontaneous abortion (SA) (OR=5.38; 95% CI 1.83–15.79); that of imminent SA (p=0.01); the length of the cervix is 10 mm or less; ICI totals more than 6 scores; the significantly earlier gestational period in the diagnosis of ICI (19 weeks or less).

Conclusion: *The asymptomatic onset of ICI cannot implement modern prevention, limits the possibilities of medical management. Prescribing progesterones to woman with HA in the preconceptional period/the first trimester of pregnancy should be considered as a measure for the prevention of ICI.*

Keywords: *hyperandrogenism, isthmic-cervical insufficiency, polycystic ovary syndrome, miscarriage, pregnancy.*

Authors' contributions: Levakov S.A. – development of the design of the clinical trial, supervision; Mokh A.V. – development of the design of the investigation, collection and analysis of the findings, writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to 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: Levakov S.A., Mokh A.V.
Hyperandrogenism as a risk factor for isthmic-cervical insufficiency.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 69-79 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.36

Патогенез истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) окончательно не изучен [1], разнороден [2]; не исключена ее идиопатическая форма [3]. В зарубежных руководствах к факторам риска ИЦН в первую очередь отнесены привычная потеря беременности во II триместре [3, 4], перенесенный в анамнезе преждевременный разрыв плодных оболочек в сроке беременности менее 27 недель [4] или 32 недель [3, 5], длина шейки матки (ШМ) до 27 недель беременности менее 25 мм, травма ШМ, врожденные аномалии матки или аномалии развития соединительной ткани (например, синдром Элерса–Данлоса) [1–5], перенесенное внутриутробно воздействие диэтилстильбэстрола [1, 3, 4]. В России факторы риска ИЦН четко разграничены на 7 групп (функциональные, анатомические, особенности настоящей беременности, генетические и врожденные, экстрагенитальные, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, инфекционно-воспалительные и дисбиотические состояния), первостепенным из которых признана гиперандрогения (ГА) как яичникового (синдром поликистозных яичников), так и надпочечникового (адреногенитальный синдромом) генеза [2]. В отечественной балльной шкале оценки ИЦН [6] ГА во время беременности, наравне с данными трансвагинальной эхографии (расположение ШМ и предлежащей части плода, длина ШМ и раскрытие внутреннего зева) и анамнеза (сведения о перенесенном ранее позднем самопроизвольном выкидыше/ИЦН), оценивается как ее самостоятельный признак (2 балла), а сумма баллов 5–6 и более уже требует коррекции ИЦН.

ГА – это патологическое состояние, обусловленное избыточной продукцией андрогенов яичниками и/или надпочечниками или повышением локальной тканевой чувствительности к циркулирующим андрогенам, распространенность которого среди женщин составляет от 10 до 20% [7]. Синдром ГА заслуживает пристального внимания не только эндокринологов, но и акушеров-гинекологов, репродуктологов [8]. Сведения об эпидемиологии ГА у женщин с ИЦН, способах и эффективности ее коррекции отсутствуют в широком доступе. Значительно чаще отражается роль андрогенов в развитии кардиоваскулярных заболеваний и бесплодия [9], особенностях течения беременности и родоразрешения [10], метаболизме матери, функции плаценты и росте плода [11], сосудистых и плацентарных изменениях, значимых в патогенезе преэклампсии [12], гипертензии и дисбактериозе кишечника [13], репродуктивных потерях [14, 15]. ГА в целом общепризнана фактором риска репродуктивных потерь [7, 8, 16], но дискуссионные вопросы сохраняются. Наиболее часто выявляемой причиной ГА считается синдром поликистозных яичников (СПЯ), который наравне с ожирением, сахарным диабетом, кардиоваскулярными расстройствами, депрессией/тревожными расстройствами и др. прогнозируем по нарушению фертильности [17, 18, 19]. Однако в отечественных рекомендациях «Синдром поликистозных яичников» (2022) [20] отмечено, что СПЯ действительно характеризуется 3–4-кратным повышением риска осложнений беременности (гестационного сахар-

ного диабета, артериальной гипертензии, преэклампсии), особенно при «классическом» фенотипе СПЯ [21]. Тем не менее увеличение частоты выкидышей при естественном зачатии у женщин с СПЯ отрицается независимо от наличия ожирения, а частота невынашивания после индукции овуляции сопоставима с таковой при других формах бесплодия [20]. Неоднозначность репродуктивных рисков при СПЯ обусловлена наличием его четырех фенотипов, предложенных ранее Национальными институтами здоровья и учитываемых по сей день в «Международных рекомендациях по диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников, основанных на доказательной медицине» [22]. Фенотипирование СПЯ основано на комбинации трех диагностических Роттердамских критериев – избытке андрогенов (И) + овуляторной дисфункции (О) + морфологии поликистозных яичников (М). Избыток андрогенов подразумевают три из четырех фенотипов СПЯ: фенотип А = И + О + М; фенотип В = И + О; фенотип С = И + М; фенотип D = О + М. Недостаточная изученность роли ГА в развитии ИЦН определила выполнение настоящего исследования.

Цель настоящего исследования: оценить сопряженность ИЦН с ГА.

Материалы и методы

Выполнено проспективное когортное контролируемое исследование в период 2014–2019 гг. Клиническая база: родильный дом № 1, филиал ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова (Москва). На этапе планирования исследования размер выборки обоснован при помощи формулы:

$$n = \frac{Z^2pq}{\Delta^2},$$

где: n – объем выборки; Z – коэффициент, соответствующий доверительному уровню; p – доля респондентов с наличием исследуемого признака; $q=1-p$ – доля респондентов, у которых исследуемый признак отсутствует; Δ – предельная ошибка выборки.

Включение женщин в исследование выполнялось по принципу случайной выборки с использованием программы случайных чисел.

Включены 98 женщин с одноплодной беременностью: 63 – с ИЦН (основная группа), 35 – без ИЦН (группа контроля).

Изучаемые исходы. Конечный результат исследования – оценка сопряженности ИЦН с ГА.

Критерии оценки исхода. Критерии ИЦН соответствовали отечественным руководствам [2, 23]. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии оценивали ГА по стероидному профилю и количественному определению стероидов мочи (мкМоль/24 ч): андростерона, этиохоланолона, дегидроэпиандростерона, 11-кетоандростерона, 11-кетоэтиохоланолона, 11β-гидроксиандростерона, 11β-гидроксиэтиохоланолона, сумму 17-кетостероидов, дискриминанту ван де Калсейде, прегнандиола, алло-прегнандиола, прегнанолона, дельта-5-прегнандиола, прегнантриола, 16-альфа-гидрокси-этиохоланолона, 16-альфа-гидроксиандростерона.

Потенциальные вмешивающиеся факторы. К потенциально вмешивающимся факторам относили особенности менструального, гинекологического, репродуктивного анамнеза, общеклинические факторы (возраст, весовые характеристики женщины), особенности течения беременности.

Временем проспективного отслеживания изучаемого исхода рассматривали интервал от наступления беременности до диагностики ИЦН (экспозиция ГА) и до родоразрешения (исход).

Статистический анализ

Статистическую обработку и анализ данных выполняли с применением программ Microsoft Excel 2007, Statistica (версия 12.0; StatSoft; TIBCO Software). Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, выполняли с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные показатели представляли в абсолютных *(n)* и в относительных (%) величинах.

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

Результаты

Стероидный профиль мочи соответствовал ГА у 50,79% (n=32) женщин с ИЦН и у 22,86% (n=8) женщин группы контроля, что продемонстрировало сопряженность ИЦН с ГА (ОШ=3,48; 95% ДИ 1,37–8,84).

Анализ анамнестических сведений представил предикторы ИЦН у женщин с ГА. Менструальный анамнез показал отличия, характерные для ИЦН, ГА, их сочетания (табл. 1).

Женщин с ГА при наличии ИЦН отличал более ранний возраст менархе (12,38±0,94 и 13,07±1,15 года, p=0,01); в группе контроля – более короткий межменструальный интервал (27,25±1,04 и 28,37±0,97 дня, p=0,01). Полученные сведения не укладываются в общепринятые представления о роли ГА в более позднем менархе и особенностях менструальной функции. Нарушения менструальной и овуляторной функций (МОФ) выявлены у крайне незначительного числа женщин, сопоставимого во всех группах (рис. 1).

Представляли интерес особенности гинекологического анамнеза в перспективе прогнозирования ИЦН и ГА (табл. 2).

Женщин с ИЦН от группы контроля отличала статистически не значимая, но более высокая частота миомы матки (23,81 и 8,57%; χ^2=3,48; p=0,06), гиперплазии эндометрия (22,22 и 11,43%; χ^2=1,1; p=0,29), бесплодия (15,87 и 5,71%; χ^2=1,32; p=0,25), эндометриоза (4,76 и 0%; χ^2=0,49; p=0,49). ГА у женщин с ИЦН сопровождалась доброкачественными пролиферативными заболеваниями органов женской репродуктивной системы, перенесенными в анамнезе у 100% (n=32) с более высокой частотой в сравнении с отсутствием ГА (χ^2=16,06; p<0,001).

Только у женщин с ГА (у 8 из 40; χ^2=10,1; p<0,002), независимо от наличия или отсутствия ИЦН, в анамнезе были доброкачественные опухоли яичников, известные своей гормональной активностью или гормональной зависимостью. Сведения о мультифолликулярных яичниках имелись только у женщин с ИЦН и ГА, но их частота оказалась крайне низкой (3,13%). Бесплодие чаще диагностировано у женщин основной группы в сравнении с контролем (15,87 и 5,71%; χ^2=1,32; p=0,25). Сопряженность бесплодия с ГА не установлена, хотя у женщин с ИЦН его частота при ГА была выше, чем при отсутствии ГА (18,75 и 12,9%; χ^2=0,084; p=0,77).

Репродуктивный анамнез у женщин с ИЦН был также отягощен (табл. 3).

ИЦН была ассоциирована с большим числом беременностей (3,16±1,77 и 1,84±0,97; p=0,00008), более ранним сроком перенесенных преждевременных родов (28,56±5,27 и 36,0; p=0,04), частотой невынашивания (55,56 и 11,43%; χ^2=18,99; p<0,001), необходимостью применения серкляжа (4,76 и 0%, χ^2=0,49; p=0,49). Не установлена доминирующая

Рис. 1. Нарушения МОФ у женщин с ИЦН и ГА

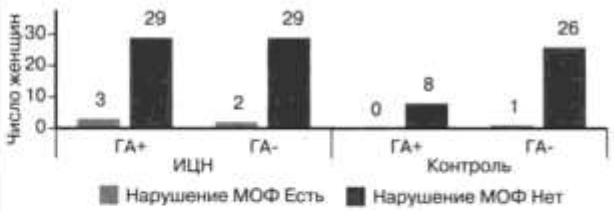


Таблица 1. Особенности менструального анамнеза у женщин обеих групп

Параметр	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
Возраст менархе, лет	12,38±0,94	13,07±1,15*	12,71±1,10	12,88±0,99	13,11±0,97	13,06±0,97
Длительность менструации, дни	5,06±1,08	4,94±1,00	5,00±1,03	4,38±0,74	4,85±0,77	4,74±0,78
Межменструальный интервал, дни	27,97±1,82	28,29±2,13	28,13±1,97	27,25±1,04	28,37±0,97*	28,11±1,08

* – значимое различие между женщинами с ГА и без ГА в основной группе.

Таблица 2. Особенности гинекологического анамнеза женщин обеих групп

Заболевание	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
ВЗОМТ	6 (18,75%)	4 (12,9%)	10 (15,87%)	0	4 (14,82%)	4 (11,43%)
Миома матки	9 (28,13%)	6 (19,36%)	15 (23,81%)	0	3 (11,11%)	3 (8,57%)
Гиперплазия эндометрия	8 (25%)	6 (19,36%)	14 (22,22%)	1 (12,5%)	3 (11,11%)	4 (11,43%)
Полип ЦК	2 (6,25%)	0	2 (3,18%)	1 (12,5%)	0	1 (2,86%)
Невоспалительные заболевания ШМ	12 (37,5%)	11 (35,48%)	23 (36,51%)	4 (50%)	10 (37,04%)	14 (40%)
Доброкачественные опухоли яичников (всего)	10 (31,25%)	5 (16,13%)	15 (23,81%)	4 (50%)	3 (11,11%)	7 (20%)
Тип неизвестен	5 (15,63%)	5 (16,13%)	10 (15,87%)	1 (12,5%)	2 (7,41%)	3 (8,57%)
Фиброма	2 (6,25%)	0	2 (3,18%)	0	0	0
Зрелая тератома	0	0	0	0	1 (3,7%)	1 (2,86%)
Эндометриома	1 (3,13%)	0	1 (1,59%)	2 (25%)	0	2 (5,71%)
Киста яичника (желтого тела, фолликулярная)	2 (6,25%)	0	2 (3,18%)	1 (12,5%)	0	1 (2,86%)
Мультифолликулярные яичники	1 (3,13%)	0	1 (1,59%)	0	0	0
Эндометриоз	3 (9,38%)	0	3 (4,76%)	0	0	0
Бесплодие	6 (18,75%)	4 (12,9%)	10 (15,87%)	1 (12,5%)	1 (3,7%)	2 (5,71%)

Примечание: ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза; ШМ – шейка матки; ЦК – цервикальный канал.

роль ГА в нарушении репродуктивной функции. У женщин группы контроля при наличии ГА в анамнезе отсутствовало невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды), не использовался ранее серкляж. У женщин с ИЦН при наличии ГА в сравнении с ее отсутствием в анамнезе отмечено значимо меньшее число беременностей (2,66±1,52 и 3,68±2,02; p=0,03) и самопроизвольных выкидышей (1,08±0,28 и 1,67±0,82; p=0,02).

Настоящая беременность наступила спонтанно в естественном менструальном цикле у всех женщин группы контроля и у 88,89% у женщин с ИЦН. Женщин с ИЦН от группы контроля отличало применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (11,11 и 0%; χ^2=2,68; p=0,1). Частота применения ВРТ у пациенток с ГА была выше, чем при ее отсутствии (15,63 и 6,45%; χ^2=0,57; p=0,45). В протоколах ЭКО отсутствовали сведения о генезе бесплодия (ановуляторном, в частности), поэтому не представлялось возможным выявить сопряженность ВРТ с прегестационной ГА, ИЦН.

Средний возраст женщин исследуемой когорты составил 31,38±5,23 года. Женщины с ИЦН были старше, чем в группе контроля, но статистически незначимо (p=0,1) (табл. 4).

Возраст явился важным дифференцирующим критерием женщин с ГА основной и контрольной групп: при ИЦН установлен значимо более старший возраст (32,53±4,06 и 26,25±7,44 года; p=0,002). При сравнении возраста женщин с ГА и без нее значимые межгрупповые различия установлены для женщин группы контроля, но не основной группы. В группе контроля возраст женщин с ГА был значительно ниже, чем у женщин без ГА (26,25±7,44 и 31,37±4,99 года; p=0,03).

Оценка прегестационного веса в когорте показала широкий диапазон значений индекса массы тела (ИМТ) (от 16,44 до 39,9 кг/м^2), составляющий в среднем 23,23±3,89 кг/м^2. Значимых различий ИМТ у женщин с ИЦН и группы контроля, наличием или отсутствием ГА не установлено (табл. 5).

Несмотря на межгрупповую сопоставимость ИМТ, соответствующий норме вес выявлен у значительно меньшего числа женщин с ИЦН в сравнении с группой контроля (55,56 и 80%; χ^2=4,84; p=0,03) (табл. 5). Установлена сопряженность ИЦН с прегестационными весовыми характеристиками, выходящими за пределы нормы (ниже или выше ее) (44,44 и 20%; ОШ=3,2; 95% ДИ 1,22–8,41). Основной вклад в данную связь с ИЦН вносил вес выше нормы (избыточный вес, ожирение I и II степени) (34,92 и 11,43%; χ^2=5,22; p=0,02; ОШ=4,16; 95% ДИ 1,32–13,31), но не его дефицит (9,23 и 8,57%; χ^2=0,04; p=0,84; ОШ=1,12; 95% ДИ 0,26–4,8).

У женщин всей исследуемой когорты (независимо от наличия или отсутствия ИЦН) весовые характе-

Таблица 3. Особенности репродуктивного анамнеза женщин обеих групп

Данные предыдущих беременностей	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
Число беременностей, M±SD	2,66±1,52	3,68±2,02*	3,16±1,77	1,38±0,52	1,89±1,05	1,84±0,97[§]
Число родов, M±SD	1,14±0,36	1,58±1,02	1,39±0,83	1,0	1,09±0,3	1,09±0,3
Число абортов, M±SD	1,58±1,38	1,67±0,77	1,63±1,03	1,0	1,25±0,5	1,14±0,38
Число самопроизвольных выкидышей, M±SD	1,08±0,28	1,67±0,82*	1,39±0,69	0	1,0	1,0
Срок беременности при преждевременных родах, недель, M±SD	27,67±7,37	29,0±4,69	28,56±5,27	0	36,0	36,0§
Невынашивание беременности, n (%)	14 (43,75%)	21 (67,74%)	35 (55,56%)	0	4 (14,81%)	4 (11,43%)[§]
Поздний самопроизвольный выкидыш, n (%)	5 (15,63%)	6 (19,36%)	11 (17,46%)	0	1,0 (3,7%)	1,0 (2,86%)
Серкляж	1 (3,13%)	2 (6,45%)	3 (4,76%)	0	0	0[§]
Преждевременные роды, n (%)	3 (9,38%)	6 (19,36%)	9 (14,29%)	0	3 (11,11%)	3 (8,57%)
Срочные роды, n (%)	13 (40,63%)	15 (48,38%)	28 (44,44%)	3 (37,5%)	9 (33,33%)	12 (34,39%)

* – значимое различие между женщинами с ГА и без ГА в основной группе;
[§] – значимое различие между основной группой и группой контроля.

Таблица 4. Возраст женщин групп исследования

Параметр	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
Возраст (годы), M±SD	32,53±4,06	31,52±5,34	32,03±4,72	26,25±7,44[&]	31,37±4,99[#]	30,2±5,94

[#] – значимое различие между женщинами с ГА и без ГА в группе контроля;
[&] – значимое различие между женщинами с ГА в основной группе и группе контроля.

ристики (дефицит, норма, избыток, ожирение) не явились значимым дифференцирующим критерием ГА или ее отсутствия (χ^2=1,74; p=0,78) (рис. 2).

Беременность у женщин обеих групп протекала с осложнениями, но их особенности и частота значительно отличались (табл. 6).

I триместр беременности осложнился угрожающим самопроизвольным выкидышем в обеих группах с сопоставимой частотой, но превышающей в группе ИЦН (49,21 и 17,14%; χ^2=8,53; p=0,004; ОШ=4,68; 95% ДИ 1,71–12,83). Частота угрожающего самопроизвольного выкидыша была выше у женщин с ГА, чем без ГА, статистически значимо при ИЦН (68,75 и 29,03%; χ^2=8,41; p=0,004; ОШ=5,38; 95% ДИ 1,83–15,79), в группе контроля – нет (37,5 и 11,11%; χ^2=1,45; p=0,23). Начавшийся самопроизвольный выкидыш осложнил беременность только 6,35% женщин с ИЦН и только при наличии ГА (χ^2=6,77; p=0,01).

При наличии ГА количество женщин, получающих прогестерон в преконцепционном периоде/I триместре беременности, при ИЦН было значительно меньше, чем в группе контроля (40,63 и 87,5%; p=0,049). Для женщин с ГА установлена сопряженность отсутствия прогестеронотерапии в преконцепционном периоде/I

Рис. 2. Количество пациенток с ГА и ее отсутствием при различных весовых характеристиках

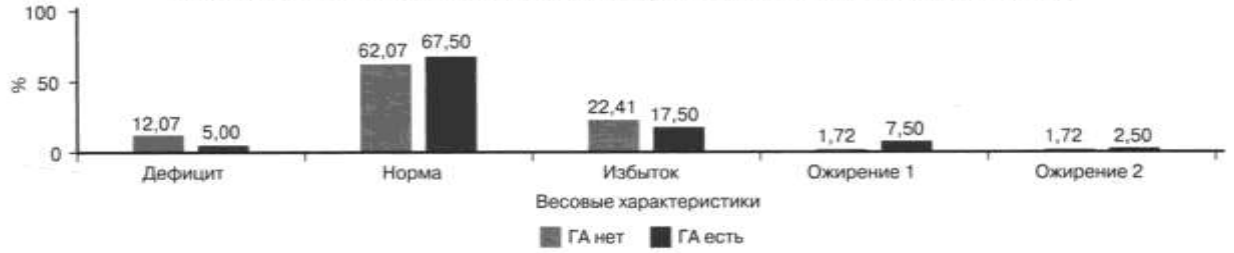


Таблица 5. Весовые характеристики женщин групп исследования

Параметр	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
ИМТ, кг/м², M±SD	24,19±4,75	23,36±4,34	23,79±4,53	22,71±0,9	22,10±2,32	22,24±2,09
Норма, n (%)	19 (59,38%)	16 (51,61%)	35 (55,56%)	8 (100%)	20 (74,07%)	28 (80%)[§]
Избыток, n (%)	7 (21,88%)	9 (29,03%)	16 (25,4%)	0	4 (14,82%)	4 (11,43%)
Дефицит, n (%)	2 (6,25%)	4 (12,9%)	6 (9,52%)	0	3 (11,11%)	3 (8,57%)
Ожирение 1, n (%)	3 (9,38%)	1 (3,23%)	4 (6,35%)	0	0	0
Ожирение 2, n (%)	1 (3,13)	1 (3,23%)	2 (3,18%)	0	0	0

[§] – значимое различие между основной группой и группой контроля.

Таблица 6. Осложнения беременности у женщин исследуемых групп

Осложнение	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
I триместр						
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	22 (68,75%)	9 (29,03%)*	31 (49,21%)	3 (37,5%)	3 (11,11%)	6 (17,14%)[§]
Начавшийся самопроизвольный выкидыш	8 (25%)	0	4 (6,35%)	0	0	0
Гормонотерапия (гестагены)	13 (40,63%)	9 (29,03%)	23 (36,51%)	7 (87,5%)	4 (14,82%)[#]	11 (31,43%)
II–III триместр						
Железодефицитная анемия	5 (15,63%)	10 (32,26%)	15 (23,81%)	0	9 (33,33%)	9 (25,71%)
Гестационный сахарный диабет	0	1 (3,23%)	1 (1,59%)	0	0	0
Дородовое излитие околоплодных вод	7 (21,88%)	3 (9,68%)	10 (15,87%)	0	3 (11,11%)	3 (8,57%)

*– значимое различие между женщинами с ГА и без ГА в основной группе;
[#] – значимое различие между женщинами с ГА и без ГА в группе контроля;
[§] – значимое различие между основной группой и группой контроля.

триместре беременности с ИЦН (ОШ=10,23; 95% ДИ 1,12–93,35).

Анализ осложнений II триместра беременности у женщин с ГА не выявил ожидаемого увеличения частоты железодефицитной анемии и гестационного сахарного диабета.

Дородовое излитие околоплодных вод осложнило беременность как в основной, так и в контрольной группе (15,87 и 8,57%; χ^2=0,51; p=0,48). Наибольшая частота дородового излития околоплодных вод наблюдалась у женщин основной группы с ГА, но она была сопоставима с таковой у женщин без ГА (21,88 и 9,68%; χ^2=0,96; p=0,33).

Ультразвуковая цервикометрия показала, что длина ШМ у женщин основной группы не достигала 20 мм (рис. 3): у женщин с ГА варьировала от 2 мм до 12 мм, при отсутствии ГА – от 5 мм до 15 мм, в среднем у женщин с ГА была значимо меньше (7,84±2,58 и 10,97±2,25 мм; p=0,000004).

У всех женщин основной группы имелись показания для наложения швов, однако при ГА общая сумма баллов оценки ИЦН была значимо больше, чем при ее отсутствии (6,88±1,16 и 6,07±0,99 мм; p=0,004).

Установлена тенденция к разнонаправленной корреляционной связи между ультразвуковой длиной ШМ и ИМТ: при ГА – положительная (r=0,27; p=0,13), при отсутствии ГА – отрицательная (r=-0,06; p=0,76) (рис. 4).

Асимптомность не позволила точно определить гестационный срок начала формирования ИЦН. ГА отличалась значительно более ранним сроком беременности при диагностике ИЦН в сравнении

Рис. 3. Цервикометрия женщин групп исследования (а) и при диагностированной ГА (б)

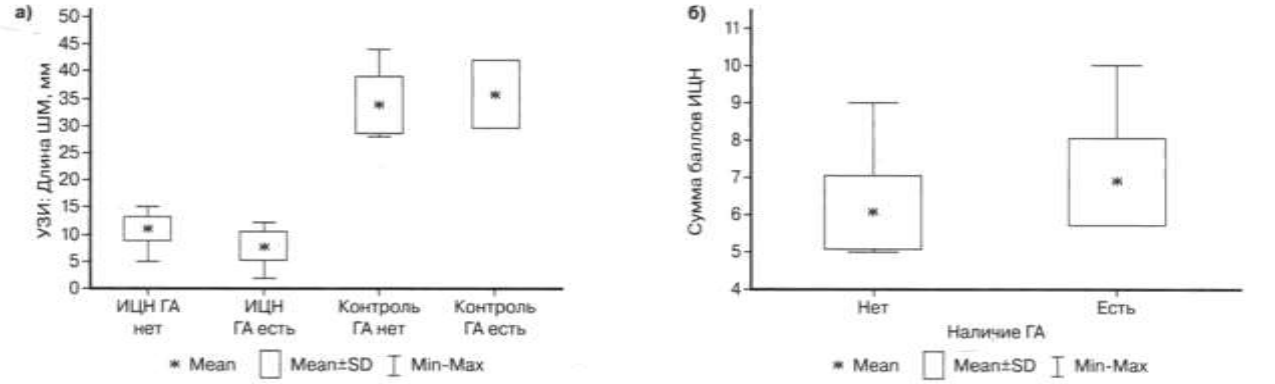


Таблица 7. Гестационные характеристики, сопряженные с ИЦН

Параметр	ИЦН есть (основная группа)		p
	ГА есть	ГА нет	
	n=32	n=31	
Срок беременности при диагностике ИЦН, недель	18,13±1,68	19,65±2,14	0,003*
Индекс амниотической жидкости при диагностике ИЦН, см	13,39±2,11	12,81±1,73	0,24
Дородовое излитие околоплодных вод (срок гестации), недель	31,5±0,71	34,33±2,89	0,29
Срок беременности при родоразрешении, недель	36,7±4,28	36,29±4,33	0,71

* – значимое различие.

Таблица 8. Исход беременности

Исход беременности	ИЦН есть (основная группа)			ИЦН нет (контроль)		
	ГА есть n=32	ГА нет n=31	Все n=63	ГА есть n=8	ГА нет n=27	Все n=35
Самопроизвольный выкидыш	1 (3,13%)	1 (3,23%)	2 (3,17%)	0	0	0
Очень ранние преждевременные роды	1 (3,13%)	1 (3,23%)	2 (3,17%)	0	0	0
Преждевременные роды	4 (12,5%)	2 (6,45%)	6 (9,52%)	0	0	0
Поздние преждевременные роды	6 (18,75%)	6 (19,36%)	12 (19,05%)	3 (37%)	0	3 (8,57%)
Доношенная беременность	20 (62,5%)	21 (67,74%)	41 (65,98%)	5 (62,5%%)	27 (100%)	32 (91,43%)

Рис. 4. Корреляционная связь между длиной ШМ и ИМТ у пациенток с ИЦН при ГА и ее отсутствии

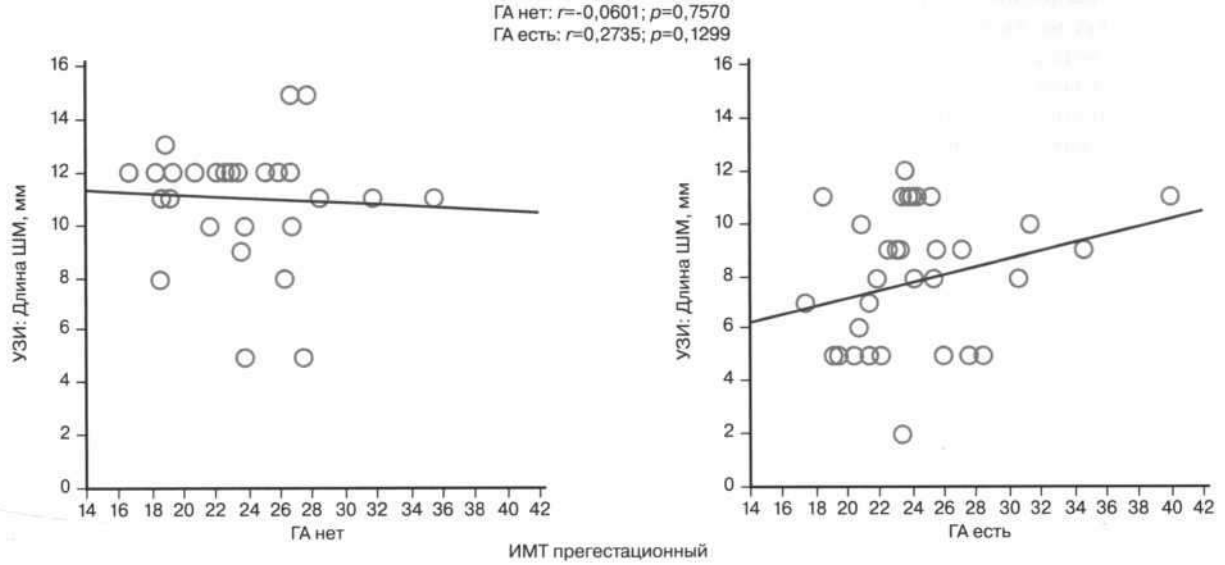
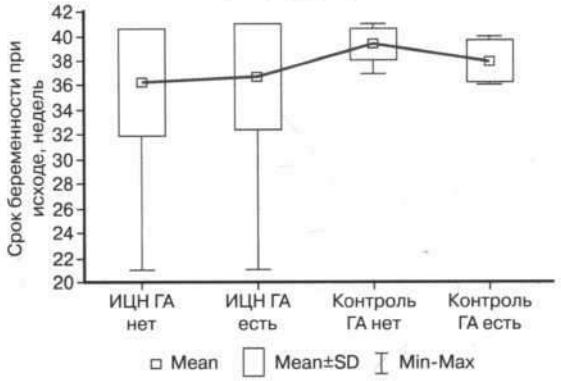


Рис. 5. Срок родоразрешения



с отсутствием ГА (18,13±1,68 и 19,65±2,14 недели; p=0,003) (табл. 7).

При анализе срока исхода беременности (табл. 8) выявлено, что самопроизвольный выкидыш произошел у женщин с ГА (n=1) и без ГА (n=1) соответственно в 21 и 20 недель беременности.

Срок родоразрешения у женщин основной группы был сопоставим при наличии ГА и ее отсутствии (36,7±4,27 и 36,29±4,33 недели; p=0,71), демонстрируя эффективность серкляжа (рис. 5).

Демонстрацией сопряженных с ГА рисков невынашивания беременности явились поздние преждевременные роды у 37% женщин с ГА в группе контроля; поэтому средний срок родоразрешения оказался значимо ниже, чем при ее отсутствии (38,0±1,69 и 39,41±1,22 недели; p=0,01).

Обсуждение

Различный генез обусловленных ГА внегестационных и гестационных нарушений в организме женщины отражают исследования всего мира [8, 16, 24–36]. Основными причинами избытка андрогенов являются СПЯ, врожденная гиперплазия надпочечников, опухоли надпочечников и расовые особенности. Дополнительными гестационными причинами ГА являются лютеома и тека-лютеиновые кисты яичников, дефицит плацентарной ароматазы и плодовая врожденная гиперплазия надпочечников [16]. Полученные нами данные подтверждают сложность диагностики ГА вне и во время беременности и понимания ее патогенеза. Отсутствие у абсолютного числа женщин исследуемой когорты с ГА сведений об уровне гормонов крови и протоколов ультразвукового исследования эндокринных желез до беременности, спонтанное зачатие у 87,5%, отсутствие ожирения у 67,5% и наличие дефицита веса у 5%, нормальной МОФ у 92,5% затрудняют дифференциальную диагностику ГА, предполагают гестационный ее дебют.

Патогенез невынашивания беременности обуславливает известная роль ГА в ремоделировании ШМ при СПЯ, особенно в сочетании с инсулинорезистентностью [15], преждевременных родах [10, 29]. Данных, подтверждающих и обосновывающих роль ГА в генезе ИЦН, крайне мало, и они акцентированы либо только на СПЯ [37], либо на ожирении [38, 19]. Канадским обществом акушеров-гинекологов в клиническом протоколе «Цервикальная недостаточность и цервикальный серкляж № 373» (2019) СПЯ рассматривается как самостоятельный фактор риска, особенно у южноазиатских или чернокожих женщин [3]. Также подчеркивается, что 85% сухого веса ШМ представлено коллагеном и что у женщин с ИЦН в анамнезе концентрация гидроксипролина в ШМ значительно ниже, чем у женщин без ИЦН. Несмотря на отсутствие знаний о причинах данного различия, оно рассматривается как ключевой фактор механизма ИЦН. Согласно полученным данным, выявленная при беременности ГА повышает веро-

ятность ИЦН более чем в 3 раза (ОШ=3,48, 95% ДИ 1,37–8,84). Учитывая асимптомность ИЦН, профилактика невынашивания беременности требует своевременной диагностики ГА до беременности или в ранние сроки.

Отдельного внимания в оценке рисков ИЦН заслуживает ожирение, роль которого неоднозначна. Имеются сведения о положительной корреляции между уровнем цервико-вагинальных цитокинов (фактора некроза опухолей-α и интерлейкинов-6 и -10) и ИМТ женщины (соответственно r=0,303, p=0,005; r=0,285, p=0,008; r=0,247, p=0,023), особенно при наличии преждевременных родов в анамнезе [39, 40]. Другие исследователи [41] показали, что увеличению ИМТ на 1,0 кг/м^2 соответствует увеличение длины ШМ на 0,25 мм, т.е. для ожирения характерна большая длина ШМ. Аналогичных исследований по оценке длины ШМ, рисков развития ИЦН при ожирении, связанном с ГА, нами не найдено. Описываемая связь между ожирением и рисками перенашивания беременности [42–45] вносит разногласие в оценку эффективности хирургической коррекции ИЦН. Согласно обсервационному когортному исследованию Kandeel M.S. et al. (2014) [38], для преждевременных родов (у первобеременных, одним плодом) характерен дефицит веса женщин, а для перенашивания беременности – избыток веса или ожирение. Согласно систематическому обзору Prodromidou A., Frountzas M. (2016) [39], не установлено связи между ожирением и сроком беременности при родоразрешении, значимого влияния на эффективность цервикального серкляжа. Полученные результаты оказались созвучны исследованиям Venkatesh K.K. et al. (2017) [41]: для ГА характерен тренд положительной корреляции между ультразвуковой длиной ШМ и ИМТ, а для отсутствия ГА – отрицательной.

Изучение триггерных механизмов ИЦН, ко-факторов, определяющих эффективность ее терапии, составляет платформу современных исследований [37, 40, 46]. Влияние ГА на женское здоровье и репродуктивную функцию весомо [47, 48]; ее сочетанное с иными факторами (возрастом, весовыми характеристиками, наследственностью, приобретенными заболеваниями и нарушениями и т.д.) влияние на риски ИЦН остается предметом востребованного изучения. Основополагающими этапами предотвращения преждевременных родов являются прогнозирование и своевременная диагностика ИЦН, которая крайне затруднительна, учитывая ее бессимптомное течение, заложенное в ее дефиницию.

Заключение

Консолидируя полученные результаты, следует констатировать, что ИЦН, ассоциированную с ГА, крайне сложно прогнозировать в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности. Бессимптомное начало ИЦН не позволяет реализовать современные возможности ее профилактики, ограничивает возможность консервативного ведения.

ГА является известным фактором риска различных гестационных осложнений, но отсутствие единого фенотипа ГА объясняет ее гиподиагностику. ИЦН сопряжена с ГА. ГА, независимо от наличия или отсутствия ИЦН, взаимосвязана с весовыми характеристиками женщин, перенесенными ранее доброкачественными опухолями яичников, известными своим потенциалом гормональной активности и/или зависимости.

Предиктором ассоциированной с ГА ИЦН показаны более ранний возраст менархе (12,38±0,94 года) и более старший возраст беременной (32,53±4,06 года). Гестационными факторами развития ИЦН в сочетании с ГА являются: отсутствие прогестеронотерапии в преконцепционном периоде/I триместре беременности. Назначение женщинам с ГА препаратов прогестерона в преконцепционном периоде/I триместре беременности следует рассматривать мерой профилактики ИЦН.

Полученные данные представляются важными для формирования практических рекомендаций по профилактике, диагностике и своевременному лечению ИЦН у женщин с ГА.

Литература/References

1. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol. 2014; 123(2, Pt 1): 372-9. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
2. Информационное письмо МАРС по клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» [Текст]: Направлены письмом Минздрава России от 28 декабря 2018 года №15-4/10/2-7991. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019. 52с. [MARS Informational letter on clinical recommendations " Isthmic-cervical insufficiency»: Sent by letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 28 December 2018 no 15-4/10/2-7991. Moscow: Editorial office of StatusPraesens; 2019. 52p. (in Russian)].
3. *Brown R., Gagnon R., Delisle M.F.* No. 373-cervical insufficiency and cervical cerclage. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2019; 41(2): 233-47. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009.
4. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Cervical Insufficiency and Cerclage. 2017. 13 p.
5. Diagnosis and Management of Cervical Insufficiency GLM0055. Maternity Guidelines Group Christchurch Women's Hospital. New Zealand. 2017. 8 p.
6. *Шалина Р.И.* Коррекция истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 1(7): 40-3. [Shalina R.I. Correction of isthmic-cervical insufficiency. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2015; 1(7): 40-3. (in Russian)].
7. *Лутченко Л.А.* Надпочечниковые гиперандрогении: мультидисциплинарный подход к решению проблемы. Международный эндокринологический журнал. 2016; 8: 29-34. [Lutsenko L.A. Adrenal hyperandrogenism: a multidisciplinary approach to solving the problem. International Journal of Endocrinology. 2016; (8): 29-34. (in Russian)].
8. *Доброхотова Ю.Э., Рагимова З.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М.* Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 140с. [Dobrokhotova Yu.E., Ragimova Z.E., Ilyina I.Yu., Ibragimova D.M. Hyperandrogenism and reproductive health of women. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 140p. (in Russian)].
9. *Massa F., Latham K.E., Ireland J.J., Veiga-Lopez A.* Undernutrition and hyperandrogenism during pregnancy: Role in programming of cardiovascular disease and infertility. Mol. Reprod. Dev. 2019; 86(9): 1255-64. https://dx.doi.org/10.1002/mrd.23239.
10. *Makieva S., Saunders P.T.K., Norman J.E.* Androgens in pregnancy: roles in parturition. Hum. Reprod. Update. 2014; 20: 542-59.

11. *Fornes R., Maliqueo M., Hu M., Hadi L., Jimenez-Andrade J.M., Ebefors K.* et al. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams. Sci. Rep. 2017; 7(1): 8066. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08559-w.
12. *Kumar S., Gordon G., Abbott D., Mishra J.* Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis. Reproduction. 2018; 156(5): R155-67.
13. *Sherman S.B., Sarsour N., Salehi M., Schroering A., Mell B., Joe B., Hill J.W.* Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. Gut Microbes. 2018; 9(5): 400-21. https://dx.doi.org/10.1080/19490976.2018.1441664.
14. *Semeniuk L.M., Likhachov V.K., Yuzvenko T.Y., Dobrovolska L.M., Makarov O.G.* Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. Wiad. Lek. 2018; 71(8): 1550-3.
15. *Hu M., Zhang Y., Guo X., Jia W., Liu G., Zhang J.* et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2019; 316(5): E794-E809. https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00359.2018.
16. *Hakim Ch., Padmanabhan V., Vyas A.K.* Gestational hyperandrogenism in developmental pro-gramming. Endocrinology. 2017; 158(2): 199-212. https://dx.doi.org/10.1210/en.2016-1801.
17. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (Протокол лечения). М.; 2015. 22с. [Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). Clinical guidelines (Treatment Protocol). Moscow; 2015. 22p. (in Russian)].
18. *Johnson T., Kaplan L., Ouyang P., Rizza R.* National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary syndrome. National Institutes of Health Bethesda: National Institutes of Health; 2012: 1-14.
19. *Cheng J., Wu H., Liu H., Li H., Zhu H., Zhou Y.* et al. Exposure of hyperandrogen during pregnancy causes depression- and anxiety-like behaviors, and reduced hippocampal neurogenesis in rat offspring. Front. Neurosci. 2019; 13: 436. https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00436.
20. *Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И.* Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Проблемы эндокринологии. 2022; 68(2): 112-27. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Sheremetyeva E.V., Chernukha G.E., Yarmolinskaya M.I. Clinical guidelines «Polycystic Ovary syndrome». Problems of Endocrinology. 2022; 68(2): 112-27.(in Russian)].
21. *Zawadski J.K., Dunaif A.* Diagnostic criteria for Polycystic Ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R., eds. Polycystic Ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992: 377-84.
22. International evidence-based guideline for the assessment and management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). 2018. Available at: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf Accessed 10 June 2020.
23. *Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М.*, ред. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1200 с. [Ailamazyan A.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Saveleva G.M., ed. Obstetrics: National guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1200p. (in Russian)].
24. *Леваков С.А., Габитова Н.А.* Система гемостаза у беременных с гиперандрогенией. Лечение и профилактика. 2015; 2: 20-3. [Levakov S.A., Gabitova N.A. Hemostasis system in pregnant women with hyperandrogenism. Treatment and Prevention. 2015; (2): 20-3. (in Russian)].
25. *Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. Consilium Medicum. 2016; 4: 8-19. [Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uzhegova Z.A. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelinesfor diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. Consilium Medicum. 2016; (4): 8-19. (in Russian)].
26. *Меликова А.В.* Гиперандрогения: мифы и реальность. Эффективная фармакотерапия. 2018; 3: 40-5. [Melikova A.V. Hyperandrogenism: mythsandreality. Effective Pharmacotherapy. 2018; (3): 40-5. (in Russian)].
27. *Malinowski A.K., Sen J., Sermer M.* Hyperreactio luteinalis: maternal and fetal effects. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37(8): 715-23. https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30176-6.
28. *Yang C., Wang H., Zou Y., Cui W., Yang J., Li T., Li C., Jiang J.* Hyperreactio luteinalis after delivery: a case report and literature review. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(4): 6346-8.
29. *Palomba S., de Wilde M.A., Falbo A., Koster M.P., La Sala G.B., Fauser B.C.* Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(5): 575-92. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv029.
30. *Stangler Herodež Š., Fijavž L., Zagradišnik B., Kokalj Vokač N.* Detection of mutations in the CYP21A2 gene: genotype-phenotype correlation in Slovenian couples with conceiving problems. Balkan J. Med. Genet. 2016 ; 18(2): 25-32.
31. *Edell H., Shearkhani O., Rahmani M.R., Kung R.C.* Incidentally found hyperreactioluteinalis in pregnancy. Radiol. Case Rep. 2018; 13(6): 1220-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2018.08.022.
32. *Wei D.M., Zhang Z.Z., Wang Z., Li P., Wang J.F., Liu Y.J.* et al. Effect of hyperandrogenism on obstetric complications of singleton pregnancy from in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2018; 53(1): 18-22. (in Chinese). https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2018.01.005.
33. *Gomes L.G., Bachega T.A.S.S., Mendonca B.B.* Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. Fertil. Steril. 2019; 111(1): 7-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.037.
34. *Kocova M., Anastasovska V., Bitovska I.* The impact of CYP21A2 (P30L/I172N) genotype on female fertility in one family. Eur. J. Med. Res. 2019; 24: 21. https://dx.doi.org/10.1186/s40001-019-0379-4.
35. *Thurston L., Abbara A., Dhillo W.S.* Investigation and management of subfertility. J. Clin. Pathol. 2019; 72(9): 579-87. https://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205579.
36. *Schwandner A., Zámečník M., Kaščák P.* Hyperreactio luteinalis - two accidental findings during cesarean section. Ceska Gynekol. 2019; 84(6): 439-42.
37. *Wang Y., Gu X., Tao L., Zhao Y.* Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients. BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16(1): 308.
38. *Kandeel M.S., Sanad Z.F., Sayyed T.M., Elyazid Elmenawy S.A.* The effect of body mass index on cervical characteristics and on the length of gestation in low-risk pregnancies. Menoufia Med. J. 2014; 27 :518-23.
39. *Prodromidou A., Frountzas M., Perrea D., Vlachos G.D., Pergialiotis V.* The impact of obesity on cervical cerclage efficacy: A systematic review of the literature. J. Neonatal. Perinatal. Med. 2016; 9(1): 59-65. https://dx.doi.org/10.3233/NPM-16915058.
40. *Zaher Y.A., Al-Kholy A.F.* Cervicovaginal inflammatory cytokines, obesity and inter-pregnancy interval negatively affect pregnancy duration in pregnant women at high-risk for recurrent spontaneous preterm birth. Adv. Reprod. Sci. 2019; 7: 125-37. https://dx.doi.org/10.4236/arsci.2019.74014.
41. *Venkatesh K.K., Cantonwine D.E., Zera C., Arjona M., Smith N.A., Robinson J.N., McElrath T.F.* Is there an association between body mass index and cervical length? Implications for obesity and cervical length management in pregnancy. Am. J. Perinatol. 2017; 34(6): 568-75. https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1594242.

42. *Иловайская И.А.* Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности. РМЖ. 2016; 1: 32-7. [Ilovaiskaya I.A. Influence of obesity in women on fertility and pregnancy. Russian Medical Journal. 2016; (1): 32-7. (in Russian)].

43. *Радынова С.Б., Иванова Е.А.* Осложнение беременности и родов у женщин с ожирением. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5: 45. [Radynova S.B., Ivanova E.A. Complication of pregnancy and childbirth in women with obesity. Modern problems of science and education. 2018; (5): 45. (in Russian)].

44. *Радзинский В.Е., Фукс А.М.*, ред. Акушерство. Учебник. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2016. 1040с. [RadzinskyV.E., FuksA.M., eds. Obstetrics. Textbook. Moscow: GOETAR-Media; 2016. 1040p. (in Russian)].

45. *Жабченко И.А., Коваленко Т.Н., Сюдмак О.Р.* Пути минимизации акушерских рисков у беременных с ожирением. Охрана материнства и детства. 2016; 2: 69-75. [Zhabchenko I.A., Kovalenko T.N., Sudmak O.R. The ways of obstetrical risks minimization in pregnant women with obesity. Protection of Motherhood and Childhood. 2016; (2): 69-75. (in Russian)].

46. *Добрахотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залесская С.А., Нагайцева Е.А., Раба Д.П.* Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Гинекология. 2018; 2: 41-5. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A., Nagaitseva E.A., Raba D.P. Diagnosis and management of patients with isthmic-cervical insufficiency. Gynecology. 2018; (2): 41-5. (in Russian)].

47. *Белова И.С., Хащенко Е.П., Уварова Е.В.* Современные аспекты роли инсулинорезистентности, системного воспаления и оксидативного стресса в патогенезе гиперандрогении и нарушений фолликулогенеза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 55-63. [Belova I.S., Khashchenko E.P., Uvarova E.V. Current aspects of the role of insulin resistance, systemic inflammation, and oxidative stress in the pathogenesis of hyperandrogenism and abnormal folliculogenesis in patients with polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 55-63. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.55-63.

48. *Чернуха Г.Е., Найдукова А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е.* Молекулярно-генетические предикторы формирования синдрома поликистозных яичников и его андрогенных фенотипов. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 120-7. [Chernukha G.E., Naidukova A.A., Kaprina E.K., Donnikov A.E. Molecular genetic predictors of polycystic ovary syndrome and its androgenic phenotypes. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 120-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.120-127.

Поступила 08.02.2023
Принята в печать 22.06.2023
Received 08.02.2023
Accepted 22.06.2023

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

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

Ф.З. КАДЫРБЕРДИЕВА, Е.М. СЫРКАШЕВ, Ю.Л. ПОДУРОВСКАЯ, Р.Г. ШМАКОВ

КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВАЯ ТЕРАТОМА ПЛОДА

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

Актуальность: *Крестцово-копчиковая тератома (ККТ) плода — тяжелый порок развития, прогнозирование исходов которого остается нерешенной проблемой. ККТ осложняет течение постнатального и антенатального периодов. Анализ литературы позволил выделить факторы неблагоприятного исхода при ККТ плода; при их наличии применяется фетальная хирургия.*

Цель: *Оценка исходов ККТ, определение и анализ основных факторов, влияющих на перинатальные исходы.*

Материалы и методы: *В исследование включили 59 беременных с ККТ плода, обратившихся на перинатальный консилиум ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России за 5 лет. Были проанализированы следующие данные: анамнез, УЗИ плода (размеры, структура и степень васкуляризации ККТ, локализация по Altman, показатели объем опухоли/масса плода, фетальные осложнения), исходы беременности. В заключительной части исследования были проанализированы пренатальные факторы, которые могут рассматриваться как предикторы исходов заболевания.*

Результаты: *Медиана срока беременности при выявлении ККТ составила 19 нед. Отмечалось преобладание плодов женского пола (3,5:1). Наиболее часто встречался II тип (56,9%) по классификации Altman, наиболее редко — III тип (10,3%). Преобладали ККТ с преимущественно солидным компонентом (54,2%). Неиммунная водянка плода (НИВП) была выявлена в 8 (13,6%) случаях, кардиомегалия — в 16 (27,6%), многоводие — в 23 (39 %) случаях. В 38 (64,4%) случаях произошли роды живым плодом: путем операции кесарева сечения — в 29 (76,3%) случаях, в 9 (23,7%) случаях — через естественные родовые пути. К неблагоприятным пренатальным факторам риска относятся: солидная структура ККТ, выраженная васкуляризация опухоли, что приводит к развитию НИВП и кардиомегалии (p<0,005). Показатель объем опухоли/масса плода>0,12 более чем в 3 раза чаще встречался в группе неблагоприятного исхода (76,9% против 21,4%).*

Заключение: *Раннее выявление ККТ, преобладание солидного компонента и обильная васкуляризация ККТ, объем опухоли/масса плода>0,12 до 24-й недели беременности могут быть рассмотрены как предикторы неблагоприятного исхода.*

Ключевые слова: *крестцово-копчиковая тератома, фетальная хирургия, открытая операция на плоде, неиммунная водянка плода, порок развития плода, пренатальная диагностика.*

Вклад авторов: Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Подуровская К.В., Шмаков Р.Г. – концепция и дизайн исследования; Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М. – сбор и обработка материала, написание текста; Подуровская Ю.Л., Шмаков Р.Г. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
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: Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Подуровская Ю.Л., Шмаков Р.Г. Крестцово-копчиковая тератома плода. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 80-88
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.85

F.Z. KADYRBERDIEVA, E.M. SYRKASHEV, YU.L. PODUROVSKAYA, R.G. SHMAKOV

SACROCOCCYGEAL FETAL TERATOMA

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

Relevance: *Fetal sacrococcygeal teratoma (SCT) is a serious malformation, and predicting its outcome remains an unsolved problem. SCT is associated with postnatal and antenatal complications. A review of the literature has identified the risk factors for adverse outcomes in fetal SCT; when present, fetal surgery is performed.*

Objective: *To investigate SCT outcomes and identify and analyze the main factors influencing perinatal outcomes.*

Materials and methods: *The study included 59 pregnant women with fetal SCT who received perinatal consultation in the V.I. Kulakov NMRC for OG&P over 5 years. The analyzed data included medical history, fetal ultrasound (size, structure, and degree of SCT vascularization, Altman type, tumor volume/fetal weight ratio, and fetal complications), and pregnancy outcomes. In the final part of the study, prenatal factors that could be considered as predictors of disease outcomes were analyzed.*

Results: *The median gestational age at SCT diagnosis was 19 weeks. There was a predominance of female fetuses (3.5:1). The most common type was type II (56.9%) according to the Altman classification, and the rarest was type III (10.3%). Most SCTs had a predominant solid component (54.2%). Non-immune hydrops fetalis (NIHF) was detected in eight (13.6%), cardiomegaly in 16 (27.6%), and polyhydramnios in 23 (39%) cases. In 38 (64.4%) cases, live births occurred, including 29 (76.3%) by caesarean section and 9 (23.7%) by vaginal delivery. Adverse prenatal risk factors included solid SCT structure and pronounced tumor vascularization, which led to the development of NIHF and cardiomegaly (p<0.005). Tumor volume/fetal weight ratio >0.12 was more than three times more common in the adverse outcome group (76.9% vs. 21.4%).*

Conclusion: *Early detection of SCT, predominance of the solid component and abundant vascularization of SCT, and tumor volume/fetal weight ratio >0.12 before 24 weeks of gestation, can be considered as predictors of poor outcome.*

Keywords: *sacrococcygeal teratoma, fetal surgery, open fetal surgery, non-immune hydrops fetalis, fetal malformation, prenatal diagnosis.*

Authors' contributions: Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Podurovskaya Yu.L., Shmakov R.G. – conception and design of the study; Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M. – data collection and analysis, manuscript drafting; Podurovskaya Yu.L., Shmakov R.G. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Podurovskaya Yu.L., Shmakov R.G. Sacrococcygeal fetal teratoma. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 80-88 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.85

Крестцово-копчиковая тератома (ККТ) является одной из наиболее распространенных герминогенных опухолей, частота распространенности которых составляет 1 случай на 10 000–35 000 живорождений с преобладанием среди женского пола (3:1) [1, 2]. Доказано, что наличие ККТ у плода осложняет течение антенатального и постнатального периодов [3]; при этом прогнозирование перинатальных исходов данной патологии остается нерешенной проблемой.

Ранняя диагностика ККТ, регулярное динамическое ультразвуковое наблюдение, выявление факторов, потенциально влияющих на перинатальные исходы, позволяют своевременно определить тактику ведения беременности: прервать беременность или ее пролонгировать, а в случае пролонгирования беременности определить целесообразность проведения фетальной хирургии и методику ее проведения.

В более ранних публикациях мы приводили варианты фетальной хирургии, используемые при ККТ в мировой практике [4–8]:

1) открытая хирургия плода;

2) чрескожные минимально инвазивные процедуры, деваскуляризирующие ККТ: лазерная коагуляция, термокоагуляция, эмболизация (спирт) сосудов, питающих ККТ.

Перспективным направлением является использование открытой хирургии плода, при которой выживаемость выше, чем при использовании чрескожных минимально инвазивных процедур, и составляет около 55% [5]. Данный метод имеет более радикальный характер хирургического вмешательства, меньшую частоту возможных осложнений (реканализация коагулированных сосудов, агрессивный рост коллатеральных сосудов, кровоизлияние в опухоль, разрыв опухоли, распад опухоли), возникающих при использовании деваскуляризирующих ККТ методик.

Целью данного исследования являлась оценка исходов ККТ, определение и анализ основных факторов, влияющих на перинатальные исходы.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе акушерских и неонатальных отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр).

В исследование включили 59 беременных женщин с ККТ у плода, обратившихся на перинатальный консилиум Центра с января 2018 г. по ноябрь 2022 г.

Первичной конечной точкой данного исследования являлось изучение перинатальных исходов при антенатально диагностированной ККТ плода: частота антенатальной и постнатальной потери беременности, выживаемости при данном пороке развития. Вторичной конечной точкой являлась оценка антенатальных факторов, потенциально влияющих на перинатальные исходы.

Всем пациенткам были проведены экспертное ультразвуковое исследование (УЗИ) плода на аппарате VOLUSON E8 GE и эхокардиография (ЭхоКГ) плода.

Были проанализированы следующие данные: срок беременности при выявлении ККТ у плода, размеры ККТ, структура и степень ее васкуляризации, локализация по классификации Altman, соотношение объема опухоли к массе плода ($V_{опухоли}/m_{плода}$) при обращении в Центр до 24-й недели беременности, наличие признаков неиммунной водянки плода (НИВП), кардиомегалии и многоводия, пол плода, а также исходы беременности.

При проведении УЗИ определяли структуру ККТ и в зависимости от соотношения кистозного и солидного компонентов выделяли 4 варианта (рис. 1) [9]:

- кистозная ККТ – более 90% опухоли представлено кистами;
- преимущественно кистозная ККТ – 50–90% опухоли представлено кистами;
- преимущественно солидная ККТ – 50–90% опухоли представлено солидным компонентом;
- солидная ККТ – более 90% опухоли представлено солидным компонентом.

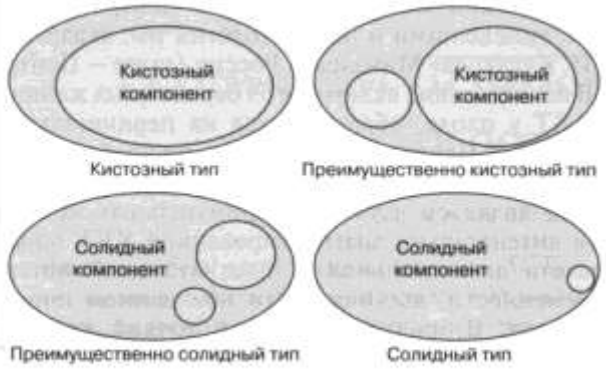
Степень васкуляризации опухоли оценивалась по данным цветового допплеровского картирования и определялась как минимальная, умеренная и выраженная.

Для описания локализации и степени распространения опухоли использовали классификацию Altman [10]:

- I тип – внешняя, без пресакрального компонента;
- II тип – внешний компонент преобладает над внутренним;
- III тип – внутренний компонент преобладает над внешним;
- IV тип – полностью внутренняя, без внешнего компонента.

Показатель $V_{опухоли}/m_{плода}$>0,12, по мнению некоторых авторов, является фактором риска неблагоприятного исхода при ККТ [11]. Для вычисления показателя $V_{опухоли}/m_{плода}$ объем опухоли определяли перемножением трех наибольших размеров опухоли во фронтальной, сагиттальной и вертикальной проекциях и умножали данное значение на 0,52. Вес плода вычисляли по формуле Hadlock [12]. Показатель $V_{опухоли}/m_{плода}$ рассчитывали в тех случаях, когда срок беременности на момент обращения в Центр был менее 24 недель (оптимальный срок беременности для вычисления данного показателя) [13].

Рис. 1. Типы ККТ в зависимости от соотношения кистозного и солидного компонентов



Для морфологической оценки ККТ после ее удаления используется следующая классификация [14].

I. Доброкачественные тератомы.

А. Зрелые:

- степень 0 (содержит только зрелые ткани);
- степень 1 (очаги незрелых тканей занимают менее 10% объема).

Б. Незрелые:

- степень 2 (незрелые ткани занимают от 10 до 50% объема);
- степень 3 (незрелые ткани занимают более 50% объема).

II. Злокачественные тератомы.

А. С наличием участков герминоклеточных опухолей (опухоли желточного мешка, эмбрионального рака, герминомы, хориокарциномы).

Б. С наличием участков злокачественных опухолей (рака, саркомы).

В. Незрелая тератома злокачественная (незрелая тератома со степенью 3 и наличием метастазов).

Исходы беременности анализировались по сроку гестации на момент завершения беременности и методу родоразрешения. В случае живорождения были проведены анализ массо-ростовых показателей новорожденных, оценка состояния новорожденного по шкале Апгар.

В заключительной части исследования были проанализированы пренатальные факторы, которые, согласно данным литературы, могут рассматриваться как предикторы исходов заболевания.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы StatTech v3.0.5 (Россия). Изначально при анализе данных в группах сравнения определяли вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова). Для описания количественных данных оценивались медианы и интерквартильный размах (Me (Q1–Q3)). Для оценки количественных различий в группах использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни). Статистическую значимость различий между двумя величинами оценивали по значению *p*-value. При величине *p*-value ≤0,05 отличие принимали за статистически значимое.

Результаты и обсуждение

За 5-летний период, с 2018 по 2022 гг., на перинатальный консилиум Центра обратились 63 беременные с врожденным пороком развития у плода – ККТ. Распределение случаев по годам представлено на рисунке 2.

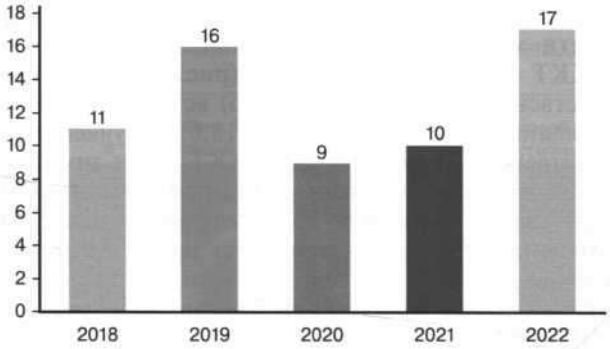
В исследование не вошли 4 беременных: в 3 случаях беременность прогрессирует, женщины

находятся под наблюдением акушера-гинеколога, в 1 случае исход беременности неизвестен в связи с отсутствием связи с пациенткой.

На рисунке 3 представлены исходы пренатально диагностированных ККТ.

В 10 случаях беременность была терминирована: в 4 случаях – в связи с неразвивающейся беременностью, в 6 случаях – по желанию пациенток в связи с неблагоприятным прогнозом, из них до 22-й недели беременности – в 4 случаях, после 22-й недели беременности (фетоцид) – в 2 случаях.

Рис. 2. Распределение количества обращений по годам



В 49 случаях произошли роды: в 11 случаях роды были индуцированными в связи с антенатальной гибелью плода, в 38 случаях были рождены живые дети. Как правило, ККТ у плода диагностируется во

Рис. 3. Исходы беременностей при ККТ плода

Таблица 1. Распределение выявляемости ККТ плода по срокам беременности

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Срок беременности при выявлении ККТ	<22 недель	41	69,5	56,1–80,8
	22–27 недель	10	16,9	8,4–29,0
	⩾28 недель	8	13,6	6,0–25,0

Таблица 2. Характеристика ККТ и ее осложнения

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Локализация ККТ по классификации Altman	I тип	12	20,7	11,2–33,4
	II тип	33	56,9	43,2–69,8
	III тип	6	10,3	3,9–21,2
	IV тип	7	12,1	5,0–23,3
Структура ККТ	кистозная	9	15,3	7,2–27,0
	преимущественно кистозная	11	18,6	9,7–30,9
	преимущественно солидная	32	54,2	40,8–67,3
	солидная	7	11,9	4,9–22,9
Васкуляризация ККТ	минимальная	28	47,5	34,3–60,9
	умеренная	9	15,3	7,2–27,0
	выраженная	22	37,3	25,0–50,9
Осложнения со стороны плода	НИВП	8	13,6	6,0–25,0
	кардиомегалия	16	27,6	16,7–40,9
	многоводие	23	39,0	26,5–52,6

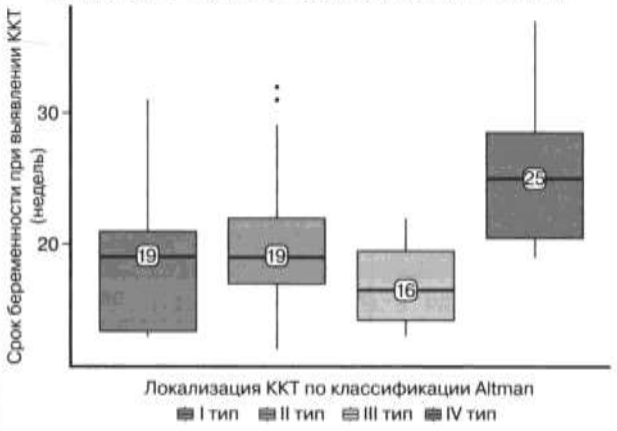
время проведения 2-го пренатального скрининга; согласно нашим данным, медиана срока беременности при выявлении ККТ составила 19 (12–37) недель. В таблице 1 представлено распределение выявляемости ККТ плода по срокам беременности.

Отмечалось преобладание плодов женского пола (n=46) над мужским (n=13), соотношение составило 3,5:1.

В таблице 2 представлены данные УЗИ – характеристики ККТ и возможные осложнения со стороны плода.

По результатам исследования, наиболее часто встречающимся типом ККТ по классификации Altman являлся II тип (преимущественно наружного расположения) – в 56,9% случаев, наиболее редко встречался III тип (преимущественного внутреннего расположения) – в 10,3% случаев. Срок беременности при выявлении ККТ, в зависимости от типа расположения, не имел статистически значимых различий (p=0,061, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса); однако при IV типе (тазовое расположение), как видно на рисунке 4, ККТ диагностировалась позже – медиана срока беременности составляла 25 недель, что согласуется с ранее опубликованными данными. Известно, что внутренний тип ККТ является наиболее сложной локализацией для диагностики: на фоне акустической тени от тазовых костей четкая визуализация по данным УЗИ, особенно на ранних сроках беременности, может быть затруднительна.

Рис. 4. Срок беременности при выявлении ККТ в зависимости от типа расположения (горизонтальная линия в ящике – медиана, центральный блок – интерквартильный размах, «усы» – размах распределения, точки – выбросы)



ККТ кистозного строения (рис. 5a) и преимущественно кистозного (рис. 5b) встречались почти с равной частотой – 15,3 и 18,6% случаев соответственно. Наиболее часто ККТ были представлены преимущественно солидным компонентом (рис. 5c) – 54,2%, в то время как ККТ с солидным строением (рис. 5d) встречались наиболее редко и составили 11,9% случаев. На рисунке 5 представлены примеры ККТ различных типов строения.

Известно, что чем больше солидного компонента в структуре опухоли, тем более выражена ее васкуляризация, что подтверждается полученными нами данными (табл. 3). Наибольшая васкуляризация наблюдалась в ККТ солидного строения – 7/7 (100%), наименьшая – в ККТ кистозного строения – 9/9 (100%).

В ряде случаев течение беременности характеризовалось развитием неблагоприятных осложнений (табл. 4): НИВП была выявлена в 8 (13,6%) случаях, кардиомегалия – в 16 (27,6%) случаях

Таблица 3. Степень васкуляризации при разных типах структуры ККТ

Степень васкуляризации ККТ	Структура ККТ			
	Кистозная, n=9	Преимущественно кистозная, n=11	Преимущественно солидная, n=32	Солидная, n=7
Минимальная, абс. (%)	9 (100,0)	10 (90,9)	9 (28,1)	0 (0,0)
Умеренная, абс. (%)	0 (0,0)	1 (9,1)	8 (25,0)	0 (0,0)
Выраженная, абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (46,9)	7 (100,0)

Таблица 4. Основные характеристики и особенности родоразрешения

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Метод родоразрешения	Роды через естественные родовые пути	9	15,3	7,2–27,0
	Роды путем кесарева сечения	29	49,2	35,9–62,5
Срочность операции	Плановое кесарево сечение	12	41,4	23,5–61,1
	Экстренное кесарево сечение	17	58,6	38,9–76,5
Срок беременности при родоразрешении	28–31 неделя	3	7,9	1,7–21,4
	32–36 недель	10	26,3	13,4–43,1
	≥ 37 недель	25	65,8	48,6–80,4

(по данным ЭхоКГ), многоводие осложняло течение 23 (39%) случаев беременности.

Необходимо отметить, что в 6 случаях были предприняты попытки улучшения перинатальных исходов путем проведения интерстициальной лазерной коагуляция сосудов, питающих ККТ плода. Исходы данных беременностей оказались неблагоприятными – в 4 случаях произошла антенатальная гибель плода, в 2 – неразвивающаяся беременность.

В 38 (64,4%) случаях произошли роды живым плодом: в основном родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения – в 29 (76,3%) случаях, в 9 (23,7%) случаях – через естественные родовые пути (при размерах ККТ менее 5 см) (табл. 4).

Вызывает интерес то, что срок родоразрешения имел статистически значимые различия (p=0,002) в зависимости от метода родоразрешения (рис. 6): так, медиана срока беременности при родах через естественные родовые пути была выше, чем при родоразрешении путем операции кесарева сечения, – 39 (38; 39) недель против 37 (35; 38) недель соответственно (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

Наличие у плода наружного компонента ККТ более 5 см является показанием для оперативного родоразрешения. При этом, как видно из таблицы 4, оперативное родоразрешение проводилось чаще всего в экстренном порядке (58,6%), показаниями для которого в большинстве случаев являлись начало родовой деятельности и преждевременное излитие околоплодных вод – в 58,8% (10/17) случаев. Такая высокая частота спонтанной

Рис. 5. Типы ККТ в зависимости от преобладания кистозного или солидного компонента, УЗИ:
a – кистозный тип, b – преимущественно кистозный тип, c – преимущественно солидный тип, d – солидный тип

Таблица 5. Массо-ростовые показатели и оценка по шкале Апгар живорожденных детей

Показатель	Роды через естественные родовые пути, n=9	Роды путем кесарева сечения, n=29	p*
Масса (г), Me (Q1–Q3)	3236 (3002–3400)	3160 (2670–3400)	0,303
Длина тела (см), Me (Q1–Q3)	51 (51–52)	50 (47–52)	0,048
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (балл), Me (Q1–Q3)	8 (8–8)	8 (7–8)	0,112
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (балл), Me (Q1–Q3)	9 (9–9)	9 (8–9)	0,086

*Используемый метод: U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 6. Основные факторы, определяющие исход заболевания

Показатель	Категории	Перинатальный исход		95% ДИ	*p*
		Неблагоприятный исход (*n*=19), абс. (%)	Благоприятный исход (*n*=34), абс. (%)		
Локализация ККТ по классификации Altman	I тип	7 (38,9)	4 (11,8)		0,044**
	II тип	10 (55,6)	19 (55,9)		
	III тип	1 (5,6)	5 (14,7)		
	IV тип	0 (0,0)	6 (17,6)		
Морфология	кистозная	0 (0,0)	9 (26,5)		< 0,001**
	преимущественно кистозная	1 (5,3)	10 (29,4)		
	преимущественно солидная	11 (57,9)	15 (44,1)		
	солидная	7 (36,8)	0 (0,0)		
Васкуляризация	минимальная	1 (5,3)	27 (79,4)		< 0,001**
	умеренная	1 (5,3)	5 (14,7)		
	выраженная	17 (89,5)	2 (5,9)		
Осложнения со стороны плода	НИВП	8 (42,1)	0 (0,0)	0,001–0,367	< 0,001*
	кардиомегалия	10 (52,6)	4 (11,8)	0,030–0,476	0,003*
	многоводие	9 (47,4)	13 (38,2)	0,221–2,141	0,518**

*Используемый метод: точный критерий Фишера.
**Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 7. Частота исходов в зависимости от показателя $V_{опухоли}/m_{плода}$

Показатель	Категории	Перинатальный исход		*p*
		Неблагоприятный исход, абс. (%)	Благоприятный исход, абс. (%)	
$V_{опухоли}/m_{плода}$	>0,12	10 (76,9)	3 (21,4)	0,007*
	<0,12	3 (23,1)	11 (78,6)	

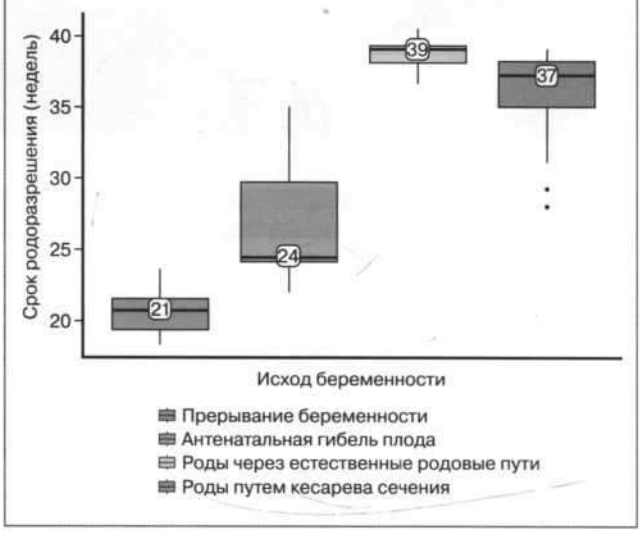
*Используемый метод: точный критерий Фишера.

родовой деятельности и преждевременного излития околоплодных вод у данных пациенток, возможно, обусловлена крупными размерами ККТ, а также высокой частотой сопутствующего многоводия, что приводит к чрезмерному растяжению миометрия. Так, многоводие встречалось в 22,2% (2/9) случаев при родах через естественные родовые пути; тогда как почти каждый второй случай оперативного родоразрешения сопровождался наличием многоводия – 48,3% (14/29) случаев.

Характеристика новорожденных, несмотря на разницу в гестационном возрасте при родоразрешении, не имела статистически значимых различий; однако разброс в значениях массо-ростовых показателей и состоянии новорожденных, родившихся посредством кесарева сечения, был выше (табл. 5).

В 1 случае ребенок после рождения в стабильном состоянии был переведен в другой профильный стационар. В 35 случаях после рождения было проведено оперативное удаление ККТ, 2 ребенка умерли в послеоперационном периоде. Один ребенок умер на 1-е сутки жизни, оперативное вмешательство не

Рис. 6. Сроки родоразрешения в зависимости от исхода беременности и метода родоразрешения (горизонтальная линия в ящике – медиана, центральный блок – интерквартильный размах, «усы» – размах распределения, точки – выбросы)



проводилось в связи с тяжелым нестабильным состоянием новорожденного.

Данные о результатах гистологического исследования ККТ были доступны в 39 случаях: ККТ в основном имели доброкачественный характер – в 32 случаях, в то время как злокачественный характер ККТ был получен в 7 случаях. Так, исходы при злокачественном характере ККТ имели следующую структуру: в 4 случаях были рождены дети, в 2 случаях было прерывание беременности по желанию семьи, и в 1 случае произошла антенатальная гибель плода.

В литературе приведены пренатальные ультразвуковые факторы, наличие которых у плода при естественном течении беременности повышает вероятность неблагоприятного исхода [5, 15]. Некоторые авторы рекомендуют в этих случаях рассматривать вопрос проведения фетальных хирургических вмешательств для повышения вероятности благоприятного исхода [16]. С целью оценки факторов, потенциально влияющих на перинатальный исход, все случаи (за исключением случаев прерывания беременности по желанию пациенток (n=6)) были разделены на 2 группы. В I группу (n=19) вошли случаи с неблагоприятными перинатальными исходами (неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, неонатальная смерть), во II группу (n=34) – случаи с благоприятными исходами (выписались домой живыми). Несмотря на то что показатель общей выживаемости составил 64,1%, необходимо отметить, что каждая третья беременность с ККТ плода имела неблагоприятный исход.

Согласно полученным данным, к неблагоприятным пренатальным факторам риска относятся: солидная структура ККТ (p<0,001), выраженная васкуляризация опухоли (p<0,001), что приводит в большинстве случаев к развитию НИВП (p<0,001), кардиомегалии (p<0,003) (табл. 6).

Не было выявлено разницы в частоте встречаемости многоводия (p=0,518), которое осложняло течение почти каждого второго (47,4%) и каждого третьего случая (38,2%) в группах соответственно. Распределение в группах по полу также не имело различий – соотношение мужского пола к женскому в группе неблагоприятного исхода составило 1:2,8 (5 плодов мужского пола против 14 женского пола), а в группе благоприятного исхода – 1:5,8 (5 плодов мужского пола против 29 женского пола (p=0,465)).

Срок беременности при выявлении ККТ в группах сравнения имел статистически значимую разницу; так, в группе неблагоприятного исхода отмечалось более раннее выявление ККТ по данным УЗИ – 18 (15–20) недель против 20 (19–25) недель в группе благоприятного исхода (p=0,014).

Показатель $V_{опухоли}/m_{плода}$ был проанализирован только у тех беременных, которые обратились в Центр на УЗИ плода при сроке беременности менее 24-й недели (n=33). Было выявлено, что $V_{опухоли}/m_{плода}$>0,12 более чем в 3 раза чаще встречался в группе неблагоприятного исхода – 76,9% против 21,4% (табл. 7).

Относительный риск (ОР) показателя $V_{опухоли}/m_{плода}$ <0,12 в группе благоприятного исхода был выше в 3,59 раза по сравнению с группой неблагоприятного исхода, различия ОР были статистически значимыми (95% ДИ 1,990–75,060).

Заключение

Таким образом, раннее выявление ККТ, наличие ее солидной структуры, обильной васкуляризации, $V_{опухоли}/m_{плода}$>0,12 до 24-й недели беременности могут быть рассмотрены как предикторы неблагоприятного исхода.

Выявление ККТ после 20-й недели беременности, кистозная ее структура, невыраженная васкуляризация опухоли позволят пролонгировать беременность и рассчитывать на благоприятный исход.

Неудачи фетальной хирургии в настоящее время не должны останавливать развитие медицины в этом направлении и могут быть связаны с проведением ее в исходно трудной группе. Необходимо накапливать опыт и анализировать исходы не только беременности, но и отдаленные показатели развития новорожденных при применении фетальной хирургии в разных категориях ККТ для выявления узкой ниши, где необходима фетальная хирургия.

Наш опыт показал, что использование чрескожных минимально инвазивных процедур, деваскуляризирующих ККТ, может характеризоваться непредсказуемым течением и приводить к агрессивному ответу со стороны опухоли (реканализации коагулированных сосудов, быстрому росту коллатеральных сосудов), что, в свою очередь, диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору методики фетальной хирургии и внедрению открытых методов лечения.

Литература/References

1. *Pauniaho S.L., Heikinheimo O., Vettenranta K., Salonen J., Stefanovic V., Ritvanen A.* et al. High prevalence of sacrococcygeal teratoma in Finland - a nationwide population-based study. Acta Paediatr. 2013; 102(6): e251-6. https://dx.doi.org/10.1111/apa.12211.
2. *Hambraeus M., Arnbjörnsson E., Börjesson A., Salvesen K., Hagander L.* Sacrococcygeal teratoma: a population-based study of incidence and prenatal prognostic factors. J. Pediatr. Surg. 2016; 51(3): 481-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.09.007.
3. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л.* Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 28-34. [Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L. Nonimmune hydrops fetalis: modern principles of diagnosis and treatment. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 28-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34.
4. *Adzick N.S., Crombleholme T.M., Morgan M.A., Quinn T.M.* A rapidly growing fetal teratoma. Lancet. 1997; 349(9051): 538. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)80088-8.
5. *Van Mieghem T., Al-Ibrahim A., Deprest J., Lewi L., Langer J.C., Baud D.* et al. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 43(6): 611-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13315.
6. *Adzick N.S.* Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. Semin. Fetal Neonatal Med. 2010; 15(1): 1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.05.003.
7. *Peiró J.L., Sbragia L., Scorletti F., Lim F.Y., Shaaban A.* Management of fetal teratomas. Pediatr. Surg. Int. 2016; 32(7): 635-47. https://dx.doi.org/10.1007/s00383-016-3892-3.

8. *Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Костюков К.В., Шмаков Р.Г.* Крестцово-копчиковая тератома у плода: новое о старой проблеме. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 12-7. [Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Kostyukov K.V., Shmakov R.G. Fetal sacrococcygeal teratoma: new about an old problem. Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 12-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.267.
9. *Usui N., Kitano Y., Sago H., Kanamori Y., Yoneda A., Nakamura T.* et al. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. J. Pediatr. Surg. 2012; 47(3): 441-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.08.020.
10. *Altman R.P., Randolph J.G., Lilly J.R.* Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. J. Pediatr. Surg. 1974; 9(3): 389-98. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(74)80297-6.
11. *Akinkuotu A.C., Coleman A., Shue E., Sheikh F., Hirose S., Lim F.Y., Olutoye O.O.* Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a multiinstitutional review. J. Pediatr. Surg. 2015; 50(5): 771-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.034.
12. *Blue N.R., Savabi M., Beddow M.E., Katukuri V.R., Fritts C.M., Izquierdo L.A., Chao C.R.* The hadlock method is superior to newer methods for the prediction of the birth weight percentile. J. Ultrasound Med. 2019; 38(3): 587-96. https://dx.doi.org/10.1002/jum.14725.
13. *Rodriguez M.A., Caxt D.L., Lazar D.A., Cassady C.I., Moise K.J., Johnson A.* et al. Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. J. Pediatr. Surg. 2011; 46(6): 1182-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.051.
14. *Щегалев А.И., Подгорнова М.Н., Дубова Е.А., Павлов К.А., Кучеров Ю.И.* Клинико морфологическая характеристика крестцово копчиковых тератом у новорожденных. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 42-6. [Shchegolev A.I., Podgornova M.N., Dubova E.A., Pavlov K.A., Kucherov Yu.I. The clinical and morphological characteristics of neonatal sacrococcygeal teratomas. Obstetrics and Gynecology. 2011; (1): 42-6. (in Russian)].
15. *Kleijer W.J., van der Sterre M.L.T., Garritsen V.H., Raams A., Jaspers N.G.J.* Evolution of prenatal detection of neural tube defects in the pregnant population of the city of Barcelona from 1992 to 2006. Prenat. Diagn. 2011; 31(12): 1184-8. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2863.
16. *Sananes N., Javadian P., Schwach Werneck Britto I., Meyer N., Koch A., Gaudineau A.* et al. Technical aspects and effectiveness of percutaneous fetal therapies for large sacrococcygeal teratomas: cohort study and literature review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(6): 712-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14935.

Поступила 05.04.2023
Принята в печать 01.06.2023
Received 05.04.2023
Accepted 01.06.2023

Сведения об авторах:
Кадырбердиева Фаина Залихановна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(909)916-58-52, f_kadyrberdieva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сыркашев Егор Михайлович, к.м.н., н.с. отделения лучевой диагностики, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, e_syrkashev@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Подуровская Юлия Леонидовна, к.м.н., заведующий отделом неонатальной и детской хирургии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-14-24, y_podurovskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, директор института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Faina Z. Kadyrberdieva, PhD, obstetrician-gynecologist, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(909)916-58-52, f_kadyrberdieva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Egor M. Syrkashev, PhD, Researcher at the Radiology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, e_syrkashev@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Yulia L. Podurovskaya, Ph.D., Head of the Department of Neonatal Surgery, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-14-24, y_podurovskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

С.В. БАРИНОВ[1], О.В. ЛАЗАРЕВА[1], Ю.И. ТИРСКАЯ[1], Т.В. КАДЦЫНА[1], Ю.И. ЧУЛОВСКИЙ[1], А.Д. ОРЛИЦКАЯ[1], Н.Н. ЛЕОНТЬЕВА[2], Е.С. БЛАУМАН[1]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ФОРМОВАННОГО СОРБЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия
[2]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа имени Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук», Омск, Россия

Цель: *Оценить возможности детоксикационного действия аппликационной формы сорбента, модифицированного поливинилпирролидоном, при лечении послеродового эндометрита (ПЭ).*
Материалы и методы: *Ретроспективное исследование (n=124) родильниц с ПЭ после кесарева сечения. Основная группа (n=63) получала комбинированное лечение: антибактериальная терапия в сочетании с внутриматочным введением аппликационной формы сорбента, модифицированного поливинилпирролидоном (ВНИИТУ-1(ПВП)). Группа сравнения (n=61) получала стандартное антибактериальное лечение.*
Результаты: *У пациенток с ПЭ из полости матки высевалась преимущественно кокковая флора: Enterococcus faecalis (26,6%), Staphylococcus spp. (21,0%), Enterococcus faecium (14,5%). Антибиотикорезистентность возбудителей достигала 53,6–68,3%. Проведенная атомно-силовая и электронная микроскопия стержней сорбента, извлеченных из полости матки, подтвердила высокие сорбционные способности ВНИИТУ-1(ПВП) в отношении микроорганизмов независимо от их антибиотикорезистентности. ИК-спектрометрия показала высокую сорбционную способность формованного сорбента ВНИИТУ-1(ПВП) относительно белков, микробных токсинов. После терапии в основной группе значимо сократился рост микрофлоры в полости матки, снизилась концентрация IL-1β и TNFα в метроаспирате. Риск гистерэктомии в основной группе в 14,5 раза меньше, чем в группе сравнения (относительный риск 0,069 (95% ДИ 0,009–0,51)).*
Заключение: *Внутриматочное использование формованного сорбента ВНИИТУ-1(ПВП) в комплексном лечении ПЭ позволяет улучшить результаты терапии данной патологии и снизить риск гистерэктомии в 14,5 раза.*

Ключевые слова: *послеродовый эндометрит, ИК-спектроскопия, кесарево сечение, цитокины, патогенная микрофлора, антибиотики, антибиотикорезистентность, токсины.*

Вклад авторов: Баринов С.В. – концепция и дизайн исследования; Лазарева О.В., Кадцына Т.В., Орлицкая А.Д., Блауман Е.С. – сбор и обработка материала; Лазарева О.В. – статистическая обработка данных; Тирская Ю.И. – написание текста; Леонтьева Н.Н. – ИК-спектрометрия; Чуловский Ю.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола №81 от 26.09.2016).
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Баринов С.В., Лазарева О.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Орлицкая А.Д., Леонтьева Н.Н., Блауман Е.С. Опыт применения модифицированного формованного сорбента при лечении послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 89-98
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.37

S.V. BARINOV[1], O.V. LAZAREVA[1], YU.I. TIRSKAYA[1], T.V. KADTSYNA[1], YU.I. CHULOVSKY[1], A.D. ORLITSKAYA[1], N.N. LEONT'EVA[2], E.S. BLAUMAN[1]

EXPERIENCE WITH A MODIFIED MOLDED SORBENT IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS

[1]Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia
[2]Federal Research Center Boreskov Institute of Catalysis, Omsk, Russia

Objective: *To investigate the potential detoxifying effect of an application form of a polyvinylpyrrolidone-modified sorbent in the treatment of postpartum endometritis (PE).*

Materials and methods: *This retrospective study included 124 post-cesarean section patients with PE. The study group (n=63) received combined treatment including antibiotic therapy in combination with intrauterine administration of an applicative form of a polyvinylpyrrolidone-modified sorbent (VNIITU-1(PVP)). The control group (n=61) received standard antibacterial treatment.*

Results: *In patients with PE, predominantly cocci were isolated from the uterine cavity, including Enterococcus faecalis (26.6%) and Staphylococcus spp. (21.0%), and Enterococcus faecium (14.5%). Antibiotic resistance of the pathogens reached 53.6–68.3%. Atomic force microscopy and electron microscopy of sorbent rods extracted from the uterine cavity confirmed the high sorption capacity of VNIITU-1(PVP) against microorganisms, regardless of their antibiotic resistance. IR spectroscopy showed the high sorption capacity of the molded sorbent VNIITU-1 (PVP) against proteins and microbial toxins. Following treatment, uterine microflora growth was significantly reduced in the treated group, and the concentrations of IL-1β and TNF-α in the uterine aspirate decreased. The risk of hysterectomy in the study group was 14.5 times lower than in the control group (relative risk 0.069 (95% CI 0.009–0.51)).*

Conclusion: *Intrauterine use of VNITU-1 (PVP) molded sorbent in the complex therapy of PE improves treatment results and reduces the risk of hysterectomy by 14.5 times.*

Keywords: *postpartum endometritis, IR spectroscopy, caesarean section, cytokines, pathogenic microflora, antibiotics, antibiotic resistance, toxins.*

Authors' contributions: Barinov S.V. – conception and design of the study; Lazareva O.V., Kadtsyna T.V., Orlitskaya A.D., Blauman E.S. – data collection and analysis; Lazareva O.V. – statistical analysis; Tirskaya Yu.I. – manuscript drafting; Leont'eva N.N. – IR-spectroscopy; Chulovsky Yu.I. – 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 Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Ref. No. 81 of 26.09.2016).
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: Barinov S.V., Lazareva O.V., Tirskaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovsky Yu.I., Orlitskaya A.D., Leont'eva N.N., Blauman E.S. Experience with a modified molded sorbent in the treatment of postpartum endometritis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 89-98 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.37

В условиях демографического кризиса, снижения репродуктивного здоровья населения актуальным представляется сохранение детородной функции женщин. Несмотря на успехи и достижения современной науки, генерализованные гнойно-септические осложнения послеродового периода на протяжении последних 10–15 лет остаются в числе наиболее частых причин материнской смертности в России и в мире [1–3].

Среди всех послеродовых инфекционных осложнений наиболее частым является послеродовый эндометрит (ПЭ); он же становится первым этапом развития генерализованных форм инфекции [3, 4]. Развитие воспалительного процесса в замкнутом пространстве послеродовой матки имеет свои нюансы в силу особенностей гемодинамики, присутствия крови и лохий; эндотоксины, выделяемые стремительно размножающимися микроорганизмами, быстро накапливаются и оказываются в циркулирующей лимфе и крови с последующим воздействием на состояние иммунологического ответа, способствуя генерализации процесса. В настоящее время разработаны и успешно применяются методы общей экстракорпоральной детоксикации при гнойно-септических заболеваниях, но при этом возможности удаления токсинов из очага воспаления ограничены [3, 5].

Другим важным вопросом современности является преодоление антибиотикорезистентности, которая приобретает глобальный характер [6, 7]. Различные виды микроорганизмов вырабатывают множественные механизмы устойчивости к различным группам антибактериальных препаратов, обмениваются данной информацией между собой. В связи с этим арсенал терапевтических средств стремительно сокращается; при том, что за последние 30 лет не было открыто ни одного нового класса антибиотиков [8].

Альтернативой или дополнением антибиотикотерапии может стать внутриматочная аппликация лекарственных средств, обладающих высокой сорбционной способностью и антибактериальным действием. Использование медицинских углеродных сорбентов позволяет воздействовать не только на сами микроорганизмы, уменьшая их количество в очаге воспаления за счет механической сорбции независимо от антибиотикорезистентности [9, 10], но и сорбировать различные виды токсинов, выделяемые возбудителями.

Цель исследования: оценить возможности детоксикационного действия аппликационной формы сорбента, модифицированного поливинилпирролидоном (ВНИИТУ-1(ПВП)), при лечении ПЭ.

Материалы и методы

База исследования: БУЗОО «Областная клиническая больница» г. Омска, отделение гинекологии. Сроки проведения исследования: период с 2016 г. по 2021 г. Объем исследования: 124 родильницы с ПЭ после кесарева сечения.

Родильницы, включенные в исследование, были разделены на 2 группы.

В основной группе (n=63) проводилось комбинированное лечение: одновременно с антибиотикотерапией в полость матки вводили аппликационную форму сорбента ВНИИТУ-1(ПВП). Время экспозиции сорбента составило 24 ч; по истечении данного времени сорбент извлекали из полости матки и вводили новый. Сорбционная терапия проводилась в течение 5 дней.

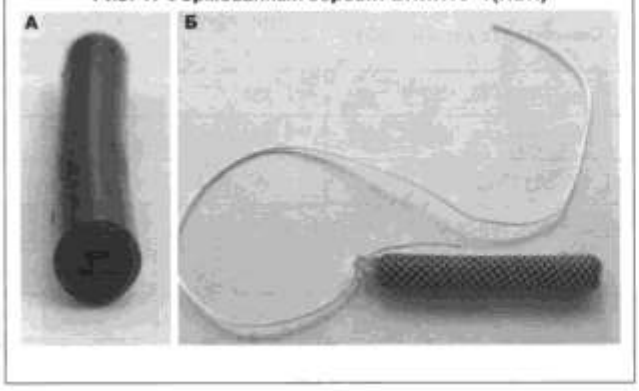
Родильницы группы сравнения (n=61) получали антибактериальную терапию. При поступлении антибактериальная терапия проводилась эмпирически назначением антибиотиков широкого спектра действия. На 2-е сутки, после получения результатов посевов, проводимая терапия корректировалась согласно чувствительности к высеваемой патогенной микробиоте.

Формованный сорбент ВНИИТУ-1(ПВП) имеет регистрационное удостоверение №РЗН 2015/2969 (14.08.2015 г.) и разрешен к применению на территории Российской Федерации (патент РФ № 2646496). Отсутствие токсичности подтверждается заключением № 2099.013П (14 августа 2013 г.). Это наноструктурированный углерод мезопористой структуры с антисептическими свойствами. Сорбент представляет собой полый цилиндр размерами 40×5 мм, имеет закругленные края и один внутренний канал круглого сечения (рис. 1А). ВНИИТУ-1(ПВП) упакован в сетчатую капроновую оболочку с размером пор более 1 мм. Данная оболочка не препятствует проникновению через нее сорбента. Прикрепленная к сорбенту нить необходима для его последующего удаления (рис. 1Б). Сорбент производит Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук».

Инструментальные и лабораторные методы обследования следующие.

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в 1-е сутки поступления и на 5-е сутки лечения. Аппаратура: SonoScape SSI-8000 Pro (Китай). Оценивались: переднезадний размер, длина, ширина тела и толщина полости матки. Для расчета объема матки использовали формулу: $V=1/6\pi\times L\times H\times B$, где L – длина тела матки, H – переднезадний размер матки, B – ширина тела матки.

Рис. 1. Формованный сорбент ВНИИТУ-1(ПВП)



2. Гистероскопия проводилась с использованием гистероскопа OLIMPUS A4760 (Япония) всем поступившим в 1-е сутки.

3. Микробиологическое исследование: в 1-е сутки, до начала эмпирической антибактериальной терапии, выполнялся забор содержимого полости матки, избегая контакта с вагинальной и цервикальной флорой. Уровень обсемененности 10^2–9×10^3 КОЕ/мл оценивался как низкий; 10^4–9×10^4 КОЕ/мл – как средний; высокой степени соответствовал рост микроорганизмов в количестве 10^5–9×10^5 КОЕ/мл. Чувствительность определяли стандартным диско-диффузионным методом.

4. Иммунологическое исследование проводилось при поступлении и на 5-е сутки терапии, оценивая в аспирате эндометрия концентрацию противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), интерлейкина 1β (ИЛ-1β) (АО «Вектор-бест», Новосибирск).

5. Атомно-силовая микроскопия (АСМ) стержня сорбента (n=3) после его извлечения из полости матки проводилась для подтверждения его сорбционной способности (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск).

6. Электронная микроскопия (ЭМ) использовалась для исследования смывов с сорбента (n=2) после его извлечения из полости матки (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск).

7. Инфракрасная (ИК) спектроскопия (спектрометр IRPrestige-21 фирмы Shimadzu) проводилась с разрешением 4 см$^{-1}$, в диапазоне 350–7800 см$^{-1}$, с числом накопления спектров 50. Образец готовился методом седиментации мелких частиц, напыленных очень тонким слоем на пластинку BaF_2 в стеклянном цилиндре. Первоначально, в течение 2–3 минут, осуществлялась седиментация крупных частиц путем вдувания небольших порций углеродного материала через отверстие в верхней части цилиндра. Осаждение мелких частиц занимало около 1 ч. Чтобы получить слой нужной толщины, вся процедура повторялась 7 раз. Обработку спектров (коррекция базовой линии и сглаживания) осуществляли в программном пакете ORIGIN.

Эффективность лечения ПЭ оценивалась по количеству выполненных гистерэктомий в наблюдаемых группах.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью STATISTICA 10.0. Нормальность распределения признаков определялась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Преобладало распределение, отличное от нормального, соответственно, расчеты проводились с использованием методов непараметрической статистики: сравнительная оценка показателей двух независимых групп с помощью критерия Манна–Уитни, для небольших групп использовался точный критерий Фишера (относительные показатели). Оценка значимости различий между результатами лечения проведена с помощью критерия χ^2. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me (Q1;

Q3). Исходы проведенной терапии выражались бинарными значениями, оценку величины клинического эффекта рассчитывали с помощью разности рисков с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Работа выполнена в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году (с изменениями и дополнениями на 2008 г.). Выписка из протокола заседания этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 81 от 26.09.2016.

Результаты

У наблюдаемых пациенток наиболее часто встречалась хроническая железодефицитная анемия – 91/124 (73,4%). Во время беременности 7/124 (5,7%) пациенток перенесли острую респираторную инфекцию, которая у 2/124 (1,6%) женщин осложнилась пневмонией. Острый вагинит диагностировался у 42/124 (34%) беременных. Среди хронических воспалительных заболеваний лидировал хронический бронхит (15/124 (12,1%) наблюдаемых); на втором месте по частоте встречаемости выявлялись хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы (8/124 (6,5%)); у 3/124 (2,4%) беременных регистрировался хронический тонзиллит.

В исследование включались пациентки с ПЭ после кесарева сечения. Анализ показаний для оперативного родоразрешения показал, что наиболее часто хирургическое вмешательство проводилось по неотложным показаниям: на первом месте – аномалии родовой деятельности (32/124 (25,8%)); на втором месте – клинический узкий таз (28/124 (22,6%)); третье место – прогрессирующая гипоксия плода в родах (21/124 (16,9%)). Преэклампсия тяжелой степени послужила показанием для кесарева сечения у 11/124 (8,9%) беременных. Остальные 32/124 (25,8%) женщины были родоразрешены оперативным путем в связи с наличием рубца на матке после перенесенной ранее операции кесарева сечения.

Чаще всего эндометрит диагностировали на 10-е сутки после родоразрешения – 53/124 (42,7%). На 6–10-е сутки дебют заболевания отмечался у 39/124 (31,5%) родильниц. В 1–5-е сутки послеродового периода в стационар поступили 32/124 (25,8%) женщины. Основной жалобой (94/124 (75,8%)) при поступлении было повышение температуры тела; при этом субфебрилитет наблюдался у 26/124 (21,0%) родильниц, фебрильные значения регистрировались у 68/124 (54,8%).

Тянущие боли внизу живота отмечали 105/124 (84,7%) родильниц. У трети пациенток (40/124 (32,3%)) причиной обращения были жалобы на гнойные выделения из половых путей. Только 8/124 (6,5%) пациенток поступали в стационар с жалобами на обильные кровянистые выделения (табл. 1).

Результаты лабораторных исследований при поступлении (общий анализ крови, уровень цитокинов в метроаспирате) не различались в обследуемых группах (табл. 1).

Результаты культурального исследования показали, что в посевах из полости матки при ПЭ преобла-

Таблица 1. Клинические симптомы, результаты лабораторных исследований пациенток с ПЭ на момент поступления в стационар (*n*=124)

Жалобы	Группа сравнения (*n*=61)		Основная группа (*n*=63)		Точный критерий Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	*p*-level
Слабость	47	77,1	60	95,2	0,252
Повышение температуры	38	62,3	56	88,9	0,125
Болезненность внизу живота	53	86,9	52	82,5	0,476
Кровянистые выделения	3	4,9	5	7,9	0,393
Гноевидные выделения	24	39,3	16	25,4	0,157
Результаты общего анализа периферической крови, Me (Q1; Q3)					
Показатели	**Группа сравнения (*n*=61)**		**Основная группа (*n*=63)**	**Критерий Манна–Уитни**	
				U	***p***
Гемоглобин (HGB), г/л	98 (87; 112)		104 (93; 119)	1581,5	0,119
Лейкоциты (WBC), 10^9/л	8,1 (6,3; 10,1)		10,6 (7,8; 14,4)	1239,0	0,197
Нейтрофилы (палочкояд.), %	4 (2; 7,5)		6 (2; 10)	1573,5	0,109
Результаты иммунологического исследования метроаспирата, Me (Q1; Q3)					
ИЛ-1β, пг/мл	145,0 (89,0;168,4)		86,9 (30,7;215,5)	756,0	0,121
ФНОα, пг/мл	16,5 (10,5; 25,7)		24,6 (13,5; 95,2)	731,0	0,080
ИЛ-10, пг/мл	74,1 (15,3; 145,1)		78,3 (23,1;109,4)	903,0	0,733

дал *Enterococcus faecalis* – 33/124 (26,6%); стафилококки *(Staphylococcus spp.)* занимали второе ранговое место – 26/124 (21,0%); на третьем месте по частоте встречаемости был *Enterococcus faecium* – 18/124 (14,5%); *Escherichia coli* высевалась у 12/124 (9,7%) родильниц. *Corynebacterium spp.* определялись у 6/124 (4,8%) родильниц, *Acinetobacter baumannii* – у 4/124 (3,2%). Остальные возбудители *(Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus spp.)* высевались менее чем у 1% наблюдаемых. Симбиоз нескольких возбудителей имел место в 50/124 (40,3%) посевах. Наиболее часто высевались следующие ассоциации микроорганизмов: *Enterococcus faecalis* у 7/33 (21,2%) пациенток сочетался со *Staphylococcus spp.*, у 5/33 (15,2%) – с *Escherichia coli*, у 4/33 (12,1%) – с *Enterococcus faecium*.

Результаты исследования показали, что *Enterococcus faecalis* в 18/33 (54,5%) случаях проявлял резистентность к антибактериальным препаратам; при этом в 4/33 (12,1%) случаях был устойчив более чем к трем антибиотикам одновременно. *Enterococcus faecium* имел резистентность в 10/18 (55,6%) случаях; в 4/18 (22,2%) посевах определялась устойчивость более чем к трем антибиотикам. Группа стафилококков (*Staphylococcus spp.*) была устойчива к антибиотикам в 15/26 (57,7%) случаях, при этом в 9/26 (34,6%) случаях – к трем и более антибактериальным препаратам различных фармакологических групп. *E. coli* проявляла резистентность в 9/12 (75,0%) посевах, в 3/12 (25,0%) была устойчива к трем антимикробным препаратам. У *Acinetobacter baumannii* резистентность к антибиотикам выявлялась в 2/4 (50%) случаях, в 3/4 (75%) это была устойчивость к четырем препаратам.

При поступлении всем родильницам проводилась диагностическая гистероскопия. Анализ результатов показал, что наиболее часто (43/124 (34,7%)) выявлялись сгустки крови в области плацентарной площадки, а также отек шва (32/124 (25,8%)). У 25/124 (20,2%) женщин визуализировался некроз децидуальной ткани; у 8/124 (6,6%) – лигатуры свободно свисали в полость матки, дефекты шва в виде воронкообразного втяжения диагностировались в 5/124 (4,0%) случаях.

С целью оценки сорбционной способности ВНИИТУ-1(ПВП) была проведена АСМ стержня сорбента после его 24-часовой экспозиции в полости матки (n=3). АСМ подвергались части сорбента, который был предварительно разрушен. Исследование образца №1 показало, что вся поверхность сорбента была покрыта биоматериалом в виде

Рис. 2. АСМ, сканированная поверхность размером 5×5 мкм (образец сорбента № 1), изображение 3D

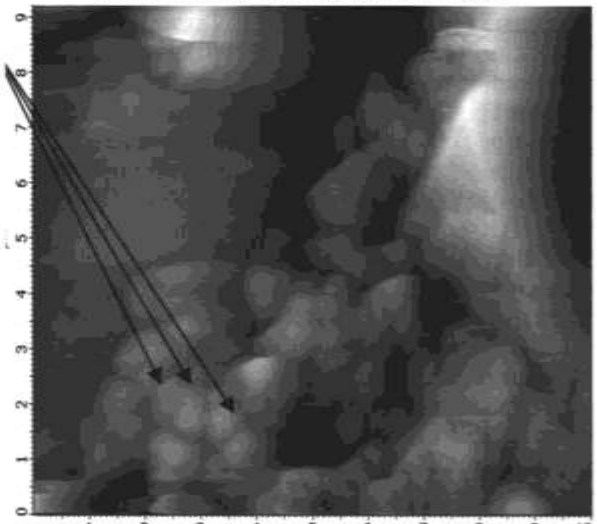
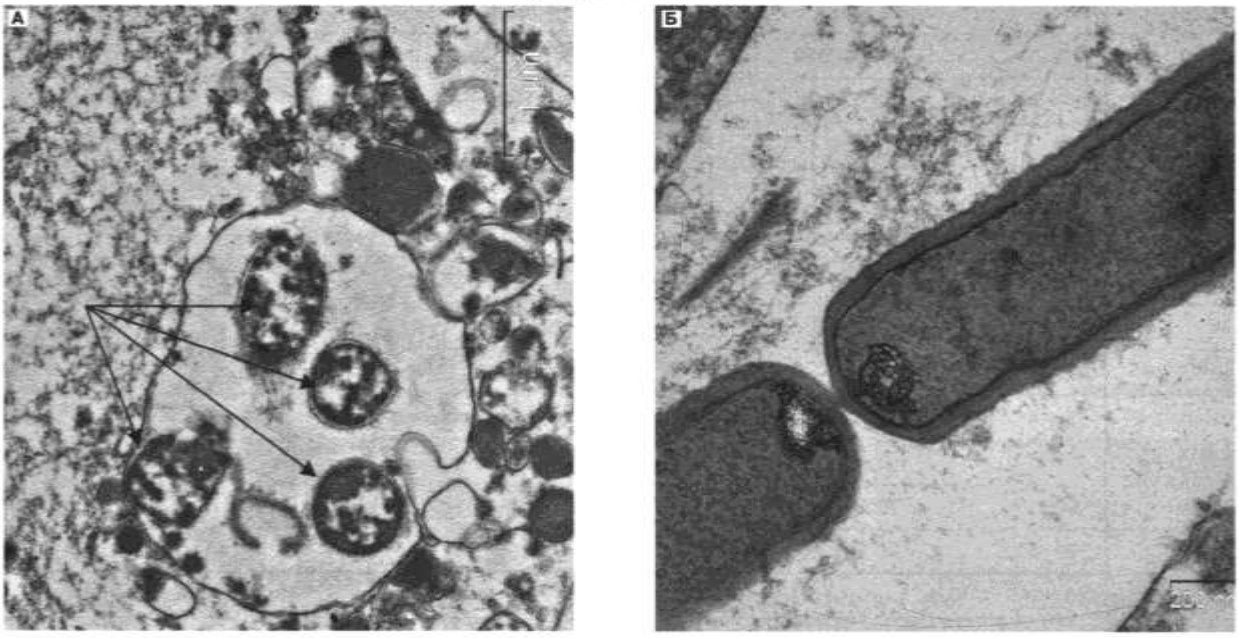


Рис. 3. ЭМ смывов с сорбента, ЭМ×5000: А – полуразрушенные Грам- бактерии в фагосоме макрофага; Б – Грам+ бактерии, расположенные вне клеток



органической пленки, состоящей из микроорганизмов округлой формы. Присутствие кокковой микрофлоры представлено на снимках (рис. 2). Предварительно сделанный посев с данного сорбента выявил массивный рост *Enterococcus faecalis*. На поверхности сорбента №2 были обнаружены микроорганизмы, в основном палочковидной формы. Результат посева с образца сорбента №2 определил наличие массивного роста *Escherichia coli*.

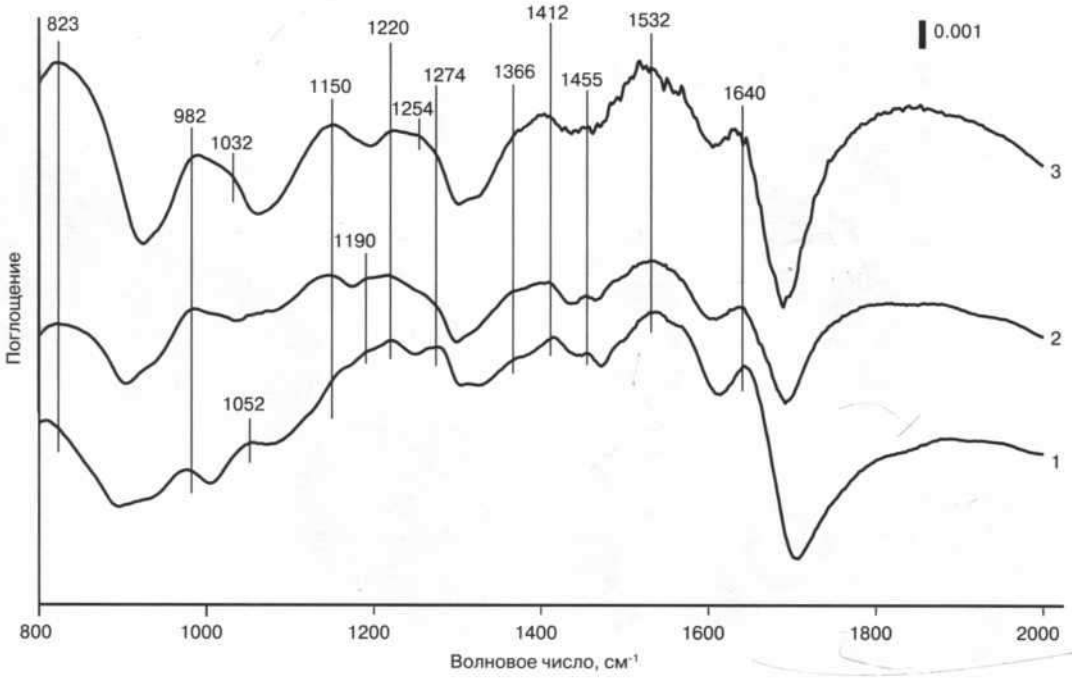
С целью уточнения состава клеточного детрита, присутствующего на поверхности сорбента, была проведена ЭМ смывов, сделанных с ВНИИТУ-1(ПВП) после его извлечения из полости матки (n=2). На стеклах в основном присутствовали клетки эпителия и нейтрофилы разной степени зрелости. Значительно реже встречались гранулоциты (эозинофилы и базофилы). Лимфоцитов обнаружено не было. В фагосомах нейтрофилов содержались целые или полуразрушенные бактерии (рис. 3А). Также в препаратах обнаруживалось значительное количество микроорганизмов поодиночке или группами, в основном это были Грам+ палочки, без признаков деструкции, также встречались картины деления (рис. 3Б).

Для определения детоксикационной способности формованного сорбента ВНИИТУ-1(ПВП) проведена ИК-спектроскопия углеродного материала после его извлечения из полости матки через 24 ч экспозиции (рис. 4). При исследовании образцов в спектральной области 1500–1600 см$^{-1}$ на уровне 1536 см$^{-1}$ проявлялась интенсивная широкая полоса поглощения, что соответствовало валентным колебаниям связей C=C в конденсированных ароматических соединениях. Появление полосы поглощения в спектральной области 1000–1200 см$^{-1}$ свидетельствовало о наличии валентных колебаний связей C=O в спиртовых и фенольных субстратах. Полоса поглощения, соответствующая колебаниям связей C=O в эфирах фенолов и в лактонах, определялась в спектре 1200–1300 см$^{-1}$. Наличие полосы поглощения в спектре 1350–1480 см$^{-1}$ было характерно для связей C=H в структурах -CH_2- и -CH_3-. Валентные колебания связей C=O в амидах (белки и полипептиды) регистрировались в спектре 1610–1700 см$^{-1}$; данные структуры сопряжены с ароматическим кольцом в карбоновых кислотах, кетонах, сложных эфирах. Полученные результаты свидетельствуют о высокой способности ВНИИТУ-1(ПВП) сорбировать белковые структуры высокой, средней и низкомолекулярной массы.

Оценка эффективности проведенного лечения в исследуемых группах проводилась на основе изучения лабораторных показателей крови, показателей цитокинов в аспиратах полости матки, определения обсемененности полости матки, инволюции послеродовой матки по данным ультразвукового исследования (табл. 2).

Контрольные результаты показателей периферической крови родильниц с ПЭ на 5-е сутки проводимой терапии показали одинаково положительную динамику в обеих группах. Выявлены значимые различия в концентрациях провоспалительных цитокинов в метроаспирате. Так, в группе сравнения концентрации ФНОα и ИЛ-1β были в 3,2 и 4 раза выше, чем в основной группе. Результаты ультразвукового исследования, проведенного на 5-е сутки, регистрировали положительные инволютивные процессы размеров матки в группах. Однако в основной группе, на фоне комбинированного лечения, общий объем матки и толщина полости сокращались быстрее (табл. 2).

Рис. 4. ИК-спектры исследуемых сорбентов: 1 – пациент № 1, сорбент № 1, 1-й день лечения 17.12.2022; 2 – пациент № 1, сорбент № 5, 5-й день лечения 21.12.2022; 3 – пациент № 2, сорбент № 1, 1-й день лечения 23.12.2022



При анализе результатов посевов отделяемого полости матки на 5-е сутки проводимой терапии было выявлено, что в основной группе, где проводилось комплексное лечение, в 56/63 (88,9%) случаях посевы показывали отсутствие роста микрофлоры, в 7/63 (11,1%) – регистрировался умеренный рост микроорганизмов. В группе сравнения у 22/61 (36,1%) родильниц определялась высокая обсемененность посевов, у 13/61 (21,3%) – средняя (рис. 5).

Подводя итоги проведенного лечения, установили, что в группе сравнения у 14/61 (22,9%) родильниц была выполнена гистерэктомия в связи с неэффективностью терапии и прогрессированием воспалительного процесса; в то время как в основной группе гистерэктомия потребовалась только одной пациентке (χ^2=10,494; p<0,05).

Учитывая исход проведенной терапии, оценку величины клинического эффекта рассчитывали с помощью разности рисков. Относительный риск

Рис. 5. Результаты микробиологического исследования отделяемого полости матки в динамике на фоне проводимого лечения: А – основная группа; Б – группа сравнения

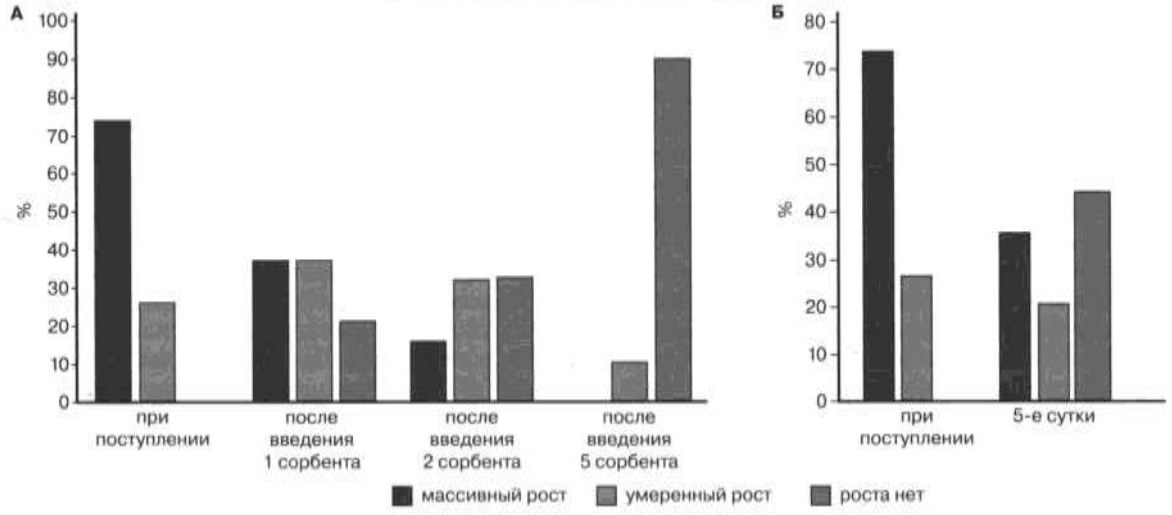


Таблица 2. Результаты показателей лабораторных и инструментальных исследований на 5-е сутки проводимой терапии, Me (Q1; Q3)

Показатели	Группа сравнения (n=61)	Основная группа (n=63)	Критерий Манна–Уитни	
			U	*p*
Гемоглобин (HGB), г/л	106,5 (93,5;117)	104 (97,5; 117)	1803	0,663
Лейкоциты (WBC), 10^9/л	6,2 (5,4; 8,2)	7,1 (5,9; 8,6)	1454	0,378
Нейтрофилы (сегмент.), %	62 (53,5; 67,5)	58,5 (51; 67,5)	1749,5	0,479
Нейтрофилы (палочкояд.), %	4,0 (2,0; 8,0)	2 (1; 4)	1712,5	0,023
Эозинофилы (ЕО), %	2 (1; 3)	3 (2; 5)	1234,5	0,128
Моноциты (МО), %	6 (4; 7,5)	5 (4; 7)	1749	0,477
Результаты иммунологического исследования метроаспирата				
ИЛ-1β, пг/мл	62,5 (20,4; 87,0)	15,6 (13,5; 33,0)	410	0,002
ФНОα, пг/мл	13,6 (4,2; 60,0)	4,2 (4,2; 8,5)	570	0,004
ИЛ-10, пг/мл	9,5 (4,3; 42,0)	9,7 (4,3; 29,7)	790	0,349
Результаты ультразвукового исследования матки				
Переднезадний размер, мм	58 (54; 66)	56 (50; 63)	899,5	0,164
Длина, мм	75 (68; 88)	79 (69; 90)	997,5	0,524
Ширина, мм	85 (78; 91)	82 (75; 90)	937,5	0,272
Толщина полости, мм	8 (5; 12)	6 (5; 9)	612	0,003
Объем матки, см³	193,6 (149,9; 276,7)	189,9 (135,5; 267,2)	784	0,011

равен 0,069 (95% ДИ 0,009–0,51), т.е. риск гистерэктомии в основной группе в 14,5 раза меньше, чем в группе сравнения.

Обсуждение

Гнойно-воспалительные заболевания послеродового периода в настоящее время все еще остаются актуальной и не до конца решенной проблемой в акушерстве. Это связано с растущей антибиотикорезистентностью возбудителей, снижением соматического здоровья беременных и родильниц, риском генерализации инфекционного процесса с возможной потерей матки, что впоследствии делает невозможным деторождение, приводит к нарушениям анатомо-функциональных взаимоотношений органов малого таза, нейровегетативным и гормональным расстройствам с соответствующим ухудшением качества жизни пациенток. Таким образом, сохранение матки — одно из непременных условий оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста [11–13].

По данным литературы, среди возбудителей ПЭ доминирующая роль принадлежит грамположительной анаэробной (энтерококки, стрептококки группы В, стафилококки) и аэробной (виды пептококков и пептострептококков) кокковой флоре, аэробным грамотрицательным палочкам (*E. coli, Klebsiella pneumoniae*) [14, 15]. Полученные нами данные согласуются с данными литературы и свидетельствуют о преобладании у пациенток с ПЭ кокковой флоры (*Enterococcus faecalis* (26,6%), *Staphylococcus spp.* (21,0%), *Enterococcus faecium* (14,5%)) с присутствием грамотрицательной *E. coli* (9,7%). Ассоциации нескольких микроорганизмов, высеваемых из полости матки, встречались в 40,3% посевов. При этом антибиотикорезистентность выявленной флоры достигала 53,6–68,3% случаев.

Проведенные АСМ и ЭМ стержней сорбента, извлеченных через 24 ч из полости матки пациенток с ПЭ, подтвердили высокие сорбционные способности ВНИИТУ-1(ПВП). При этом сорбции подвергаются все микроорганизмы, независимо от их антибиотикорезистентности, а также клеточный детрит.

Поверхность формованного сорбента пропитана раствором мономера ПВП с последующей его полимеризацией (на поверхности стержня содержится не менее 5% ПВП). ПВП в своем составе содержит лактамное кольцо, в связи с чем оказывает антибактериальное воздействие на патогенную микрофлору, подобно (ВНИИТУ-1(ПВП))-лактамным антибиотикам. Однако, в отличие от β-лактамных антибактериальных препаратов, ПВП в своем составе содержит γ-лактамное кольцо, что делает невозможным ферментативные атаки возбудителей, способных вырабатывать β-лактамазы.

Более того, исследования с использованием физико-химических методов показали, что при контакте с биологической средой ПВП мигрирует (десорбируется) с поверхности сорбента в виде полимерных цепей во внешнюю среду и может самостоятельно взаимодействовать с бактериальными клетками [16, 17].

В процессе жизнедеятельности патогенные микроорганизмы выделяют во внешнюю среду биологически активные вещества – экзотоксины; в момент гибели, при разрушении клеточной стенки, высвобождаются эндотоксины, механизм действия которых сводится к нарушению жизненно важных процессов в клетках (блокада синтеза белка, повышение проницаемости мембраны, транспортировка веществ), что приводит к усугублению течения воспалительного процесса [18]. Бактериальные токсины по своей химической структуре – это белки. Проведенная ИК-спектрометрия показала высокую сорбционную способность формованного сорбента ВНИИТУ-1(ПВП) относительно белковых структур.

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность комбинированного лечения с использованием ВНИИТУ-1(ПВП) при лечении пациенток с ПЭ в сравнении с традиционной тактикой за счет способности сорбента элиминировать возбудителей, независимо от их антибиотикорезистентности, дополнительно воздействовать на микрофлору бактерицидными свойствами ПВП и возможности поглощать бактериальные токсины. Так, в основной группе на 5-е сутки лечения содержание палочкоядерных нейтрофилов периферической крови было в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Концентрации провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ-1β в отделяемом полости матки были также в 3,2 и в 4 раза ниже в основной группе ($p<0,05$). Результаты ультразвукового исследования свидетельствовали о том, что в течение первых пяти дней лечения инволютивные процессы матки происходили быстрее среди пациенток, получавших комбинированное лечение ($p=0,011$). Наличие выраженной разницы в степени обсемененности полости матки у наблюдаемых на 5-е сутки лечения также свидетельствует о большей эффективности комбинированного метода лечения ПЭ с использованием формованного сорбента ВНИИТУ-1(ПВП).

Сохраняющаяся персистенция патогенной микрофлоры в полости матки у пациенток группы сравнения (массивный рост у 36,1% родильниц и умеренный рост – у 21,3%) поддерживала воспалительный процесс, что выражалось в высокой концентрации в метроаспирате провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα) и соответствующем нейтрофильном лейкоцитозе периферической крови на 5-е сутки традиционной антибактериальной терапии, создавая высокий риск генерализации инфекционного процесса, для профилактики которого потребовалось проведение гистерэктомии у 14/61 (22,9%) женщин.

Расчет разницы рисков показал, что комбинированный подход к лечению родильниц с ПЭ позволил снизить риск органоуносящих операций в 14,5 раза.

Заключение

Комбинированный метод лечения ПЭ с использованием внутриматочного введения формованного сорбента ВНИИТУ-1(ПВП) позволяет улуч-

шить результаты лечения данной патологии и снизить риск гистерэктомий в 14,5 раза. ВНИИТУ-1(ПВП) способствует полноценной элиминации патогенных микроорганизмов за счет их сорбции на поверхности сорбента, одновременно сорбируя продукты их жизнедеятельности и распада (экзо- и эндотоксины), тем самым снижая нагрузку на организм и факторы иммунной защиты, предотвращая выход токсинов на периферию, уменьшая риск генерализации процесса.

Литература/References

1. *Pavoković D., Cerovac A., Ljuca D., Habek D.* Post-cesarean peritonitis caused by hysterorrhaphy dehiscence with puerperal acute abdomen syndrome. Z. Geburtshilfe Neonatol. 2020; 224(6): 374-6. https://dx.doi.org/10.1055/a-1203-0983.
2. *Bonet M., Nogueira Pileggi V., J Rijken M., Coomarasamy A., Lissauer D., Paulo Souza J.* et al. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. Reprod. Health. 2017; 14(1): 67. https://dx.doi.org/10.1186/s12978-017-0321-6.
3. *Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D.* Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF pelvic inflammatory diseases guidelines. Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. 2019; 47(5): 442-50. (in French). https://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013.
4. *Conroy K., Koenig A.F., Yu Y.H., Courtney A., Joong Lee H., Norwitz E.R.* Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. Rev. Obstet. Gynecol. 2012; 5(2): 69-77.
5. *Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M.* Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. J. Perinat. Med. 2018; 46(3): 271-8. https://dx.doi.org/10.1515 / jpm-2016-0389.
6. *Versporten A., Bruyndonckx R., Adriaenssens N., Hens N., Monnet D.L., Molenberghs G.* et al. Consumption of cephalosporins in the community, European Union/European economic area, 1997-2017. J. Antimicrob. Chemother. 2021; 76(12, Suppl. 2): ii22-ii29. https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkab174.
7. *Martínez-Martínez L., Calvo J.* The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2010; 28(Suppl. 2): 25-31. (in Spanish). https://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70027-6.
8. *Кузьмин В.Н.* Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях. Медицинский оппонент. 2020; 3: 20-6. [Kuz'min V.N. Antibiotic resistance as an epidemiological problem of infectious and inflammatory diseases in modern conditions. Medical Opponent. 2020; (3): 20-6. (in Russian)].
9. *Barinov S.V., Tirskaya Y.I., Borisova A.B., Pyanova L.G., Di Renzo G.C.* The effectiveness of using a molded sorbent: modified polyvinylpyrrolidone for the combined treatment of chronic endometritis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2021; 154(2): 277-84. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13609.
10. *Баринов С.В., Блауман Е.С., Лазарева О.В., Долгих В.Т., Попова Л.Д., Новиков Д.Г., Пьянова Л.Г.* Новый метод лечения больных с послеродовым эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(4): 65-71. [Barinov S.V., Blauman E.S., Lazareva O.V., Dolgikh V.T., Popova L.D., Novikov D.G., Pyanova L.G. A new method of treatment of patients with postpartum endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19 (4): 65-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191904165.
11. *Malmir M., Boroojerdi N.A., Masoumi S.Z., Parsa P.* Factors affecting postpartum infection: a systematic review. Infect. Disord. Drug Targets. 2022; 22(3): e291121198367. https://dx.doi.org/10.2174/1871526521666211129100519.
12. *Woodd S.L., Montoya A., Barreix M., Pi L., Calvert C., Rehman A.M.* et al. Incidence of maternal peripartum infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019; 16(12): e1002984. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002984.
13. *Barinov S.V., Tirskaya Y.I., Kadsyna T.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Tshulovski Yu.I.* Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(11): 2122-7. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1781810.
14. *Кузнецова Д.Е., Макаренко Т.А., Аверчук Е.С.* Особенности микробного пейзажа в очаге воспаления при послеродовых гнойно-воспалительных заболеваниях (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27(2): 101-7. [Kuznetsova D.E., Makarenko T.A., Averchuk E.S. Features of the microbial landscape in the focus of inflammation in postpartum purulent-inflammatory diseases (literature review). Human Reproduction. 2021; 27(2): 101-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202127021101.
15. *Greer O., Shah N.M., Sriskandan S., Johnson M.R.* Sepsis: precision-based medicine for pregnancy and the puerperium. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(21): 5388. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20215388.
16. *Долгих В.Т., Долгих В.Т., Пьянова Л.Г.* Антимикробная активность гранулированных углеродных сорбентов. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(3): 788-91. [Dolgikh V.T., Dolgikh V.T., P'yanova L.G. Antimicrobial activity of granular carbon sorbents. Russian Journal of Immunology. 2014; 8(3): 788-91. (in Russian)].
17. *Бакланова О.Н., Пьянова Л.Г., Талзи В.П.* Модифицирование поверхности углеродного сорбента поли-N-винилпирролидоном для аппликационной медицины. Физикохимия поверхности и защита материалов. 2012; 48(4): 363-9. [Baklanova O.N., P'yanova L.G., Talzi V.P. Surface modification of carbon sorbent with poly-N-vinylpyrrolidone for application medicine. Physical Chemistry of the Surface and Protection of Materials. 2012; 48(4): 363-9. (in Russian)].
18. *Karsnitz D.B.* Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. J. Midwifery Womens Health. 2013; 58(6): 632-42. https://dx.doi.org/10.1111/jmwh.12119.

Поступила 08.02.2023
Принята в печать 19.04.2023
Received 08.02.2023
Accepted 19.04.2023

Сведения об авторах:
Баринов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(913)633-80-48, barinov_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0357-7097, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Лазарева Оксана Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(905)484-66-99, lazow@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0895-4066, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тирская Юлия Игоревна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(913)145-28-17, yulia.tirskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5365-7119, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Кадцына Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(929)368-08-15, tatianavlad@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-0348-5985, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Чуловский Юрий Игоревич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(913)637-18-11, akusheromsk@rambler.ru, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Орлицкая Анастасия Дмитриевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(962)050-64-60, orlitskayaad@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1641-0720, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Леонтьева Наталья Николаевна, к.х.н., заместитель директора по научной работе, Центр новых химических технологий ИКА СО РАН, +7(3812)67-26-16, science@ihcp.ru, https://orcid.org/0000-0001-5887-5860, 644040, Россия, Омск, ул. Нефтезаводская, д. 54.

Блауман Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(908)809-68-78, blauman-es@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1498-0578, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Автор, ответственный за переписку: Юлия Игоревна Тирская, yulia.tirskaya@yandex.ru

Authors' information:
Sergey V. Barinov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)633-80-48, barinov_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0357-7097, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Oksana V. Lazareva, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(905)484-66-99, lazow@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0895-4066, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Yuliya I. Tirskaya, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)145-28-17, yulia.tirskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5365-7119, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Tat'yana V. Kadtsyna, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(929)368-08-15, tatianavlad@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-0348-5985, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Yuriy I. Chulovsky, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)637-18-11, akusheromsk@rambler.ru, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Anastasiya D. Orlitskaya, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(962)050-64-60, orlitskayaad@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1641-0720, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Natal'ya N. Leont'eva, PhD (Chemistry), Deputy Director for Science, Center of New Chemical Technologies BIC, +7(3812)67-26-16, science@ihcp.ru, https://orcid.org/0000-0001-5887-5860, 644040, Russia, Omsk, Neftezavodskaya str., 54.
Ekaterina S. Blauman, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(908)809-68-78, blauman-es@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1498-0578, 644099, Russia, Omsk, Lenin's str., 12.
Corresponding author: Yuliya I. Tirskaya, yulia.tirskaya@yandex.ru

А.В. ЧИСТЯКОВА, Н.П. МАКАРОВА, О.С. НЕПША, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Е.А. КАЛИНИНА

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ТРИГГЕРА ОВУЛЯЦИИ, И ВОЗРАСТА ЖЕНЩИНЫ НА ИСХОДЫ ПРОГРАММ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕЛЕКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ НА ООЦИТ-КУМУЛЮСНЫХ КОМПЛЕКСАХ

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

Цель: *Оценить влияние препарата, применяемого в качестве триггера овуляции, и возраста женщины на исходы программ лечения бесплодия методами ВРТ при селекции сперматозоидов на клетках кумулюса.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 267 супружеских пар, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ. Проведена оценка клинических и эмбриологических показателей цикла ВРТ. Анализируемую группу составили 130 пациентов (группа КК), которым был произведен отбор сперматозоидов на клетках кумулюса с последующим проведением процедуры ИКСИ. Группу сравнения составили 137 пациентов, которым была выполнена стандартная процедура ИКСИ с отбором сперматозоидов по морфологическим характеристикам (группа ИКСИ). Каждая группа была разделена на две: женщины до 35 лет и 36 лет и старше. Для оценки влияния протокола стимуляции функции яичников были выделены группы женщин по виду триггера финального созревания фолликулов: хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) (n=182) и агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (n=52). Части женщин перенос в полость матки не осуществляли (n=33). На эмбриологическом этапе использовали среды VitroLife (Швеция). В полость матки переносили строго один эмбрион. Полученные данные обрабатывали методами параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ SPSS Statistics (США).*

Результаты: *Согласно полученным данным, в группе молодых женщин до 35 лет абсолютное число полученных бластоцист на 5-е сутки культивирования значимо больше в группе с применением селекции на КК по сравнению с традиционным ИКСИ (Me 2 (1; 3) и 3 (1; 5), p=0,02). Пациентки позднего репродуктивного возраста (36 лет и старше) также показали статистически значимо большее число бластоцист на 5-е сутки культивирования при селекции сперматозоидов с помощью КК (p=0,03). При оценке влияния триггера финального созревания фолликулов было выявлено, что при использовании ХГЧ и селекции сперматозоидов на КК достоверно выше частота имплантации эмбрионов в полости матки (КК 44,9%; ИКСИ 17,9%; p=0,01); при этом частота родов значимо не отличалась независимо от возраста женщины.*

Заключение: *Проведенное исследование показывает, что технология селекции сперматозоидов с помощью КК в программах лечения бесплодия методами ВРТ может быть успешно реализована у разных возрастных групп женщин, что позволит увеличить число эмбрионов на стадии бластоцисты, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации. При этом частота имплантации может быть повышена только у тех женщин, у которых триггером финального созревания ооцитов был экзогенный ХГЧ. Полученные в работе данные дают надежду на разработку еще более совершенных методов селекции сперматозоидов in vitro, которые бы имитировали физиологические условия в женском репродуктивном тракте.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), бесплодие, ооцит-кумулюсный комплекс, клетки кумулюса, триггер овуляции, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), сперматозоиды.*

Вклад авторов: Чистякова А.В. – сбор и анализ клинических данных, обработка исходного материала и написание статьи; Макарова Н.П. – сбор и анализ эмбриологических данных, анализ результатов; Непша О.С. – анализ результатов, статистическая обработка, клиническая интерпретация; Смольникова В.Ю. – редактирование рукописи, критический анализ; Калинина Е.А. – утверждение рукописи статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МЗ РФ №121040600410-7 «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. 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: Чистякова А.В., Макарова Н.П., Непша О.С., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Влияние препаратов, применяемых в качестве триггера овуляции, и возраста женщины на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий с использованием селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 99-106
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.78

A.V. CHISTYAKOVA, N.P. MAKAROVA, O.S. NEPSHA, V.YU. SMOLNIKOVA, E.A. KALININA

INFLUENCE OF OVULATION INDUCING DRUGS AND THE WOMAN'S AGE ON THE RESULTS OF INFERTILITY TREATMENT USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES WITH SPERM SELECTION BY OOCYTE-CUMULUS COMPLEXES

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

Objective: *To investigate the effect of ovulation-inducing drugs and woman's age on the outcomes of infertility treatment using ART with spermatozoa selection by cumulus cells.*

Materials and methods: *This study included 267 couples undergoing ART for infertility treatment. Clinical and embryological parameters of the ART cycle were assessed. The study group included 130 patients (CC group) with spermatozoa selected by CC and subsequent ICSI procedures. The control group consisted of 137 patients who underwent a standard ICSI procedure with spermatozoa selection based on morphological characteristics (ICSI group). Each group was divided into women under the age of 35 years and those aged 36 years and above. To assess the effect of ovarian stimulation, groups of women were categorized according to the type of trigger for final follicle maturation: human chorionic gonadotropin (hCG) (n=182) and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) (n=52). Some women did not undergo embryo transfer (n=33). VitroLife medium (Sweden) was used during the embryological stage. Only one embryo was transferred to the uterine cavity. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics software (USA), and included both parametric and non-parametric methods.*

Results: *Among women aged < 35 years, the absolute number of blastocysts obtained on the 5th day of culture was significantly higher in the CC group than that in the ICSI group (Me 2 (1; 3) and 3 (1; 5), p=0.02). Patients of late reproductive age (≥ 36 years) also showed a significantly higher number of blastocysts on the 5th day of culture when spermatozoa were selected using CC (p=0.03). When evaluating the effect of the trigger of the final follicle maturation, it was found that the embryo implantation rate was significantly higher when hCG was used and sperm were selected by CC (CC 44.9%, ICSI 17.9%, p=0.01); however, the birth rate did not differ significantly, regardless of the age of the woman.*

Conclusion: *This study shows that the technology of spermatozoa selection using CC in infertility treatment with ART can be successfully implemented in different age groups of women, which will increase the number of embryos at the blastocyst stage suitable for transfer to the uterine cavity and cryopreservation. At the same time, the implantation rate can only be increased in women in whom exogenous hCG is used to trigger the final maturation of oocytes. The data obtained in this study provide hope for the development of more advanced in vitro sperm selection methods that would mimic the physiological conditions in the female reproductive tract.*

Keywords: *assisted reproductive technologies (ART), infertility, oocyte-cumulus complex, cumulus cells, ovulation trigger, in vitro fertilization (IVF), spermatozoa.*

Authors' contributions: Chistyakova A.V. – collection and analysis of clinical data, analysis of initial material and manuscript drafting; Makarova N.P. – collection and analysis of embryological data, analysis of results; Nepsha O.S. – analysis of results, statistical analysis, clinical interpretation; Smolnikova V.Yu. – manuscript editing, critical analysis; Kalinina E.A. – manuscript approval.

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

Funding: The work was supported by the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121040600410-7 «Solving the problem of infertility in modern conditions by developing a clinical diagnostic model of infertile marriage and using innovative technologies in assisted reproduction programs».

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: Chistyakova A.V., Makarova N.P., Nepsha O.S., Smolnikova V.Yu., Kalinina E.A. Influence of ovulation inducing drugs and the woman's age on the results of infertility treatment using assisted reproductive technologies with sperm selection by oocyte-cumulus complexes. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 99-106 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.78

В яичниках человека ооциты находятся внутри фолликулов, заполненных фолликулярной жидкостью, полость которых выстилают соматические гранулезные клетки. В антральном фолликуле женскую гамету окружают клетки кумулюса (КК), специализированная подгруппа гранулезных клеток. КК дифференцируются из пристеночных гранулезных клеток под действием факторов, секретируемых ооцитами, и гормонов яичников. Самые внутренние слои КК, называемые *corona radiata*, находятся в непосредственном контакте с ооцитом через трансзональные выступы. Эти отростки клеток гранулезы проникают через блестящую оболочку ооцита и образуют специализированные соединения с оолеммой. Все обозначенные группы клеток участвуют не только в поддержа-

нии жизнеспособности ооцита, но и в дистантном взаимодействии гамет при оплодотворении. Сперматозоиды способны двигаться по направлению выделяемого КК хемоаттрактанта [1, 2]. В настоящее время активно изучаются КК методами современной молекулярной биологии для более глубокого понимания процессов оплодотворения у человека и повышения эффективности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. Показано, что лишь небольшая доля сперматозоидов может преодолеть множественные препятствия в женских половых путях и достигнуть места оплодотворения. КК служат барьером для сперматозоидов без акросомы. Только мужские половые клетки с интактной акросомой способны связаться с блестящей оболочкой ооцита и проникнуть внутрь клетки. В рутинной практике экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) достаточно просто получить КК пациентки и использовать их в чашке Петри для совершенствования эмбриологического этапа программ ВРТ, улучшая исходы программ лечения бесплодия.

В опубликованной нами ранее работе было показано, что при использовании селекции сперматозоидов на КК улучшаются эмбриологические показатели программ ВРТ – повышается частота оплодотворения и бластуляции, особенно в группе супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия [4].

Цель настоящего исследования: оценить вклад возраста женщины и влияние препарата, применяемого как триггер овуляции, на исходы программ лечения бесплодия методами ВРТ при селекции сперматозоидов на КК. Именно возраст женщины является критическим фактором, в большей степени определяющим исходы программ лечения [5]. Пациентки позднего репродуктивного возраста чаще сталкиваются со снижением овариального резерва, повышением суммарной дозы гонадотропинов, отсутствием оплодотворения ооцитов, остановкой раннего эмбриогенеза. Именно поэтому целесообразно совершенствовать эмбриологический этап программ ВРТ для женщин позднего репродуктивного возраста, внедряя новые методы селекции сперматозоидов и условия культивирования.

Материалы и методы

В исследование были включены мужчины и женщины, проходившие программы ВРТ в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ с января 2020 г. по декабрь 2022 г. Критериями включения служили следующие параметры: возраст женщины от 18 лет до 45 лет; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании; уровень антимюллерова гормона в крови женщины больше или равно 1 нг/мл на 2–3-й день менструального цикла; присутствие живых сперматозоидов в эякуляте у партнера не менее 50%; прогрессивная подвижность сперматозоидов в нативном эякуляте PR не менее 12%; концентрация сперматозоидов не менее 1 млн/мл. Всего были включены 267 супружеских пар. Анализируемую группу составили 130 пациентов (группа КК), которым был произведен отбор сперматозоидов на КК с последующим проведением процедуры ИКСИ. Группу сравнения составили 137 пациентов, которым была выполнена стандартная процедура ИКСИ с отбором сперматозоидов по морфологическим характеристикам (группа ИКСИ). По возрасту каждая группа была разделена на две: женщины до 35 лет и 36 лет и старше. Для оценки влияния триггера овуляции при стимуляции функции яичников на исходы программ ВРТ женщины были разделены на группы: хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). При этом были исключены пациентки, которым по тем или иным причинам перенос эмбриона в полость матки не производили (неудовлетворительное качество эмбриона, неадекватный рост эндометрия, соматическое заболевание). Всего были проанализированы данные 234 женщин.

Все супружеские пары перед вступлением в программу лечения бесплодия методами ВРТ прошли полное обследование согласно действующим регламентирующим документам. Программу ВРТ проводили по общепринятой методике. Стимуляцию функции яичников выполняли со 2–3-го дня менструального цикла препаратами антагонистов ГнРГ и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона или менопаузального гонадотропина человека. Для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) при достижении фолликулом диаметра 14 мм назначали цетрореликса ацетат в дозе 0,25 мг/сут подкожно. Для финального созревания ооцитов по достижении диаметра фолликулов ⩾17 мм использовали ХГЧ в дозе 10 000 МЕ или аГнРГ трипторелин в дозе 0,1 мг. Применение препаратов аГнРГ как триггера было обусловлено высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников. В условиях операционной под внутривенной анестезией через 36–37 ч после введения триггера овуляции была выполнена трансвагинальная пункция фолликулов с забором фолликулярной жидкости и последующей оценкой качества ооцитов.

Образцы спермы собирали путем мастурбации после 3–5 дней воздержания от эякуляции. Сперматозоиды выделяли методом центрифугирования в градиенте плотностей с последующей отмывкой в среде для сперматозоидов согласно инструкциям производителя (Spermwash, IrvineSc., США). После инкубации в течение 2–3 ч КК отделяли от ооцитов раствором гиалуронидазы с помощью пастеровской пипетки перед ИКСИ стандартными методами (IrvineSc., США). После окончательной денудации отбирали ооциты на стадии MII, пригодные для ИКСИ. В группе КК проводили селекцию сперматозоидов описанным ранее методом [4], в группе сравнения — традиционно согласно стандартным операционным процедурам лаборатории эмбриологии. Кратко: с помощью культуральной среды, содержащей HEPES, готовили в чашке Петри три капли, соединенные между собой. Собранные аутологичные КК помещали в чашку Петри в центральную каплю. Сперматозоиды поме-

щали в первую каплю, из которой они двигались через центральную, содержащую КК, собираясь в крайней правой капле. Оттуда микроинструментами для ИКСИ мужские половые клетки отбирали и проводили оплодотворение. Подготовленную рабочую чашку с КК и спермой выдерживали в инкубаторе в течение 1 ч, чтобы сперматозоиды могли пересечь КК. Полученные эмбрионы культивировали при 37°С, 6,2% CO_2, 5% O_2 в отдельных лунках чашки Петри под минеральным маслом до 5–6 суток. Перенос бластоцист в полость матки проводили катетерами COOK (Ирландия) под ультразвуковым контролем. Переносили строго 1 эмбрион. Поддержку лютеиновой фазы осуществляли препаратами прогестерона согласно инструкции производителя. В случае использования аГнРГ в качестве триггера финального созревания фолликулов применяли модифицированную схему поддержки лютеиновой фазы [5]. Беременность определяли по уровню ХГЧ в венозной крови через 14 суток после переноса, затем фиксировали плодное яйцо в полости матки через 21 сутки. Информация о родах была собрана путем телефонного звонка пациентам.

Статистический анализ

Анализ результатов проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics версии 23.0 (США), а также с помощью таблиц Microsoft Excel. Для анализа количественных данных в группах определялся вид распределения данных (тест Колмогорова–Смирнова). Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) и межквартильных значений (Q1; Q3) на основе распределения выборки. Статистический анализ проводили с помощью теста Манна–Уитни при парном сравнении в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. В случае нормального распределения переменных использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (±SD): M (SD). Для анализа использовали методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента). Для описания категориальных бинарных данных (клинико-анамнестические данные и исходы программ ВРТ (имплантация и роды)) использовали процентные доли от общего числа пациенток в группе P и абсолютные числа N в формате *P% (N)*. Анализ номинальных данных проводили с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера. Для сравнения групп по номинальным признакам в проспективном исследовании рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для сравнения вероятности исхода (имплантация, роды) в зависимости от наличия фактора. Для оценки величины клинического эффекта для главных критериев эффективности первичных исходов (частота оплодотворения и частота бластуляции) для непрерывных данных использовали разность медиан с 95% ДИ (оценка Ходжеса–Лемана). Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. За критерии эффективности использования селекции сперматозоидов на КК принимали частоту оплодотворения и частоту бластуляции. Первичные исходы совпадают с критерием эффективности – улучшение показателей эмбриологического этапа. Вторичные исходы – эффективность программ ВРТ (частота наступления клинической беременности (имплантация) и частота живорождения).

К количественным переменным относили возраст женщины (Ж), количество полученных ооцит-кумулюсных комплексов, количество зрелых MII ооцитов, количество оплодотворенных клеток (2PN), количество бластоцист хорошего и отличного качества, процент зрелых клеток, процент оплодотворения, процент бластуляции, количество попыток ЭКО/ИКСИ в анамнезе. В качестве клинико-анамнестических данных, закодированных в бинарном виде, рассматривали наличие трубно-перитонеального фактора, наличие эндометриоза I и II стадий распространения или эндометриоидных кист, Б1 (первичное бесплодие) или Б2 (вторичное бесплодие), наличие маточного фактора (миомы, синехии, аденомиоз, рубец на матке), а также принадлежность к изучаемым группам (селекция сперматозоидов на КК или стандартная процедура проведения ИКСИ). Под частотой бластуляции понимали долю бластоцист хорошего и отличного качества, пригодных для переноса, в общей когорте получаемых бластоцист. Качество эмбрионов на 5-е сутки культивирования определяли согласно рекомендациям Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ, 2020). К морфологически отличным и хорошим бластоцистам относили категории AA, AB, BA, BB.

Результаты

Статистический анализ клинико-анамнестических данных и характеристик эмбриологического этапа исследуемых групп представлен в таблице 1 (для женщин ≤35 лет) и в таблице 2 (для женщин 36+ лет). Согласно результатам теста Колмогорова–Смирнова, распределение значений количественных характеристик в группе женщин ≤35 лет значимо отличается от нормального (p<0,05). В то время как в группе пациенток 36+ лет показатель «процент прогрессивно подвижных сперматозоидов» имел нормальное распределение.

Несмотря на то что эмбриологические показатели в абсолютных значениях (количество оплодотворенных клеток и число бластоцист) в группе КК статистически значимо отличались от таковых в группе ИКСИ и были выше, при сравнении соответствующих относительных величин данных значений эти различия не подтвердились при анализе результатов эмбриологического этапа в когорте женщин младше 35 лет.

Также обращает на себя внимание значимое отличие между группами в частоте использования триггера в протоколах стимуляции: в группе ИКСИ чаще использовался ХГЧ по сравнению с аГнРГ.

Стоит отметить, что результаты сравнения показателей эмбриологического этапа в группе пациентов старше 36 лет показали статистически значимое увеличение процента бластуляции в подгруппе пациенток, которым проводился отбор сперматозоидов с использованием КК (p=0,03). Результаты показаны в таблице 3. Исходы программ ВРТ в

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные и характеристики эмбриологического этапа для когорты пациенток в возрасте ⩽35 лет

Признак	Группа КК	Группа ИКСИ	Уровень значимости, *p*
Возраст ⩽35 лет	***n*=86**	***n*=81**	
Возраст женщины, лет	31 (30; 33)	32 (29; 34)	0,57
Триггер ХГЧ	65,1% (56/86)	64,2% (52/81)	0,90
Триггер аГнРГ	34,9% (30/86)	35,8% (29/81)	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	50 (28; 81)	47 (23; 77)	0,33
Процент прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	52 (40; 62)	48 (39; 61)	0,60
Процент сперматозоидов с нормальной морфологией, %	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,34
Количество ооцит-кумулюсных комплексов	9 (5; 14)	8 (5; 13)	0,32
Количество MII ооцитов	7 (4; 11)	6 (3; 9)	0,17
Количество оплодотворенных клеток (2PN)	6 (3; 9)	4 (3; 8)	**0,05**
Количество бластоцист	3 (1; 5)	2 (1; 3)	**0,02**
Процент зрелых MII ооцитов, %	83,3 (70; 100)	80 (66,7; 100)	0,38
Количество попыток ВРТ в анамнезе	1 (1; 2)	2 (1; 2)	**0,006**
Распространенность типа бесплодия	Б1 65,4% (64/86) Б2 34,6% (22/86)	Б1 74,4% (53/81) Б2 25,6% (28/81)	0,21
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия	23,3% (20/86)	27,2% (22/81)	0,56
Наружный генитальный эндометриоз	22,1% (19/86)	28,4% (23/81)	0,35
Маточный фактор бесплодия	15,1% (13/86)	22,2% (18/81)	0,23

U-критерий Манна–Уитни, Хи-квадрат и критерий Фишера.

Таблица 2. Клинико-анамнестические данные и характеристики эмбриологического этапа для когорты пациенток в возрасте 36+ лет

Признак	Группа КК	Группа ИКСИ	Уровень значимости, *p*
Возраст 36+ лет	***n*=44**	***n*=56**	
Возраст женщины, лет	39 (36,5; 41)	39 (38; 42)	0,17
Триггер ХГЧ	79,5% (35/44)	96,4% (54/56)	**0,01**
Триггер аГнРГ	20,5% (9/44)	3,6% (2/56)	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	51,5 (26; 66)	42 (28; 71)	1,00
Процент прогрессивно подвижных сперматозоидов*, %	46,2 (16,6)	43,7 (17,7)	0,47
Процент сперматозоидов с нормальной морфологией, %	2 (1; 2,5)	2 (1; 3)	0,82
Количество ооцит-кумулюсных комплексов	5 (3; 7)	4 (2; 7,5)	0,25
Количество MII ооцитов	4 (2; 6)	3 (2; 6)	0,32
Количество оплодотворенных клеток (2PN)	3 (2; 5)	2 (2; 4)	0,07
Количество бластоцист	2 (1; 3)	1 (1; 2)	**0,001**
Процент MII ооцитов, %	81,7 (68,3; 100)	81,7 (66,7; 100)	0,43
Процент оплодотворенных клеток (2PN), %	100 (77,5; 100)	100 (66,7; 100)	0,41
Процент бластуляции, %	55 (50; 100)	50 (25; 77,5)	**0,03**
Количество попыток ВРТ в анамнезе	2 (1; 3)	2 (1; 3,5)	0,70
Распространенность типа бесплодия	Б1 45,5% (20/44) Б2 54,5% (24/44)	Б1 35,7% (20/56) Б2 64,3% (36/56)	0,32
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия	22,7% (10/44)	28,6% (16/56)	0,51
Наружный генитальный эндометриоз	25,0% (11/44)	23,2% (13/56)	0,84
Маточный фактор бесплодия	43,2% (19/44)	48,2% (27/56)	0,62

U-критерий Манна–Уитни, Хи-квадрат и критерий Фишера.
*t-критерий Стьюдента, M (SD).

Таблица 3. Показатели эмбриологического этапа программ в изучаемых когортах пациенток

Признак	Группа ИКСИ	Группа КК	Уровень значимости, *p*	Разность Me (95% ДИ)
Возраст ≤35 лет	***n*=81**	***n*=86**		
Процент оплодотворенных клеток (2PN), %	92,3 (71,4; 100)	98,0 (80; 100)	0,32	0,00 (0,00; 1,39)
Процент бластуляции, %	50 (33,3; 66,7)	50 (40; 66,7)	0,70	0,00 (-5,46; 8,57)
Возраст 36+ лет	***n*=56**	***n*=44**		
Процент оплодотворенных клеток (2PN), %	100 (66,7; 100)	100 (77,5; 100)	0,41	0,00 (0,00; 0,00)
Процент бластуляции, %	50 (25; 77,5)	55 (50; 100)	0,03	0,00 (10,00; 28,57)

U-критерий Манна–Уитни, оценка Ходжеса–Леманна (разность Me).

Таблица 4. Исходы программ ВРТ (имплантация и роды) в изучаемых когортах пациенток

Исход ВРТ	Группа КК	Группа ИКСИ	Уровень значимости, *p*	ОР (95% ДИ)
Возраст ≤35 лет	***n*=74**	***n*=71**		
Имплантация	40,5% (30/74)	39,4% (28/71)	0,76	1,03 (0,69; 1,53)
Роды	90,0% (27/30)	75,0% (21/28)	0,13	1,20 (0,94; 1,53)
Возраст 36+ лет	***n*=43**	***n*=46**		
Имплантация	34,9% (15/43)	30,4% (14/46)	0,66	1,15 (0,63; 2,08)
Роды	53,3% (8/15)	71,4% (10/14)	0,32	0,75 (0,42; 1,33)

Хи-квадрат и критерий Фишера.

Таблица 5. Исходы программ ВРТ в анализируемых группах в зависимости от используемого триггера финального созревания фолликулов

Исходы ВРТ	ХГЧ	аГнРГ	Уровень значимости, *p*	ОР (95% ДИ)
КК, *n*=117	***n*=89**	***n*=28**		
Имплантация	44,9% (40/89)	17,9% (5/28)	0,01	2,52 (1,10; 5,76)
Роды	77,5% (31/40)	80,0% (4/5)	0,90	0,97 (0,61; 1,55)
ИКСИ, *n*=117	***n*=93**	***n*=24**		
Имплантация	36,6% (34/93)	33,3% (8/24)	0,82	1,10 (0,59; 2,05)
Роды	76,5% (26/34)	62,5% (5/8)	0,42	1,22 (0,69; 2,16)

Хи-квадрат и критерий Фишера.

анализируемых группах и подгруппах представлены в таблице 4. На основании полученных данных ни частота наступления беременности, ни частота родов не зависят от проведения селекции сперматозоидов на КК как среди молодых пациенток (≤35 лет), так и среди женщин позднего репродуктивного возраста (36+ лет)

Анализ результатов лечения двух групп пациенток (экспериментальной и контрольной) вне зависимости от возраста показал, что в группе с селекцией сперматозоидов с помощью КК при проведении протоков стимуляции с использованием триггера ХГЧ статистически значимо чаще наступала имплантация эмбриона, по сравнению с использованием в протоколах стимуляции аГнРГ. В группе пациенток с ИКСИ не было обнаружено разницы ни в частоте наступления имплантации, ни в частоте родов в зависимости от триггера (табл. 5).

Обсуждение

Вклад сперматозоида в ранний эмбриогенез активно изучается в настоящее время, поскольку до 50% случаев бесплодия связано с отцовским фактором [6]. Традиционные методы, используемые в программах лечения бесплодия методами ВРТ для отбора и оценки качества сперматозоидов, в основном основаны на параметрах подвижности и жизнеспособности. Однако другие характеристики сперматозоидов, в том числе целостность ДНК, состояние мембраны, упаковка хроматина, имеют такое же значение для успешного живорождения.

При естественном оплодотворении сперматозоиды перемещаются по мужским и женским половым путям, чтобы достичь ооцита и оплодотворить его. Во время транспортировки сперматозоиды сталкиваются со многими препятствиями, которые резко сокращают количество поступающих к месту оплодотворения. У человека количество сперматозоидов уменьшается от десятков миллионов в эякуляте до сотен в маточной трубе [6]. Маточные трубы играют ключевую роль в фертильности, модулируя транспорт, жизнеспособность и созревание сперматозоидов, обеспечивая мужские половые клетки, пригодные для оплодотворения в нужное время. Именно поэтому необходима разработка методов

селекции сперматозоидов при оплодотворении in vitro, которые имитировали бы физиологические условия. В настоящей работе был применен метод отбора сперматозоидов с помощью аутологичных КК супруги. Полученные данные показали, что возраст женщины имеет критическое значение при любом методе оплодотворения: как с КК, так и без. В группе молодых пациентов до 35 лет абсолютное значение числа полученных бластоцист на 5-е сутки культивирования значимо больше в группе с применением селекции на КК по сравнению с традиционным ИКСИ (Me 2 (1; 3) и 3 (1; 5), p=0,02). Однако это может быть связано с большим числом полученных ооцитов на стадии MII (p=0,05). При этом пациентки в группе традиционного ИКСИ были со значимо большим числом неудачных попыток ВРТ в анамнезе (p=0,006); по причинам бесплодия в супружеской паре группы не отличались.

Пациентки позднего репродуктивного возраста также показали статистически значимо большее число бластоцист на 5-е сутки культивирования при селекции сперматозоидов с помощью КК (p=0,03). По остальным анализируемым параметрам группы между собой не отличались. Данные результаты могут говорить о целесообразности применения селекции сперматозоидов на КК для улучшения эмбриологического этапа, а именно для увеличения числа бластоцист. Однако мы не изучали генетический статус полученных эмбрионов. Для группы женщин младше 35 лет большее число полученных бластоцист ввиду низкого риска анеуплоидий в эмбрионах позволит с одной стимуляции и нескольких криопротоколов получить долгожданную беременность и рождение здорового ребенка. Для группы женщин старше 36 лет, когда растет риск хромосомных аномалий в эмбрионах, улучшение эмбриологических показателей в виде увеличения числа бластоцист, пригодных для переноса в полость матки, может привести как к рождению ребенка с генетическими нарушениями, так и ко множественным неудачным попыткам переноса размороженного эмбриона в полость матки. Для женщин старше 36 лет актуальна рекомендация по проведению преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии для снижения риска рождения больных детей [7].

При анализе исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ с разными типами селекции сперматозоидов было выявлено отсутствие статистически значимой разницы во всех возрастных группах пациенток по частоте наступления беременности и частоте родов.

Ввиду того, что триггер финального созревания фолликулов преимущественно действует на КК, пациентки были разделены по типу препарата: ХГЧ и аГнРГ. Из анализа были исключены женщины, которым не проводили перенос эмбриона в полость матки по причине неготовности эндометрия или риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. В результате группу КК составили 117 пациенток, группу традиционного ИКСИ — также 117 пациенток. При оценке влияния триггера финального созревания фолликулов было выявлено, что при использовании ХГЧ и селекции сперматозоидов на КК достоверно выше частота имплантации эмбрионов в полости матки (КК 44,9%, ИКСИ 17,9%, p=0,01), при этом частота родов значимо не отличалась. В группе ИКСИ данных закономерностей выявлено не было.

Таким образом, можно говорить о том, что селекция сперматозоидов на КК повышает эффективность программ лечения бесплодия при использовании ХГЧ как триггера финального созревания фолликулов. Данный факт можно объяснить влиянием ХГЧ на КК. В естественном менструальном цикле с нормальной овуляцией разрыв доминантного фолликула и выход ооцитов инициируются резким подъемом уровня ЛГ в середине цикла. В программах стимуляции функции яичников для контроля выброса ЛГ используют аГнРГ (петля обратной связи), а ХГЧ — для замещения недостаточного пика ЛГ (прямая связь). Экзогенный ХГЧ также поддерживает лютеиновую фазу благодаря длительному периоду полувыведения; по этой же причине ХГЧ увеличивает вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников. Более длительное воздействие ХГЧ на КК позволяет ооцит-кумулюсному комплексу формировать менее плотные связи на гиалуроновом матриксе, тем самым, вероятно, способствуя лучшей селекции сперматозоидов. КК при использовании триггера аГнРГ не имеют такого «распушенного» матрикса; тем самым менее эффективно отбираются сперматозоиды [8]. Можно говорить о том, что именно экспансия КК, определяемая типом триггера, влияет на эффективность селекции сперматозоидов *in vitro* в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показывает, что технология селекции сперматозоидов с помощью КК в программах лечения бесплодия методами ВРТ может быть успешно реализована у разных возрастных групп женщин, что позволит увеличить число эмбрионов на стадии бластоцисты, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации. При этом частота имплантации может быть повышена только у тех женщин, у которых триггером финального созревания ооцитов был экзогенный ХГЧ. Полученные в работе данные дают надежду на разработку еще более совершенных методов селекции сперматозоидов *in vitro*, которые бы имитировали физиологические условия в женском репродуктивном тракте и приводили к повышению числа рожденных здоровых детей после программ ВРТ.

Литература/References

1. *Martínez-Moro Á., González-Brusi L., Lamas-Toranzo I., González-Dosal P., Rodríguez-Juárez F., Bermejo-Álvarez P.* The human cumulus cell transcriptome provides poor predictive value for embryo transfer outcome. Reprod. Biomed. Online. 2023 Jan 20: S1472-6483(23)00046-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.01.012.

2. *Soto-Heras S., Sakkas D., Miller D.J.* Sperm selection by the oviduct: perspectives for male fertility and assisted reproductive technologies. Biol. Reprod. 2023 Jan 10: ioac224. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioac224.
3. *Cadenas J., Poulsen L.C., Nikiforov D., Grøndahl M.L., Kumar A., Bahnu K.* et al. Regulation of human oocyte maturation in vivo during the final maturation of follicles. Hum. Reprod. 2023 Feb 9: dead024. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dead024.
4. *Чистякова А.В., Макарова Н.П., Непша О.С., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А.* Результаты лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий с использованием селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 92-9. [Chistyakova A.V., Makarova N.P., Nepsha O.S., Smolnikova V.Yu., Kalinina E.A. The results of infertility treatment with assisted reproductive technology and sperm selection via cumulus-oocyte complexes. Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 92-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.53.
5. *Ишен С.М., Павлович С.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Мартазанова Б.А.* Сравнительный анализ эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от триггера овуляции. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 99-103. [Eapen S.M., Pavlovich S.V., Mishieva N.G., Abubakirov A.N., Martazanova B.A. Comparative analysis of the effectiveness of an assisted reproductive technology program depending on an ovulation trigger. Obstetrics and Gynecology. 2017; (6): 99-103. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.99-103.
6. *Soto-Heras S., Sakkas D., Miller D.J.* Sperm selection by the oviduct: perspectives for male fertility and assisted reproductive technologies. Biol. Reprod. 2023 Jan 10: ioac224. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioac224.
7. *Lang M., Zhou M., Lei R., Li W.* Comparison of pregnancy outcomes between IVF-ET pregnancies and spontaneous pregnancies in women of advanced maternal age. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2023; 36(1): 2183761. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2023.2183761.
8. *Cadenas J., la Cour Poulsen L., Mamsen L.S., Andersen C.Y.* Future potential of in vitro maturation including fertility preservation. Fertil. Steril. 2023; 119(4): 550-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.027.

Поступила 27.03.2023
Принята в печать 29.05.2023
Received 27.03.2023
Accepted 29.05.2023

Сведения об авторах:
Чистякова Алина Викторовна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, alinadubinina_07@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Непша Оксана Сергеевна, к.б.н., н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_nepsha@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., акушер-гинеколог, в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, акушер-гинеколог, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, e_kalinina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Alina V. Chistyakova, PhD Student, B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, alinadubinina_07@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Natalya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher, B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Oksana S. Nepsha, PhD, Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, o_nepsha@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Elena A. Kalinina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the B.V. Leonov Department of Assisted Technologies for the Treatment of Infertility, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, e_kalinina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Л.Н. ГУМЕНЮК[1], М.В. ГАВРИЛОВ[2], Г.А. ПУЧКИНА[1], Р.М. ЧОТЧАЕВ[1], М.Б. ЗАУРОВА[1], О.И. ИВАНЕНКО[1], И.Е. ЛАНЕЦ[1], Д.А. ЭНЗЕЛЬ[1]

ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ИНСОМНИЕЙ

[1]Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»), Симферополь, Россия
[2]АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга), Москва, Россия

Цель: *Оценка особенностей сексуального функционирования, психоэмоционального статуса и качества жизни (КЖ) пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и инсомнией.*

Материалы и методы: *В сравнительном одномоментном исследовании приняли участие 323 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет: 165 – с НГЭ и инсомнией и 158 – с НГЭ без инсомнии. У всех пациенток оценивали качество сна с помощью Питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), выраженность инсомнии с помощью опросника для оценки тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI). Изучали сексуальное здоровье с помощью опросника индекса женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index, FSFI) и психоэмоциональный статус с помощью шкал оценки тревоги и депрессии Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS; Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS). Мониторировали КЖ пациенток с использованием опросника оценки КЖ (Medical Outcomes Study Short Form-36, MOS SF-36).*

Результаты: *У пациенток с НГЭ и инсомнией по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии наблюдаются более выраженное снижение качества сексуальной жизни, более высокая распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра (ТДС), более высокий уровень депрессии и более низкий уровень КЖ. Установлен обратный характер корреляции интегрального значения ISI с итоговыми показателями FSFI и SF-36, прямой – с итоговым показателем HARS.*

Заключение: *Наличие взаимосвязи НГЭ и инсомнии диктует необходимость проведения рутинной диагностики инсомнических расстройств у данной категории пациентов. У пациенток с НГЭ присоединение инсомнии приводит к нарушению сексуального функционирования, расстройств ТДС и значительно снижает КЖ. Наличие взаимосвязи НГЭ и инсомнии диктует необходимость проведения рутинной диагностики инсомнических расстройств у данной категории пациентов. Своевременная целенаправленная коррекция инсомнии может способствовать повышению эффективности лечения НГЭ.*

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, инсомния, сексуальная дисфункция, тревожно-депрессивные расстройства, качество жизни.*

Вклад авторов: Гуменюк Л.Н. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание статьи, Гаврилов М.В. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования; Пучкина Г.А., Иваненко О.И., Ланец И.Е., Энзель Д.А. – сбор, анализ и интерпретация данных; Чотчаев Р.М. – редактирование статьи; Заурова М.Б. – статистическая обработка данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»).
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: Гуменюк Л.Н., Гаврилов М.В., Пучкина Г.А., Чотчаев Р.М., Заурова М.Б., Иваненко О.И., Ланец И.Е., Энзель Д.А. Особенности сексуального функционирования, психоэмоционального статуса и качества жизни пациенток с наружным генитальным эндометриозом и инсомнией. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 107-114
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.46

L.N. GUMENYUK[1], M.V. GAVRILOV[2], G.A. PUCHKINA[1], R.M. CHOTCHAEV[1], M.B. ZAUROVA[1], O.I. IVANENKO[1], I.E. LANETS[1], D.A. ENZEL[1]

SEXUAL FUNCTIONING, PSYCHO-EMOTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS AND INSOMNIA

[1]S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
[2]JSC "Medicina" (Clinic of Academician Roitberg), Moscow, Russia

Objective: *To investigate sexual function, psychoemotional status, and quality of life (QoL) in patients with extragenital endometriosis (EGE) and insomnia.*

Materials and methods: *This cross-sectional study included 323 patients aged 18–45 years who had EGE and insomnia (n=165) and EGE without insomnia (n=158). Sleep quality was evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and severity of insomnia was evaluated using the Insomnia Severity Index (ISI). We studied sexual health using the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire and psycho-emotional status using the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS). Patient QoL was monitored using the QoL assessment questionnaire (Medical Outcomes Study Short Form-36, MOS SF-36).*

Results: *Patients with EGE and insomnia had a greater reduction in the quality of their sexual life, a higher prevalence of anxiety-depression spectrum disorders (ADSD), higher levels of depression, and lower QoL than those with EGE alone. There was a negative correlation between the integral value of ISI and the final indicators of FSFI and SF-36 and a positive correlation with the final indicator of HARS.*

Conclusion: *The existence of a relationship between EGE and insomnia indicates the need for routine diagnosis of insomnia disorders in this category of patients. EGE in combination with insomnia results in sexual dysfunction and ADSD and significantly reduces QoL. Timely targeted correction of insomnia can improve the effectiveness of EGE treatment.*

Keywords: *extragenital endometriosis, insomnia, sexual dysfunction, anxiety and depressive disorders, quality of life.*

Authors' contributions: Gumenyuk L.N. – conception and design of the study, article writing, Gavrilov M.V. – conception and design of the study; Puchkina G.A., Ivanenko O.I., Lanets I.E., Enzel D.A. – data collection, analysis and interpretation; Chotchaev R.M. – manuscript drafting, Zaurova M.B. – statistical analysis.
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 S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal 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: Gumenyuk L.N., Gavrilov M.V., Puchkina G.A., Chotchaev R.M., Zaurova M.B., Ivanenko O.I., Lanets I.E., Enzel D.A. Sexual functioning, psycho-emotional status and quality of life in patients with extragenital endometriosis and insomnia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 107-114 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.46

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одной из актуальных проблем современной гинекологии и остается предметом активного изучения на протяжении многих десятилетий. В последние годы появляются данные, подтверждающие тесную взаимосвязь НГЭ и инсомнии [1, 2], что существенно затрудняет лечение [3]. Вместе с тем связь имеющейся инсомнии с проявлениями НГЭ и их влияние на качество жизни (КЖ) пациенток в клинической практике нередко недооценивается [3].

Инсомния различной степени тяжести может выявляться у значительной части пациенток с НГЭ (по некоторым данным, до 64,8%) [4] и является независимым предиктором прогрессирования заболевания и неблагоприятных исходов [3, 5]. Причем негативное влияние инсомнии на прогноз реализуется во многом в силу общих патогенетических механизмов, включая провоспалительные сдвиги, центральную сенситизацию, инверсию функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения экспрессии нейромедиаторов и иммунного ответа [6–10]. Суммарно все перечисленные механизмы могут лежать в основе самостоятельного негативного влияния инсомнии на формирование хронической боли, развитие сексуальной дисфункции и психоэмоциональных расстройств тревожно-депрессивного спектра (ТДС) [6–10]. В то же время в доступной литературе преимущественно обсуждаются вопросы, касающиеся причинно-следственных связей инсомнии и хронического болевого синдрома. В данном контексте существенны данные исследований Irvin M.R. et al. [11] и Arion K. et al. [5], в которых описаны ассоциации между тяжестью инсомнии и выра-

женностью тазовой боли и дизурии у пациенток с НГЭ. В исследовании Nunes F.R. et al. [12] доказана значительная сопряженность инсомнии и низкого болевого порога.

Несмотря на широкую распространенность сексуальной дисфункции у пациенток с НГЭ (порядка 43,3% случаев) [13], которая, как известно, сопряжена с увеличением частоты развития сердечно-сосудистой патологии [14], психоэмоциональных расстройств [15], проблем в межличностных и супружеских интеракциях [16], значительным снижением самооценки [17] и КЖ [18], сведения о вкладе инсомнии в ее развитие и выраженность отсутствуют. Вместе с тем научные публикации последних лет предоставляют неоспоримые доказательства существования связи между инсомнией и женской сексуальной дисфункцией. Так, в литературе имеются данные о том, что инсомния является независимым предиктором снижения сексуального влечения и сексуального реагирования (возбуждения, оргастичности), а также диспареунии, например, у женщин в период менопаузы [19], у пациенток с фибромиалгией [20], а также в общей популяции [21].

В том числе имеются лишь единичные фрагментарные сведения о вкладе инсомнии в развитие и выраженность расстройств ТДС у пациенток с НГЭ [5], частота выявления которых среди данного контингента достигает 57,1% [22]. Важный аспект последствий расстройств ТДС – значительное отягощение течения заболевания, модификация клинического ответа на лечение и снижение эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий [22]. Актуален вопрос о влиянии инсомнии на КЖ пациенток с НГЭ.

Цель исследования: оценка особенностей сексуального функционирования, психоэмоционального статуса и КЖ у пациенток с НГЭ и инсомнией.

Материалы и методы

Сравнительное одномоментное исследование проведено на базе гинекологического отделения Клинического многопрофильного центра Святителя Луки г. Симферополя. В исследование включены 323 пациентки: 165 – с НГЭ и инсомнией (основная группа) и 158 – с НГЭ без инсомнии, которые составили контрольную группу. От всех пациенток получено добровольное письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; лапароскопически и гистологически верифицированный диагноз НГЭ, согласно критериям пересмотренной классификации Американского общества по репродуктивной медицине (revised American Fertility Society scoring system, r-AFS, 1996). Критериями исключения были возраст <18 или >45 лет; индекс массы тела >24,9 кг/м^2; беременность и период лактации; сахарный диабет I и II типа; коморбидные системные и тяжелые соматические заболевания; психические расстройства, алкоголизм или наркомании в анамнезе; прием психотропных или других препаратов, влияющих на сон, в предшествующие 3 месяца до начала исследования; психокоррекционные интервенции, влияющие на сон, в предшествующие 3 месяца до начала исследования; работа посменно или при смене часовых поясов в предшествующий месяц до начала исследования.

Для диагностики инсомнии использовали критерии Международной классификации расстройств сна версии 3 (2014) [23]. Качество сна оценивали с помощью Питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [24], выраженность инсомнии – с помощью опросника для оценки тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [24]. Для оценки сексуального здоровья пациенток использовали опросник индекса женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index, FSFI) [25]. Изучение психоэмоционального статуса выполнено с помощью шкалы оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) и шкалы оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) [26, 27]. Оценка КЖ пациенток проведена с использованием опросника оценки КЖ (Medical Outcomes Study Short Form-36, MOS SF-36) [28].

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc., USA). Описание количественных данных представлено в виде медианы Me и межквартильного интервала (Q1; Q3). Сравнение количественных признаков между группами проведено с использованием U-критерия Манна–Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия хи-квадрат (χ^2). Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1. Группы были сбалансированы по возрасту, индексу массы тела, степени распространенности и форме НГЭ.

При сравнении результатов, полученных по опроснику FSFI, у пациенток с НГЭ и инсомнией нарушение сексуальной функции регистрировалось статистически значимо чаще по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии: 152/165 (92,1%) против 108/158 (68,4%) соответственно ($p<0,001$). При этом выявлено, что у пациенток с НГЭ и инсомнией оценка практически всех доменов сексуального функционирования оказалась статистически значимо хуже по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии. Исключение составили только значения таких доменов, как лубрикация и боль при половом акте,

которые оказались сопоставимы между группами (табл. 2).

Сравнительный анализ результатов оценки психоэмоционального статуса по данным шкал HARS и HDRS продемонстрировал у пациенток с НГЭ и инсомнией более высокую распространенность расстройств ТДС по сравнению с группой пациенток без инсомнии: 86/165 (52,1%) против 43/158 (27,2) (p=0,014). В то же время у пациенток с НГЭ и инсомнией выраженность депрессии была статистически значимо выше по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии (p<0,001) (табл. 3).

При сравнении результатов, полученных по опроснику SF-36, у пациенток с НГЭ и инсомнией зафиксирована статистически значимо более низкая оценка всех компонентов физического и психологического аспектов КЖ по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии (p=0,038 и p=0,001) (табл. 4).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Пациентки с НГЭ и инсомнией (n=165)	Пациентки с НГЭ без инсомнии (n=158)	p*
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	37,0 (32,0; 44,0)	37,7 (32,7; 43,2)	0,880
Индекс массы тела, кг/м², Me (Q1; Q3)	23,2 (21,0; 24,4)	21,1 (20,2; 24,2)	0,250
I стадия по r-AFS, n (%)	20 (12,4)	20 (12,7)	1,000
II стадия по r-AFS, n (%)	29 (17,3)	28 (17,7)	0,964
III стадия по r-AFS, n (%)	75 (45,5)	72 (45,6)	0,719
IV стадия по r-AFS, n (%)	41 (24,8)	38 (24,0)	0,852
Болевая форма, n (%)	113 (68,5)	105 (66,5)	0,964
Безболевая форма, n (%)	52 (31,5)	53 (33,5)	0,964
PSQI, баллы, Me (Q1; Q3)	15,1 (11,5; 18,6)	3,3 (2,1; 4,5)	<0,001
ISI, баллы, Me (Q1; Q3)	13,3 (10,5; 16,8)	5,4 (3,7; 6,5)	<0,001

Примечание. * – критерий Манна–Уитни.

Таблица 2. Сравнительный анализ оценки индекса женской сексуальной функции в группах пациенток с НГЭ и наличием/отсутствием инсомнии

Показатель, баллы, Me (Q1; Q3)	Пациентки с НГЭ и инсомнией (n=165)	Пациентки с НГЭ без инсомнии (n=158)	p*
Половое влечение	3,8 (2,6; 5,0)	4,5 (3,3; 5,7)	**0,038**
Возбуждение	3,6 (2,4; 4,8)	4,2 (2,7; 5.7)	**0,016**
Любрикация	4,1 (2,9; 5,3)	4,2 (2.9; 5,5)	0,950
Оргастичность	3,3 (2,2; 4,4)	3,8 (2,4; 5,2)	0,325
Сексуальное удовлетворение	2,6 (1,4; 3,8)	3,2 (1,9; 4,5)	**0,011**
Боль	3,9 (2,3; 5,5)	4,2 (2,6; 5,8)	0,623
FSFI Итоговый индекс	21,8 (17,1; 26,5)	24,6 (19,0; 30,2)	**0,002**

Примечание. * – критерий Манна–Уитни.

Таблица 3. Сравнительный анализ оценки психоэмоционального статуса в группах пациенток с НГЭ и наличием/отсутствием инсомнии

Показатель	Пациентки с НГЭ и инсомнией (n=165)	Пациентки с НГЭ без инсомнии (n=158)	p*
HARS Тревога, n (%)	30 (18,1)	12 (7,8)	**0,028**
HARS Итоговый показатель, баллы, Me (Q1; Q3)	11,2 (8,9; 14,1)	10,7 (7,7; 13,6)	**0,001**
HDRS Депрессия, n (%)	56 (39,9)	31 (19,6)	**0,033**
HDRS Итоговый показатель, баллы, Me (Q1; Q3)	12,4 (10,9; 16,1)	9,1 (7,3; 11,2)	**<0,001**

Примечание. * – критерий Манна–Уитни.

Таблица 4. Сравнительный анализ оценки качества жизни в группах пациенток с НГЭ и наличием/отсутствием инсомнии

Показатель, баллы, Me (Q1; Q3)	Пациентки с НГЭ и инсомнией (*n*=165)	Пациентки с НГЭ без инсомнии (*n*=158)	*p**
Физическое функционирование	66,7 (60,1; 72,7)	78,8 (72,5; 85,1)	**<0,001**
Ролевое физическое функционирование	67,0 (60.9; 73,1)	75,8 (69,3; 82,3)	**0,032**
Интенсивность боли	64,2 (58,1; 70,3)	76,5 (70,3; 82,7)	**<0,001**
Общее состояние здоровья	66,9 (60,7; 73,1)	79,4 (72,6; 86,2)	**0,004**
Физический компонент КЖ	66,2 (59,9; 72,5)	77,6 (71,1; 84,1)	**0,038**
Жизненная активность	62,7 (56,5; 68,9)	83,2 (76,5; 89,9)	**<0,001**
Социальное функционирование	64,7 (57,5; 71,9)	76,2 (68,4; 84,0)	**0,024**
Ролевое эмоциональное функционирование	64,8 (58,7; 70,9)	74,5 (67,7; 81,3)	**0,015**
Психическое здоровье	61,1 (54,7; 67,5)	82,1 (76,0; 88,2)	**<0,001**
Психологический компонент КЖ	63,4 (56,3; 70,5)	79,0 (71,6; 86,1)	**0,001**
Итоговый показатель КЖ	63,7 (57,0; 70,4)	78,3 (71,3; 85,3)	**0,016**

Примечание. КЖ – качество жизни;
* – критерий Манна–Уитни.

Таблица 5. Корреляционный анализ между значением интегрального показателя по ISI и итоговыми показателями по FSFI, HARS и SF-36

Переменные	ИП ISI	ИП FSFI	ИП HARS	ИП SF-36
ИП ISI	1,000			
ИП FSFI	-0,721***	1,000		
ИП HARS	0,642**	-0,159	1,000	
ИП SF-36	0,610**	-0,217	-0,148	1,000

Примечание. *** – $p<0,001$, **– $p<0,01$, * – $p<0,05$.

Получены статистически значимые корреляционные связи интегрального показателя по ISI с итоговыми показателями по FSFI (r=-0,721; p<0,001), HARS (r=0,642; p=0,001) и SF-36 (r=-0,610; p=0,001) (табл. 5).

Обсуждение

В настоящей работе уточнены особенности сексуального функционирования, психоэмоционального статуса и КЖ у пациенток с НГЭ и инсомнией.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали более высокую частоту выявления нарушений сексуального функционирования у пациенток с НГЭ и инсомнией по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии. Кроме того, оказалось, что пациентки с НГЭ и инсомнией, по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии, отличались более низкой оценкой таких областей сексуального функционирования, как половое влечение, возбуждение, удовлетворение, интенсивность оргазма. В литературе нами было найдено возможное объяснение полученных результатов. Общепризнанно, что в основе формирования инсомнии лежит чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и гиперкортизолемия [29]. В свою очередь, повышение уровня кортизола потенцирует нарушение эндокринного баланса, необходимого для успешного сексуального реагирования [8]. Имеются весомые данные, свидетельствующие о значимой роли повышения активности тормозных нейротрансмиттерных систем, в частности ГАМК-ергической системы в развитии инсомнии [10]. В то же время известна тесная сопряженность гиперактивации ГАМК со снижением либидо и аноргазмией. Хотя механизмы этой взаимосвязи плохо изучены, предполагается, что причиной может быть общее ингибирующее действие ГАМК на исследовательское поведение и снижение чувствительности к раздражителям [30]. Было показано, что при инсомнии наблюдается высокое доминирование симпатического тонуса центральной нервной системы, что является важным предиктором нарушения сексуального желания, возбуждения и оргазма [31], так как вызывает недостаточное расслабление гладких мышц и затрудняет приток крови к кавернозным тканям [32]. Есть данные, что значимым патогенетическим компонентом коморбидности инсомнии и сексуальной дисфункции является центральная и периферическая гипералгезия [33], негативными последствиями которой признаны более низкий уровень сексуального желания и удовлетворе-

ния [34]. Вероятно, именно дисбаланс тормозных и активирующих систем соматической и корковой регуляции и способствует развитию нарушений сексуального функционирования у пациенток с НГЭ и инсомнией. Обнаруженная в настоящей работе сопряженность тяжести инсомнии с более высокими показателями по FSFI может быть основанием для рассмотрения инсомнии в качестве предиктора прогрессирования нарушений сексуального функционирования у пациенток с НГЭ, а также позволяет предположить, что лечение инсомнических расстройств будет способствовать его улучшению, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований с соответствующим дизайном.

Более высокую распространенность расстройств ТДС у пациенток с НГЭ и инсомнией, по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии, можно объяснить общими механизмами их развития, главным компонентом которых является гиперактивация симпатической нервной системы [35]. Полученные нами результаты частично соотносятся с данными исследования Arion K. et al. [5], согласно которому у пациенток с НГЭ и инсомнией наблюдалась более высокая частота депрессивных, но не тревожных расстройств. Контрастирование полученных данных может определяться тем фактом, что, во-первых, в отличие от вышеуказанных авторов, мы включали пациенток с НГЭ без инсомнии, сопоставимых с пациентками с НГЭ и инсомнией по индексу массы тела, т.к. доказано влияние этого фактора на распространенность и выраженность расстройств ТДС. А во-вторых, некоторыми различиями в методологии, а именно использованием для ранжирования расстройств ТДС объективных психометрических шкал, что также могло повлиять на результаты исследования. Подобный подход не являлся критерием ограничения настоящего исследования, а напротив, подтверждал позицию других авторов о необходимости применения психометрических шкал, наиболее соответствующих требованиям «стандарта сравнения». Кроме того, в нашем исследовании тяжесть инсомнии положительно коррелировала с выраженностью депрессии, в то время как не было выявлено никакой связи между инсомнией и тревожными симптомами. Хотя полученные нами данные не позволяют сделать однозначные выводы, основываясь на данных о причинно-следственных связях между инсомнией и депрессией [36], можно предположить, что при НГЭ могут наблюдаться следующие последовательные трансформации, способствующие созданию порочного круга: инсомния → активация ядерного фактора kappaB → увеличение транскрипции интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа → повышение клеточного воспаления (эти эффекты более очевидны у женщин [11]) → депрессивное расстройство → прогрессирование тяжести НГЭ → отягощение депрессивного расстройства. В целом полученные нами результаты могут быть основанием для отнесения пациенток с НГЭ и инсомнией к подгруппе повышенного риска развития расстройств ТДС. В свою очередь, раннее выявление и лечение инсомнии у пациенток с НГЭ могут снизить риск развития расстройств ТДС и быть эффективными в отношении смягчения тяжести заболевания, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований с соответствующим дизайном.

Значимым аспектом представленной работы является уточнение влияния инсомнии на параметры КЖ пациенток с НГЭ. В нашей работе у пациенток с НГЭ и инсомнией имелось более значимое, по сравнению с пациентками с НГЭ без инсомнии, снижение всех аспектов КЖ, преимущественно за счет эмоционального компонента, что отчасти может быть опосредовано более высокой распространенностью сексуальной дисфункции и расстройств ТДС у первых. Нельзя также исключить, что выявленные нами различия в уровне КЖ у пациенток с НГЭ и инсомнией и с НГЭ без инсомнии во многом могут определяться непосредственным влиянием инсомнических расстройств на выполнение повседневной деятельности [5] и самовосприятие удовлетворенности своим здоровьем, профессиональным и социальным функционированием [37]. Кроме того, в нашей работе подтверждены статистически значимые корреляции между тяжестью инсомнии и уровнями интенсивности боли, ролевого эмоционального функционирования, жизненной активности, социальных интеракций, более низкими итоговыми показателями КЖ по опроснику SF-36, что в целом доказывает клиническую и психосоциальную значимость инсомнии при НГЭ. Полученные нами данные хорошо согласуются с некоторыми литературными данными относительно ассоциации между тяжестью инсомнии и уровнем КЖ. Например, в исследовании Arion K. et al. [5] доказано, что у пациенток с НГЭ более низкое качество сна независимо связано с синдромом болезненного мочевого пузыря и ухудшением КЖ. Zammit G.K. et al. [38] была показана связь между тяжестью инсомнии и выраженностью тазового болевого синдрома, степенью ограничения ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием у здоровых лиц. В работе Katz D.A. et al. [39] с участием 3455 пациентов, страдающих хроническими соматическими и психическими заболеваниями, установлено, что тяжесть инсомнии была независимо связана с более низкими показателями КЖ по всем восьми подшкалам опросника SF-36. В то же время авторы [39] отметили, что влияние инсомнии на КЖ сопоставимо с тяжестью воздействия хронической сердечной недостаточности и клинически выраженной депрессии.

Заключение

Таким образом, у пациенток с НГЭ присоединение инсомнии приводит к развитию сексуальной дисфункции, расстройств ТДС и значительно снижает КЖ. Наличие взаимосвязи между НГЭ и инсомнией свидетельствует о необходимости проведения рутинного скрининга инсомнических

расстройств, при этом мероприятия по улучшению качества сна должны рассматриваться как часть целостного подхода к лечению НГЭ в этой сложной когорте пациенток.

Литература/References

1. *Maggiore U.L.R., Bizzarri N., Scala C., Tafi E., Siesto G., Alessandri F.* et al. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 20(9): 39-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.026.
2. *Ramin-Wright A., Schwartz A.S.K., Geraedts K., Rauchfuss M., Wölfler M.M., Haeberlin F.* et al. Fatigue – a symptom in endometriosis. Hum. Reprod. 2018; 33(8): 1459-65. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey115.
3. *Ishikura I.A., Hachul H., Pires G.N., Tufik S., Andersen M.L.* The relationship between insomnia and endometriosis. J. Clin. Sleep Med. 2020; 16(8): 1387-8. https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.8464.
4. *Leone Roberti Maggiore U., Bizzarri N., Scala C., Tafi E., Siesto G., Alessandri F., Ferrero S.* Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 209: 39-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.026.
5. *Arion K., Orr N.L., Noga H., Allaire C., Williams C., Bedaiwy M.A.* et al. A quantitative analysis of sleep quality in women with endometriosis. J. Womens Health (Larchmt). 2020; 29(9): 1209-15. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2019.8008.
6. *Cameron M.J., Kelvin D.J.* Cytokines and chemokines — their receptors and their genes: an overview. Adv. Exp. Med. Biol. 2003; 520: 8-32. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-0171-8_2.
7. *Rodenbeck A., Hajak G.* Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. Rev. Neurol. (Paris). 2001; 157(11, Pt 2): S57-61.
8. *Hamilton L.D., Rellini A.H., Meston C.M.* Cortisol, sexual arousal, and affect in response to sexual stimuli. J. Sex. Med. 2008; 5(9): 2111-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00922.x.
9. *Hurtado-Alvarado G., Dominguez-Salazar E., Pavon L., Velázquez-Moctezuma J., Gómez-González B.* Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. J. Immunol. Res. 2016; 2016(4576012): 1-15. https://dx.doi.org/10.1155/2016/4576012.
10. *Morgan P.T., Pace-Schott E.F., Mason G.F., Forselius E., Fasula M., Valentine G.W.* Cortical GABA levels in primary insomnia. Sleep. 2012; 35(6): 807-21. https://dx.doi.org/10.5665/sleep.1880.
11. *Irwin M.R., Carrillo C., Olmstead R.* Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. Brain Behav. Immun. 2010; 24(1): 54-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2009.06.001.
12. *Nunes F.R., Ferreira J.M., Bahamondes L.* Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. Eur. J. Pain. 2015; 19(1): 15-20. https://dx.doi.org/10.1002/ejp.514.
13. *Fairbanks F., Abdo C.H., Baracat E.C., Podgaec S.* Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients. Gynecol. Endocrinol. 2017; 33(7): 544-51. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1302421.
14. *Veronelli A., Mauri C., Zecchini B., Peca M.G., Turri O., Valitutti M.T.* et al. Sexual dysfunction is frequent in premenopausal women with diabetes, obesity, and hypothyroidism, and correlates with markers of increased cardiovascular risk. A preliminary report. J. Sex. Med. 2009; 6(6): 1561-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01242.x.
15. *Alonso J., Buron A., Bruffaerts R., He Y., Posada-Villa J., Lepine J.P.* et al. World Mental Health Consortium. Association of perceived stigma and mood and anxiety disorders: results from the World Mental Health Surveys. Acta Psychiatr. Scand. 2008; 118(4): 305-14. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01241.x.
16. *Beek J.J., Dunselman G.A.* Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. Hum. Reprod. 2016; 31(11): 2577-86. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew215.
17. *McCabe M.P., Althof S.E.* A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? J. Sex. Med. 2014; 11(2): 347-63. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12374.
18. *Бегович Е., Солопова А.Г., Хлопкова С.В., Сон Е.А., Унгиадзе Д.Ю., Идрисова Л.Э.* Оценка сексуальной дисфункции у больных наружным генитальным эндометриозом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2022; 16(4): 354-64. [Begovich E., Solopova A.G., Khlopkova S.V., Son E.A., Ungiadze D.Yu., Idrisova L.E. Assessing sexual dysfunction in patients with external genital endometriosis. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022; 16(4): 354-364 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.345.
19. *Kalmbach D.A., Kingsberg S.A., Roth T., Cheng P., Fellman-Couture C., Drake C.L.* Sexual function and distress in postmenopausal women with chronic insomnia: exploring the role of stress dysregulation. Nat. Sci. Sleep. 2019; 11: 141-53. https://dx.doi.org/10.2147/NSS.S213941.
20. *Koca T.T., Karaca Acet G., Tanrıkut E., Talu B.* Evaluation of sleep disorder and its effect on sexual dysfunction in patients with Fibromyalgia syndrome. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2016; 13(4): 167-71. https://dx.doi.org/10.4274/tjod.17047.
21. *Kalmbach D.A., Arnedt J.T., Pillai V., Ciesla J.A.* The impact of sleep on female sexual response and behavior: a pilot study. J. Sex. Med. 2015; 12(5): 1221-32. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12858.
22. *Laganà A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Valenti G., Sapia F., Chiofalo B.* et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. Int. J. Womens Health. 2017; 16(9): 323-30. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S119729.
23. *Sateia M.J.* International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014; 146(5): 1387-94. https://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970.
24. *Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J.* The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiat. Res. 1989; 28: 193-213. https://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4.
25. *Reed S.D., Mitchell C.M., Joffe H., Cohen L., Shifren J.L., Newton K.M.* et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2014; 124(2): 233-41. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000386.
26. *Hamilton M.A.* The assessment of anxiety states by rating. Br. J. Med. Psychol. 1959; 32(1): 50-5. https://dx.doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
27. *Hamilton M.A.* A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1960; 23(1): 56-62. https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56.
28. *Ware J., Sherbourne C.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual famework and item selection. Med. Care. 1992; 30(6): 473-83. https://dx.doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002.
29. *Vgontzas A.N., Bixler E.O., Lin H.M., Prolo P., Mastorakos G., Vela-Bueno A.* et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(8): 3787-94. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.8.7778.
30. *Paredes R.G., Karam P., Highland L., Agmo A.* GABAergic drugs and socio-sexual behavior. Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 58(2): 291-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057(97)00268-2.
31. *Lorenz T.K., Harte C.B., Meston C.M.* Changes in autonomic nervous system activity are associated with changes in sexual function in women with a history of childhood sexual abuse. J. Sex. Med. 2015; 12(7): 1545-54. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12908.
32. *Levin R.J.* The physiology of sexual arousal in the human female: a recreational and procreational synthesis. Arch. Sex. Behav. 2002; 31(5): 405-11. https://dx.doi.org/10.1023/a:1019836007416.

33. *Pluchino N., Wenger J.M., Petignat P., Tal R., Bolmont M., Taylor H.S.* et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(6): 762-74. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw031.
34. *Smith K.B., Pukall C.F., Chamberlain S.M.* Sexual and relationship satisfaction and vestibular pain sensitivity among women with provoked vestibulodynia. J. Sex. Med. 2013; 10(8): 2009-23. https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12213.
35. *Warzecha D., Szymusik I., Wielgos M., Pietrzak B.* The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression-a cohort study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17(10): 3641. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17103641.
36. *Fang H., Tu S., Sheng J., Shao A.* Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. J. Cell. Mol. Med. 2019; 23(4): 2324-32. https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.14170.
37. *Ishak W.W., Bagot K., Thomas S., Magakian N., Bedwani D., Larson D.* et al. Quality of life in patients suffering from insomnia. Innov. Clin. Neurosci. 2012; 9(10): 13-26.
38. *Zammit G.K., Weiner J., Damato N., Sillup G.P., McMillan C.A.* Quality of life in people with insomnia. Sleep. 1999; 22(12): 379-85.
39. *Katz D.A., McHorney C.A.* The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. J. Fam. Pract. 2002; 51(3): 229-35.

Поступила 20.02.2023
Принята в печать 31.05.2023
Received 20.02.2023
Accepted 31.05.2023

Сведения об авторах:
Гуменюк Леся Николаевна, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», lesya_gymenyuk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2785-3882, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Гаврилов Михаил Владимирович, руководитель Центра гинекологии и ЭКО, Клиника академика Ройтберга, centr.gyn@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3957-2087, 119454, Россия, Москва, пер. Тверской-ямской, д. 10.
Пучкина Галина Анатольевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», puchkina.g.a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8882-8317, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Чотчаев Роберт Муратович, студент, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», abdulakh.chotchaev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6728-7822, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Заурова Мариамь Борисовна, студентка, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», zaurova mariam@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-6378-4987, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Иваненко Ольга Ивановна, студентка, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», olia.olg.iwanenko2016@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7228-2188, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Ланец Ирина Евгеньевна, студентка, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», irinalanets00@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9176-7423, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Энзель Дарья Анатольевна, студентка, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», darya enzel@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0263-6040, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Автор, ответственный за переписку: Леся Николаевна Гуменюк, lesya_gymenyuk@mail.ru.

Authors' information:
Lesya N. Gumenyuk, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Psychiatry, Narcology, and Psychotherapy with a Course of General and Medical Psychology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, lesya_gymenyuk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0944-3591, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Mikhail V. Gavrilov, Head of the Gynecology and IVF Center, Academician Roitberg Clinic, centr.gyn@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3957-2087, 119454, Russia, Moscow, Tverskoy-Yamskoy per., 10.
Galina A. Puchkina, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, puchkina.g.a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8882-8317, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Robert M. Chotchaev, Student at S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, abdulakh.chotchaev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6728-7822, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Mariam B. Zaurova, Student at S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, zaurova mariam@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-6378-4987, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Olga I. Ivanenko, Student at S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, olia.olg.iwanenko2016@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7228-2188, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Irina E. Lanets, Student at S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, irinalanets00@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9176-7423, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Daria A. Enzel, Student at S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, darya enzel@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0263-6040, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
Corresponding author: Lesya N. Gumenyuk, lesya_gymenyuk@mail.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

С.В. ХАБАРОВ[1,2,3]

КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

[1]Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия
[3]«ВитроКлиник», Сеть клиник ЭКО «Геном», Группа компаний «Медма», Москва, Россия

Цель: *Оценка уровня и частоты железодефицитного состояния у беременных женщин в начальный период гестации и анализ терапевтической эффективности применения и клинической переносимости препарата железа протеин сукцинилат/фолиновая кислота у пациенток данной группы.*
Материалы и методы: *Объектом исследования являлись 524 женщины, состоявшие на учете по беременности в клинике «ВитроКлиник» в период с 2017 по 2022 гг. Всем пациенткам кроме общеклинического исследования крови проводилось определение концентрации сывороточного ферритина. Беременные (n=221) с выявленным дефицитом железа при проведении терапии были разделены на 2 группы. Пациентки в группе изучения (n=112) получали железа протеин сукцинилат в сочетании с фолиновой кислотой; пациентки в группе сравнения (n=109) – иные препараты на основе неорганических солей железа (II).*
Результаты: *По нашим данным, в начале периода гестации дефицит железа имел место у 67,2% беременных, причем у половины из них – в виде латентного дефицита, выявляемого по концентрации ферритина. Использование беременными Ферлатум Фол на основе комбинации железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты продемонстрировал более значимый терапевтический эффект: в результате двухмесячного приема лекарственных средств средний рост уровня ферритина составил 110,5% относительно 61,0% у женщин, получавших иные препараты железа, гемоглобина – 12,6 и 5,1% и гематокрита – 9,1 и 6,1% соответственно (p<0,001). Побочные реакции выявлены у 7/112 (6,3%) беременных, принимавших Ферлатум Фол, и у 12/109 (11,1%) пациенток, принимавших препараты солей железа (II).*
Заключение: *Ферлатум Фол высокоэффективен для быстрой коррекции гипосидероза у пациенток в гестационном периоде, обладает высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и крайне низкой частотой побочных эффектов.*

Ключевые слова: *железодефицитные состояния, анемия, беременность, ферритин, железа протеин сукцинилат, ITF 282, фолиновая кислота, Ферлатум Фол.*

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено Этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ.
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.

Для цитирования: Хабаров С.В. Коррекция железодефицитного состояния у женщин в период беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 115-122
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.146

S.V. KHABAROV[1,2,3]

CORRECTION OF AN IRON DEFICIENCY STATE IN WOMEN DURING PREGNANCY

[1]Medical Institute, Tula State University, Tula, Russia
[2]Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia
[3]VitroClinic, IVF "Genome" Clinics Network, "Medma" Companies Group, Moscow, Russia

Objective: *To estimate the level and rate of an iron deficiency state in pregnant women in the initial gestation period and to analyze the therapeutic efficacy of the use and clinical tolerability of the iron agent ferrous protein succinylate/folinic acid in the patients of this group.*

Materials and methods: *A total of 524 women who were registered for pregnancy in the VitroClinic were examined. All the patients underwent serum ferritin concentration determinations in addition to general clinical blood testing. During their therapy, 221 pregnant women with identified iron deficiency were divided into two groups. The study group patients (n=112) took ferrous protein succinylate in combination with folinic acid; the comparison group patients (n=109) received other agents based on inorganic iron (II) salts.*

Results: *According to our data, at the beginning of the gestation, iron deficiency was identified in 67.2% of the pregnant women; moreover, half of them had latent iron deficiency detectable by the ferritin concentration. The pregnant women's use of the drug Ferlatum Fol based on a combination of ferrous protein succinylate and folinic acid demonstrated a more significant therapeutic effect; as a result of two-month intake of the drugs; the average increase in ferritin levels was 110.5%, relatively 61.0% in the women who received other iron agents, that in hemoglobin was 12.6% and 5.1% and in packed cell volume was 9.1% and 6.1%, respectively (p<0.001). Adverse reactions were detected in 7/112 (6.3%) pregnant women taking Ferlatum Fol and in 12/109 (11.1%) patients taking iron (II) salts.*

Conclusion: *Ferlatum Fol is highly effective in rapidly correcting hyposiderosis in the patients in the gestation period, has a high safety profile and an extremely low rate of side effects.*

Keywords: *iron-deficiency states, anemia, pregnancy, ferritin, ferrous protein succinylate, ITF 282, folinic acid, Ferlatum Fol.*

Conflicts of interest: The author declares that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee, Medical Institute, Tula State University.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the conclusions of this investigation are available upon request from the author.

For citation: Khabarov S.V. Correction of an iron-deficiency state in women during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 115-122 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.146

В наши дни недостаточность железа встречается наиболее часто в ряду дефицита различных микроэлементов. Согласно результатам крупнейшего международного исследования, примерно 1,2 млрд жителей планеты имеют железодефицитную анемию (ЖДА) и 2,5 млрд – латентный дефицит железа (ЛДЖ) [1, 2]. В наибольшей степени склонны к развитию анемии дети и подростки, женщины фертильного возраста, включая беременных, и пожилые люди. Опубликованы данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), демонстрирующие, что ЖДА относится к одному из наиболее распространенных в настоящее время заболеваний среди женщин в мире: риск развития данного состояния составляет 50–86%, а частота выявления среди небеременных женщин репродуктивного возраста стоит на первом месте, доходя до 30% (что эквивалентно более чем 0,5 млрд женщин в возрасте 15–49 лет) [2–5]. В общей популяции беременных доля пациенток с ЖДА, определенной по уровню гемоглобина в крови, составляет в среднем 36,5%, варьируя от 21 до 80%, а выявленная по содержанию сывороточного железа – от 49 до 99% [3, 6, 7]. К окончанию гестационного периода железодефицитное состояние (ЖДС) развивается почти у каждой беременной [8, 9].

Анализ данных из опубликованных за последние годы источников, проведенный членами экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» (2020), продемонстрировал недостаток точных сведений о распространенности ферродефицита в Российской Федерации (РФ), обусловленный объективными сложностями сбора статистической информации по данной проблеме [5].

По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2021 г. 35,4% завершенных беременностей в РФ сопровождалось ЖДА различной степени тяжести [10]. Анемия имеет неблагоприятное влияние на течение гестации, а также обуславливает неблагоприятные репродуктивные исходы, такие как преждевременные роды, ассоциирована с низкой массой тела плода и снижением запасов железа у ребенка, что может привести к нарушению его дальнейшего развития, включая плохое когнитивное и двигательное развитие [11–13].

Для диагностики ЖДС и оценки эффективности его лечения как особо значимый показатель всегда рассматривалась концентрация гемоглобина в крови. Однако раннее выявление этого состояния, по мнению экспертов ВОЗ (2020), связано с определением концентрации сывороточного ферритина (СФ) как наиболее специфичного маркера ферродефицита в организме [14].

Понижение уровня СФ обнаруживается при ЛДЖ, когда в костном мозге выявляется полное истощение ресурсов железа и эритропоэтина. Для данного состояния характерны отсутствие явных клинических симптомов ЖДС, наличие уровня гематологических показателей и эритроцитарных индексов в пределах нижней границы референтного диапазона, отсутствие морфологических изменений клеток в мазках периферической крови [15, 16].

Величину СФ можно использовать и при выборе сроков начала лечения ЖДС в период гестации. Так, Норвежский совет по надзору за здравоохранением (Statens helsetilsyn, 2001) рекомендует разработанную им схему следующего назначения препаратов железа (ПЖ) беременным, в основу которой положена оценка СФ до 12 недель гестации. При уровне

его более 60 мкг/л ПЖ не показаны; в интервале от 20 до 60 мкг/л назначение ПЖ нужно с 20-й недели беременности; при показателе менее 20 мкг/л прием ПЖ необходим с 12-й недели; уровень СФ менее 15 мкг/л требует немедленного начала терапии гипосидероза [17]. Такой подход позволяет своевременно начать лечение ЖДС ПЖ и предупредить развитие ЖДА и ассоциированных с ней осложнений беременности.

К одной из важнейших особенностей ЖДС относится их успешная коррекционная конвертируемость при своевременной терапии ПЖ, существенно различающимися по биодоступности, эффективности и безопасности компенсации ферродефицита. Однако низкий комплаенс пациенток из-за частого наличия тех или иных побочных эффектов требует назначения препаратов, лишенных этих недостатков [18, 19].

По нашему мнению, препаратом выбора для терапии ЖДС должно быть лекарственное средство, содержащее достаточное количество железа в сочетании с агентами, повышающими его всасывание, а также позволяющее в наибольшей степени защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от раздражающего действия ионов железа без ущерба для биодоступности препарата.

Этим критериям отвечает Ферлатум Фол, разработанный в лаборатории компании «Италфармако» (Милан, Италия) и предназначенный для профилактики и терапии латентного и клинически выраженного дефицита железа и фолатов [20].

Действующими компонентами данного оригинального препарата являются железа протеин сукцинилат (субстанция ITF 282, соединение номер 93615-44-2 по базе данных CAS) и фолиновая кислота.

В 15 мл препарата, содержащегося во флаконе, включено 800 мг железа протеин сукцинилата, эквивалентного 40 мг железа (III); в запечатанный колпачок-контейнер помещено 100 мг порошка, имеющего в составе 0,235 мг кальция фолината пентагидрата, что соответствует 0,185 мг фолиновой кислоты.

Железа протеин сукцинилат – полусинтетический железобелковый комплекс, получаемый путем сукцинилации белка коровьего молока казеина и обогащения его железом (III). Он хорошо преципитирует (выпадает в осадок) в кислой среде, сохраняя прочную связь атомов железа с сукцинилат-анионами и пептидными фрагментами казеина, и растворяется в щелочной среде. Такой уникальный дуализм физико-химических свойств комплекса обуславливает его очевидные преимущества перед другими препаратами – солями железа. При попадании в кислую среду желудка железа протеин сукцинилат благодаря своему белковому носителю преципитирует вокруг ионов железа (III), создавая защитную капсулу, что делает его нерастворимым, тем самым предотвращая повреждение слизистой и защищая само железо. Далее растворение и абсорбция Ферлатум Фол происходят в верхних отделах тонкого кишечника за счет физиологического пищеварения, в результате которого формируются железобелковые частицы, обладающие высокой биодоступностью. Из этих фрагментов в слизистой тощей кишки осуществляется высвобождение ионов железа (III), а затем их активное всасывание в кровь энтероцитами ворсинок [21].

Железа протеин сукцинилат в препарате дополнен его фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом – фолиновой кислотой (представленной кальция фолината пентагидратом), которая является активным метаболитом фолиевой кислоты. Доказано, что дефицит фолиевой кислоты в организме вызывает нарушение процессов роста и развития клеток, приводящее к атеросклерозу и сердечно-сосудистым заболеваниям, дефектам эритропоэза с развитием мегалобластной анемии, снижению антионкологического иммунитета. Во время беременности дефицит фолатов обуславливает изменения в пролиферации и дифференцировке клеток эмбриональных и плацентарных структур с формированием врожденных пороков, повышение частоты фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и преждевременных родов [2].

Также установлено, что недостаток фолатов в организме (например, в период гестации или лактации) замедляет процесс усвоения железа. И наоборот, ферродефицит делает возможным развитие вторичного дефицита фолатов [22, 23].

Рекомендованная FIGO (2019) схема совместного применения ПЖ и фолатов повышает эффективность антианемической терапии, позволяя решить проблему ЖДС и профилактируя одновременно другие фолатзависимые гестационные осложнения, что и используется в Ферлатум Фол [8, 24, 25].

Кроме того, по мнению многих исследователей, данный препарат, относясь к III поколению органических ПЖ, обладает более высокой усвояемостью и лучшей переносимостью, чем неорганические соли железа I поколения [25]. Назначение Ферлатум Фол соответствует клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Железодефицитная анемия» (2021) [26].

Цель исследования: оценка уровня и частоты железодефицита у беременных женщин в начальный период гестации путем изучения показателей СФ и анализ терапевтической эффективности применения, клинической переносимости и безопасности препарата на основе железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты у пациенток данной группы в сравнении с известными, использующимися в повседневной практике препаратами железа для лечения ферродефицитных состояний.

Материалы и методы

В открытом наблюдательном проспективном неинтервенционном исследовании, проведенном в 2 этапа, участвовали 524 женщины – жительницы Московского региона, состоявшие на учете по беременности в клинике «ВитроКлиник» в период с 2017 по 2022 гг.

Диагноз ЖДС устанавливался на основании клинико-лабораторных показателей и в соответствии с клиническими рекомендациями «Железодефицитная анемия» (2021) [26].

Пациентки включались в исследование после диагностики ЖДС и принятия лечащим врачом решения о проведении курса терапии гипосидероза.

Критериями включения служили: срок гестации до 20 недель; диагноз «E61.1 Недостаточность железа (Латентный дефицит железа)»/«D50 Железодефицитная анемия» по МКБ-10, назначение Ферлатум Фол и иных ПЖ в соответствии со стандартной клинической практикой.

Критериями невключения в исследование являлись: гиперчувствительность к компонентам препарата на основе железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты; наличие патогенетических вариантов анемического синдрома (нежелезодефицитные анемии), при которых назначение данного препарата было нецелесообразно.

Перед началом терапии все пациентки дали добровольное информированное согласие на предложенное лечение, проведение обследования в контрольные дни визитов и обработку их персональных данных.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [27], основными положениями Руководства по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH GCP E6 (R2), 2016) [28], и другими применимыми в РФ нормативными документами [29].

Одобрение протокола исследования было получено от Этического комитета при медицинском институте ФГБОУ ВО ТулГУ.

На первом этапе всем пациенткам, вошедшим в исследование, в целях выявления дефицита железа кроме общеклинического исследования крови, включающего оценку концентрации гемоглобина (HGB/Hb), гематокрита (HCT/Ht), числа эритроцитов (RBC), эритроцитарных индексов (средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина (MCH) и среднюю концентрацию гемоглобина (MCHC) в эритроците, ширину распределения эритроцитов по объему – индекс анизоцитоза (RDW)), проводилось измерение СФ. Мы не определяли концентрацию сывороточного железа из-за наличия у него циркадных ритмов – суточных, недельных и сезонных.

На втором этапе исследования при проведении терапии гипосидероза беременные (n=221) с выявленным ферродефицитом были неизбирательно разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по возрасту, особенностям анамнеза, сроку беременности и степени выраженности ЖДС по результатам клинико-лабораторного обследования: пациентки в подгруппе изучения (n=112), включавшей 74 женщины с ЛДЖ и 38 женщин с развившейся ЖДА, получали сочетание железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты (Ферлатум Фол); пациентки в подгруппе сравнения (n=109), включавшей 63 и 46 пациенток с ЛДЖ и ЖДА соответственно, получали соли железа (II) – сульфат, фумарат, глюконат.

Ферлатум Фол назначался в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению, одобренной Министерством здравоохранения РФ [20]. Для лечения ЛДЖ использовалось внутрь содержимое 1 флакона, эквивалентное 40 мг железа (III), и содержимое контейнера, эквивалентное 0,185 мг фолиновой кислоты, ежесуточно; для лечения ЖДА суточную дозу препарата увеличивали до 2 флаконов. В группе сравнения применялось от 30 до 120 мг элементарного железа в сутки с индивидуальной титрацией в зависимости от степени выраженности железодефицита.

Вышеуказанные лабораторные гематологические показатели оценивались от начала антианемической терапии, спустя 30 дней с начала лечения и при окончании исследования (60 дней терапии).

Оценка запасов железа в организме беременных пациенток в нашем исследовании проводилась методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на анализаторе Siemens Immulite 2000 (США). Референтные значения СФ соответствовали 30–140 мкг/л.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.).

Результаты и обсуждение

В общей когорте беременных женщин (n=524), включенных в работу, средний возраст составил 34,4 (5,6) года. Для 295/524 (56,3%) женщин данная беременность была первой. 65,3% (342/524) пациенток имели высшее образование. 67,9% (356/524) работали, 2,3% (12/524) учились. Большинство женщин, 81,3% (426/524), на момент наступления беременности состояли в браке.

78,1% (409/524) женщин, включенных в исследование, имели те или иные хронические соматические заболевания. Чаще всего выявлялись субклинический гипотиреоз (15,5%, 81/524) и различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (12,8%, 67/524). У 9,9% (52/524) беременных был диагностирован избыточный вес, а у 6,5% (34/524) – ожирение различной степени.

У 7,1% (37/524) пациенток уже при первичном обращении по данным анамнеза и результатам предоставленных выполненных ими ранее лабораторных исследований диагностирована некомпенсированная до беременности хроническая ЖДА, причем 75,7% (28/37) из них по поводу выявленного в прегравидарном периоде гипосидероза продолжали принимать различные ПЖ.

Клинико-лабораторное обследование, включая оценку уровня СФ, у оставшихся 487 беременных пациенток выявило отсутствие изменений в уровне железа только у 35,3% (172/487) женщин, у 42,4% (207/487) отмечено снижение лишь показателей СФ (ЛДЖ), у 22,2% (108/487) обнаружены те или иные лабораторные признаки ЖДА.

221 беременной женщине с гипосидерозом проведено амбулаторное лечение ПЖ с динамическим лабораторным контролем. Наиболее значимым параметром оценки эффективности терапии

Таблица. Сравнительная динамика показателей обмена железа у исследуемых пациенток с гипосидерозом до, в процессе и после лечения

Изучаемые показатели обмена железа	Подгруппа изучения (*n*=112)			Подгруппа сравнения (*n*=109)		
	до лечения	в процессе лечения	после лечения	до лечения	в процессе лечения	после лечения
Гемоглобин (HGB/Hb), г/л	102,4 (6,3)	106,5 (8,2)	115,3 (7,0)	103,5 (6,4)	106,4 (5,1)	111,8 (5,9)
Гематокрит (HCT/Ht), %	32,8 (2,7)	34,1 (3,1)	35,8 (4,0)	32,8 (3,5)	33,2 (3,7)	34,8 (4,3)
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}$/л	3,6 (0,4)	3,9 (0,6)	4,2 (0,5)	3,7 (0,5)	3,8 (0,4)	4,0 (0,4)
Средний объем эритроцита (MCV), фл	85,4 (9,1)	85,9 (8,2)	89,7 (9,4)	85,9 (7,6)	86,0 (8,1)	86,6 (8,0)
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), пг	26,9 (1,7)	28,4 (2,2)	32,4 (2,1)	27,0 (1,3)	28,1 (1,3)	30,2 (1,1)
Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), г/дл	30,4 (2,6)	33,9 (2,9)	36,1 (3,0)	29,9 (3,2)	33,6 (3,0)	36,3 (2,8)
Индекс анизоцитоза эритроцитов (RDW-CV), %	17,3 (2,1)	14,0 (3,2)	12,7 (1,1)	17,4 (2,0)	14,9 (3,0)	12,6 (3,3)
СФ, мкг/л	17,2 (6,0)	28,4 (8,1)	36,2 (4,5)	18,7 (5,7)	25,9 (5,3)	30,1 (2,5)

гипосидероза в нашей работе являлось содержание гемоглобина и СФ в крови через 60 дней приема лекарственных веществ.

При анализе результатов полученных данных (таблица) исходный уровень СФ до начала первичной антианемической терапии в исследуемой подгруппе пациенток равнялся в среднем 17,2 (6,0) мкг/л, в подгруппе сравнения – 18,7 (5,7) мкг/л. С началом лечения уровни СФ в сыворотке быстро увеличивались и оставались в диапазоне референтных значений на протяжении всего исследования, составив после проведенного курса терапии 36,2 (4,5) и 30,1 (2,5) мкг/л соответственно.

В обеих подгруппах в зависимости от степени тяжести ЖДС в период со дня начала терапии по 30-й день лечения Ферлатум Фол нами наблюдалось сходное увеличение концентрации гемоглобина по сравнению с другими ПЖ.

В нашем исследовании прием беременными препарата на основе комбинации железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты продемонстрировал более значимый терапевтический эффект: средний рост концентрации гемоглобина через 2 месяца приема антианемических лекарственных веществ по сравнению с исходным составил 12,9 г/л у женщин, получавших лечение Ферлатум Фол, относительно 8,3 г/л у женщин, получавших иные ПЖ.

Через 60 дней лечения также отмечено увеличение количества эритроцитов и повышение значений гематокрита относительно исходных величин при указанных двух вариантах медикаментозного лечения (таблица): количество эритроцитов увеличилось с $3{,}6\times10^{12}$/л до $4{,}2\times10^{12}$/л в подгруппе, получавшей терапию Ферлатум Фол, с $3{,}7\times10^{12}$/л до 4,0 – в подгруппе сравнения; гематокрит повысился с 32,8 до 35,8% в группе изучения, с 32,8 до 34,8% – в группе сравнения.

Наши данные подтверждают результаты клинических исследований препарата на основе сочетания железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты, проведенных среди различных групп пациентов, включая беременных женщин, указывающих на связь между приемом Ферлатум Фол и снижением у них проявлений ЖДС.

В 1990 г. Schiassi M. et al. были представлены данные о клинической эффективности и лекарственной переносимости железа протеин сукцинилата, которые были получены при ретроспективном анализе ряда исследований среди 3303 пациентов, получавших Ферлатум в стандартных дозировках в течение 1–2 месяцев. В клинические испытания, в том числе, входили наблюдения за 352 пациентами с уровнем гемоглобина ниже 110 г/л и концентрацией железа в плазме крови менее 40–50 мг/мл, 89% из которых имели клинически развившуюся ЖДА. У всех больных, получавших Ферлатум в течение 30 дней, было отмечено повышение уровня гемоглобина: на 23% – у взрослых, на 13,6% – у женщин с различными гинекологическими заболеваниями и на 12% – у детей. У 126 больных, получавших Ферлатум более длительное время (60 дней), также отмечался стабильный рост уровня гемоглобина на 21,8–23,3% [30].

Juarez-Vazquez J. et al. (2002) осуществили многоцентровое клиническое исследование с участием 371 пациентки в период гестации для сравнительной оценки эффективности приема 80 мг железа протеин сукцинилата с 0,370 мг фолиновой кислоты или без нее при лечении ферродефицита. Итоги работы, опубликованные в British Journal of Obstetrics and Gynecology, демонстрировали положение о том, что терапия указанной комбинацией (в форме Ферлатум Фол) быстрее устраняет проявления ЖДА у беременных женщин в сопоставлении с лечением ПЖ, содержащими только этот микроэлемент. Кроме того, максимальное лечебное действие, не связанное с исходным уровнем фолатов в сыворотке крови, наблюдалось исследователями у пациенток с ЖДА средней и тяжелой степени, что позволило им рекомендовать прием фолиевой кислоты беременным женщинам с ЖДА независимо от концентрации фолиевой кислоты в сыворотке [31].

Итоги рассматриваемых исследований, несмотря на давность их проведения, остаются актуальными до сих пор.

Анализ клинических результатов, осуществленный учеными, включал также оценку переносимости препаратов. Обзор 54 работ с участием 8454 пациен-

тов, представленных в электронных базах данных (PubMed, Cochrane Library), продемонстрировал высокую оценку эффективности и переносимости и самую низкую частоту нежелательных явлений среди пациентов, получавших железа протеин сукцинилат для лечения ЛДЖ и ЖДА, по сравнению с другими оцениваемыми препаратами железа [32].

По данным отчета Schiassi M. et al. (1990), у 3303 пациентов, применявших железа протеин сукцинилат в составе Ферлатум Фол, побочные реакции были зафиксированы лишь в 6,41% случаев [30].

Sallusto A. et al. (1990) в своем анализе сообщили, что лечение препаратами на основе железа протеин сукцинилата хорошо переносилось и вызывало незначительные побочные эффекты, основную часть которых составляли явления желудочно-кишечной непереносимости (диарея, эпигастралгия, тошнота). У железа протеин сукцинилата их частота была существенно ниже по сравнению с другими препаратами (9,4% против 20,4%, $p<0,01$). При этом только в 39,3% случаев побочных реакций было достоверно установлено наличие связи данных нежелательных проявлений с приемом препарата, тогда как в 29,5% оно было расценено лишь как возможное, а в 15,3% – как маловероятное [33].

Вероятно, такое различие в степени переносимости Ферлатум Фол и препаратов сравнения обусловлено в первую очередь тем, в какой форме железо поступает в слизистую ЖКТ. В экспериментах на крысах, проведенных Urso K. et al. (2021), было показано, что железа протеин сукцинилат и соли двухвалентного железа одинаково эффективны при лечении ЖДА, за 15 дней восстанавливая уровни гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, свободного железа и трансферрина. Однако исследование впервые продемонстрировало, что пероральный прием железа протеин сукцинилата не увеличивает уровень гепсидина в сыворотке крови и вызывает минимальное отложение железа в тканях кишечника по сравнению с медикаментами, содержащими свободное железо (II), которые часто вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ [34].

Возможно, именно высвобождение последними ионизированного железа (II) вызывает определенное реактивное раздражение слизистой оболочки ЖКТ, приводящее со временем как к прогрессирующему снижению ее абсорбтивной способности, так и к повышению риска развития гастро-интестинальных побочных реакций.

Напротив, уже упоминавшаяся двойственность физико-химических свойств Ферлатум Фол – нерастворимость в кислой среде и растворимость в щелочной – и определяет его высокую эффективность и лучшую переносимость. Благодаря своему белковому носителю высвобождение ионов железа из данного препарата происходит не в желудке, а в тонком кишечнике, что практически исключает раздражающее воздействие солей железа на слизистую оболочку желудка и объясняет минимальное присутствие при приеме Ферлатум Фол диспепсических побочных реакций, характерных для большинства других ПЖ (болей и жжения в эпигастральной области, отрыжки и «металлического» привкуса во рту).

Можно предположить, что именно поэтому частота отказа от лечения в связи с развитием побочных реакций для Ферлатум Фол, в сравнении с другими ПЖ, крайне невелика. По данным Sallusto A. et al. (1990), в 3303 проанализированных клинических случаях лишь 2,4% больных прервали антианемическое лечение препаратом. Причем большинство побочных реакций были умеренной или даже слабой интенсивности, исключая тем самым наличие однозначной связи между развитием нежелательных реакций и отказом от терапии [33].

Анализ результатов нашей работы также продемонстрировал хорошую клиническую переносимость Ферлатум Фол. Субъективная оценка клинической переносимости в нашей работе достигалась путем наблюдения за возможными побочными реакциями пациентов в обеих подгруппах в течение периода терапии ЖДС и проведения опросов беременных. На фоне приема комбинированного препарата на основе железа протеин сукцинилата и фолиновой кислоты частота встречаемости побочных эффектов была значительно ниже, чем на фоне приема других ПЖ. В целом нами были зарегистрированы 24 нежелательные лекарственные реакции у 19/221 (8,6%) пациенток: о 8 нежелательных реакциях сообщили 7/112 беременных из подгруппы изучения, получавших исследуемый препарат; о 16 нежелательных реакциях информировали 12/109 пациенток из подгруппы сравнения. Только 6,3% беременных, принимавших Ферлатум Фол, указали на наличие побочных реакций, а лечение препаратами с двухвалентным железом вызывало побочные реакции в 11,1% случаев.

В обеих подгруппах женщины предъявляли жалобы, обусловленные возможным воздействием лекарственных средств на ЖКТ: на тошноту/рвоту, боли в эпигастральной области или в животе, запор или диарею. Из них ни одна из зарегистрированных нежелательных реакций не потребовала курсового амбулаторного лечения или госпитализации.

В процессе работы от женщин, участвовавших в исследовании, мы не получили информации о нежелательных реакциях, не указанных ранее в инструкции по медицинскому применению Ферлатум Фол, которые можно было бы связать с приемом данного препарата. Также препарат не был отменен ни у одной пациентки по причине его плохой переносимости.

Ферлатум Фол продемонстрировал быструю и эффективную коррекцию ЖДС при хорошей переносимости и комплаентности с дополнительными преимуществами в виде улучшения жизненной активности и социального функционирования.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, уже в начале периода гестации ЖДС выявлены у 352/524 (67,2%) женщин, причем у половины из них в виде ЛДЖ, выявляемого лишь при дополнительном определении уровня СФ.

Клинические результаты нашего исследования подтверждают, что медикаментозная комбинация железа и фолатов (Ферлатум Фол) высокоэффек-

тивна при назначении внутрь для быстрой коррекции гипосидероза у беременных женщин. При этом препарат обладает высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и крайне низкой частотой побочных эффектов.

Литература/References

1. *Camaschella C.* Iron deficiency. Blood. 2019; 133(1): 30-9. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944.
2. Резолюция Совета экспертов «Лечение и профилактика железодефицитных состояний на современном этапе в условиях реальной клинической практики. Место комбинированных лекарственных препаратов железа в сочетании с фолиевой кислотой при лечении железодефицитной анемии и дефицита железа». Акушерство и гинекология. 2023; 3: 155-62. [Resolution of the Council of Experts "Treatment and prevention of iron deficiency conditions at the present stage in real clinical practice. The place of combined iron medications in combination with folic acid in the treatment of iron deficiency anemia and iron deficiency". Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 155-62. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.3.155-162.
3. WHO Global Anaemia estimates. Anaemia in women and children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021 Edition. Available at: https://www.who.int/data/ gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children Accessed 03.05.2023.
4. WHO Global health observatory. Maternal and reproductive health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Available at: https://www.who.int/data/gho/data/themes/ maternal-and-reproductive-health Accessed 03.05.2023.
5. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 28-36. [Resolution of the Council of Experts on iron-deficiency anemia in women. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020; 8(4): 28-36. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004.
6. *Хабаров С.В., Денисова О.В., Девиченский В.М.* Современные тенденции в лабораторной диагностике анемии во время беременности (тезисы доклада конгресса). Акушерство и гинекология. 2019; 4(приложение): 87-8. [Khabarov S.V., Denisova O.V., Devichenskij V.M. Current trends in laboratory diagnosis of anemia during pregnancy (abstracts of the Congress report). Obstetrics and Gynecology. 2019; 4(Suppl.): 87-8. (in Russian)].
7. Резолюция совета экспертов «Железодефицитные состояния у беременных: новая комбинация – новые возможности». Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 9(4): 79-82. [Resolution of the Council of Experts "Iron deficiency conditions in pregnant women: a new combination – new opportunities". Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021; 9(4): 79-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-79-82.
8. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: iron deficiency anemia in pregnancy. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 144(3): 322-4. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12740.
9. *Sun Y., Shen Z.Z., Huang F.L., Jiang Y., Wang Y.W., Zhang S.H.* et al. Association of gestational anemia with pregnancy conditions and outcomes: a nested case-control study. World J. Clin. Cases. 2021; 9(27): 8008-19. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i27.8008.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ в 2021 г. М.; 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and maternity services in the Russian Federation in 2021. Moscow; 2022. (in Russian)].
11. *Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S.* Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2019; 1450(1): 47-68. https://dx.doi.org/10.1111/nyas.14093.
12. Резолюция Совета экспертов по профилактике и лечению железодефицитной анемии у беременных. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 230-2. [Expert council resolution on prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Obstetrics and Gynecology. 2020; (4): 230-2. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.230-232.
13. Резолюция совета экспертов «Алгоритмы ведения беременных, женщин в послеродовом периоде и кормящих с железодефицитной анемией на амбулаторном этапе». Акушерство и гинекология. 2019; 8: 182-6. [Resolution of the Expert Council on «Algorithms for the management of pregnant, postpartum, and breast- feeding women with iron deficiency anemia in an outpatient setting». Obstetrics and Gynecology. 2019; (8): 182-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/ aig.2019.8.182-186.
14. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Available at: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo Accessed 23.04.2023.
15. *Хабаров С.В., Денисова О.В.* Современная тактика лабораторной диагностики нарушений обмена железа во время беременности. Медицинский алфавит. 2019; 1(4): 49-53. [Khabarov S.V., Denisova O.V. Modern tactics of laboratory diagnostics of iron metabolism disorders during pregnancy. Medical Alphabet. 2019; 1(4): 49-53. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-49-53.
16. *Хабаров С.В., Денисова О.В.* Ферритин и его роль в лабораторной диагностике железодефицитных состояний у беременных. В кн.: Сборник научных трудов Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Сборник научных статей. вып. 3. М.: Изд-во «Перо»; 2021: 39-49. [Khabarov S.V., Denisova O.V. Ferritin and its role in the laboratory diagnosis of iron deficiency conditions in pregnant women. In: Collection of scientific papers of the Academy of Postgraduate Education of the FSBI FNCC FMBA of Russia. Collection of scientific articles. vol. 3. Moscow: Pero Publishing House; 2021: 39-49. (in Russian)].
17. *Хабаров С.В., Волков В.Г., Сурвилло Е.В., Малых Н.Е., Бадаева А.А., Сенаторова Л.В., Лохмачева Е.А.* Анемии у беременных: учебное пособие. Изд-во ИП Колмогоров И.А. (Новый формат); 2022. 130 с. [Khabarov S.V., Volkov V.G., Survillo E.V., Malyh N.E., Badaeva A.A., Senatorova L.V., Lokhmacheva E.A. Anemia in pregnant women: a textbook. IP Kolmogorov I.A. (New format); 2022. 130 p. (in Russian)].
18. *Pavord S., Daru J., Prasannan N., Robinson S., Stanworth S., Girling J.*; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br. J. Haematol. 2020; 188(6): 819-30. https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16221.
19. *Хабаров С.В.* Лабораторная диагностика и лечение анемии во время беременности: современные тренды. Тезисы III Национального Конгресса с международным участием «ЛАБРиН-2021. Инфекции. Год с COVID-19: итоги», Россия, Москва, 31 марта – 2 апреля 2021. Акушерство и гинекология. 2021; 3(приложение): 28-9. [Khabarov S.V. Current trends in laboratory diagnosis of anemia during pregnancy. The Third National Congress with international participation "LABR&N-2021. Infection. The year with COVID-19: Results". Russia, Moscow, 31 March – 2 April, 2021. Obstetrics and Gynecology. 2021; 3(Suppl): 28-9. (in Russian)].
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферлатум Фол. [Instructions for the medical use of the drug Ferlatum Fol. (in Russian)]. Available at: https://italfarmaco.ru/catalog/pregnant/ferlatum-fol/www.italfarmaco.ru/products/files/ Accessed 27.04.2023.
21. *Raja K.B., Jafri S.E., Dickson D., Acebrón A., Cremonesi P., Fossati G.* et al. Involvement of iron (ferric) reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron-protein complex (iron protein succinylate). Pharmacol. Toxicol. 2000; 87(3): 108-15. https://dx.doi.org/10.1111/j.0901-9928.2000.870302.x.
22. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Гоголева И.В.* Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа. Эффективная фармакотерапия. 2018; 13: 20-9. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Gogoleva I.V. Systematic analysis of pharmacological properties of iron succinylate protein. Effective pharmacotherapy. 2018; (13): 20-9. (in Russian)].

23. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Павлович С.В.* Систематический анализ молекулярного синергизма фолиевой кислоты и фумарата железа при железодефицитной анемии. Акушерство и гинекология. 2022; (12): 178-86. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Pavlovich S.V. Systematic analysis of the molecular synergism of folic acid and iron fumarate in iron deficiency anemia. Obstetrics and Gynecology. 2022; (12): 178-86. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.301.

24. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Available at: http://www.jstor.org/stable/resrep27851 Accessed 27.04.2023.

25. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672.

26. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Iron deficiency anemia. Clinical Guidelines. Moscow; 2021. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 Accessed 27.04.2023.

27. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. (Принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Клиническая информатика и телемедицина. 2014; 10(11): 119-22. [Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of conducting medical research with the participation of a person as a subject. (Adopted at the 18th General Assembly of the WMA, Helsinki, Finland, June 1964, the last changes were made at the 64th General Assembly of the WMA, Fortaleza, Brazil, October 2013). Clinical Informatics and Telemedicine. 2014; 10(11): 119-22. (in Russian)].

28. ICH Harmonised Guideline. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2). 2016. 60p. Available at: https://www.ich.org/fileadmin/ Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf Accessed 27.04.2023.

29. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». [The national standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good clinical practice". (in Russian)]. Available at: https://cmrvsm.ru/wp-content/uploads/2022/06/GOST-R-52379-2005.-Natsionalnyj-standart-Rossijskoj-Federatsi.pdf Accessed 27.04.2023.

30. *Schiassi M., Muzio F., Curiale C., De Bartolo G.* Clinical tolerability and efficacy of iron proteinsuccinylate: a retrospective analysis of over 3000 published cases. Proceedings of the European Iron Club Meeting, Porto, 4–7 September 1990; Parte IV Clinical Documentation; Vol. 2: Ref. 21.

31. *Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A.* Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. BJOG. 2002; 109(9): 1009-14. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01378.x.

32. *Martínez Francés A., Leal Martínez-Bujanda J.* Efficacy and tolerability of oral iron protein succinylate: a systematic review of three decades of research. Curr. Med. Res. Opin. 2020; 36(4): 613-23. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1716702.

33. *Sallusto A., Eandi M., De Bartolo G., Curiale C., Massobrio M.* Ferroprotein succinylate: treatment of iron deficiency in obstetrics and gynecology. Minerva Ginecol. 1990; 42(5): 191-5. (in Italian).

34. *Urso K., Leal Martínez-Bujanda J., Del Prado J.M.* Iron protein succinylate in the management of Iron deficiency anemia: a comparative study with ferrous sulphate at low and high therapeutic doses. Nutrients. 2021; 13(3): 968. https://dx.doi.org/10.3390/nu13030968.

Поступила 13.06.2023
Принята в печать 20.06.2023
Received 13.06.2023
Accepted 20.06.2023

Сведения об авторе:
Хабаров Сергей Вячеславович, д.м.н., заслуженный врач РФ, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Тульский государственный университет; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии, Академия ДПО ФГБОУ ФНКЦ ФМБА России, +7(916)726-51-26, s.v.habarov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1736-9408, SPIN-код: 1896-1300, Scopus AuthorID: 57220038210, Author ID: 1025053, Researcher ID: ABB-2726-2021, 300028, Россия, Тула, ул. Болдина, д. 128.

Author's information:
Sergey V. Khabarov, Dr. Med. Sci., Merited Doctor of the Russian Federation, Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute of Tula State University; Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy, Academy of Postgraduate Education of the FMBA, +7(916)726-51-26, s.v.habarov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1736-9408, SPIN-code: 1896-1300, Scopus Author ID: 57220038210, AuthorID: 1025053, Researcher ID: ABB-2726-2021, 128 Boldin str., Tula, 300028, Russia.

ФЕРЛАТУМ ФОЛ

Сила соединения железа с фолиновой кислотой

ЖЕЛЕЗА ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ

Fe^{3+}

+

ФОЛИНОВАЯ КИСЛОТА

РСР-004031/07 от 21.11.2007

Антианемический железопротеиновый комплекс нового поколения, обогащенный фолиновой кислотой, для максимального прироста гемоглобина[1]

Действующая инструкция по медицинскому применению препарата лекарственного препарата Ферлатум Фол

RU.FERF.22.02.01

1. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. BJOG. 2002; 109 (9): 1009-14.

С подробной информацией по применению можно ознакомиться в полной версии инструкции по медицинскому применению препаратов Ферлатум и Ферлатум Фол. Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента с информацией о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении/реакции или пожаловаться на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону +7 495 933 14 58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru

Держатель регистрационного удостоверения — Италфармако С.п.А, Италия
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ», Россия:
115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, д.10 стр. 4, ком. 56
Тел.: +7 (495) 933-14-58 www.italfarmaco.ru

Реклама

ITALFARMACO

С.И. ЖДАНОВА[1], М.Г. ШНЕЙДЕРМАН[1], А.А. КОСТЫЧЕВА[1], А.А. ПИКАЛОВА[1], Т.В. ГУТОРОВА[1], С.В. ПАВЛОВИЧ[1,2], В.В. ЗУБКОВ[1,2], Д.Н. ДЕГТЯРЕВ[1,2]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДО 18 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДЛАКТАЦИОННОГО КОРМЛЕНИЯ СМЕСЬЮ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ

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

В настоящее время общеизвестна значимость повышения распространенности грудного вскармливания (ГВ) как здоровьесберегающей национальной стратегии, основанной на данных доказательной медицины.

Цель: *Анализ распространенности ГВ после выписки из роддома в зависимости от способа вскармливания в роддоме.*

Материалы и методы: *Исследование включило диады мать-ребенок (n=37), которые получали докорм сцеженным молозивом и/или смесью. В контрольную группу вошли диады мать-ребенок (n=24) на исключительно ГВ. Распространенность ГВ на первом году выявлялась при опросе по телефону в 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев. Все женщины были проконсультированы специалистами из отдела поддержки грудного вскармливания института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России. В зависимости от способа докорма основная группа была разделена на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли дети (n=18), получавшие докорм молозивом/молоком и частично смесью альтернативным способом – пальцевым кормлением из шприца. В этой подгруппе применялся новый удобный аксессуар – насадка на шприц, изобретенная доктором Шнейдерманом М.Г. Во 2-ю подгруппу вошли дети (n=18), получавшие докорм смесью из бутылки. Во 2-й подгруппе матери осознанно сделали выбор в пользу кормления из бутылки как более удобного для них, что и послужило критерием разделения на подгруппы.*

Результаты: *Количество диад мать-ребенок на ГВ во всех возрастных периодах предсказуемо превалировало в контрольной группе по сравнению с подгруппами, которые получали докорм. Однако статистически значимыми различия были только по сравнению со 2-й подгруппой – в 3 и 6 месяцев соответственно. Причем риск потери ГВ в возрасте 6 месяцев в 5 раз выше, если применялся предлактационный докорм смесью из бутылки по сравнению с группой на исключительно ГВ в роддоме (ОР 5,6; 95% ДИ 1,34–22,5; p<0,05).*

Заключение: *Исключительно ГВ в родильном доме способствует увеличению продолжительности ГВ в дальнейшем. Исключительно ГВ в роддоме зависит от мотивации женщин на ГВ (сформированной до родов лактационной доминанты) и профессиональной поддержки ГВ, позволяющей преодолеть возникающие трудности в начале ГВ, избегая применения предлактационного докорма смесью без медицинских показаний.*

Ключевые слова: *грудное вскармливание, докорм, сцеженное молоко, устройство для альтернативного докорма, лактация, физиология лактации, сцеживание, новорожденные, распространенность грудного вскармливания.*

Вклад авторов: Жданова С.И. – обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных; Шнейдерман М.Г. – разработка устройства, дизайн исследования; Костычева А.А. – сбор и обработка материала, дизайн исследования; Пикалова А.А., Гуторова Т.В. – сбор и обработка материала; Павлович С.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» 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: Жданова С.И., Шнейдерман М.Г., Костычева А.А., Пикалова А.А., Гуторова Т.В., Павлович С.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Распространенность грудного вскармливания до 18 месяцев жизни в зависимости от применения предлактационного кормления смесью в перинатальном центре. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 124-132
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.80

S.I. ZHDANOVA[1], M.G. SHNEIDERMAN[1], A.A. KOSTYCHEVA[1], A.A. PIKALOVA[1], T.V. GUTOROVA[1], S.V. PAVLOVICH[1,2], V.V. ZUBKOV[1,2], D.N. DEGTYAREV[1,2]

THE PREVALENCE OF BREASTFEEDING UP TO 18 MONTHS OF LIFE IN RELATION TO THE USE OF PRELACTATION FEEDING WITH A FORMULA IN THE PERINATAL CENTER

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

Currently, the importance of increasing the prevalence of breastfeeding (BF) is well known as the health-saving the national strategy based on medicine-evidence data.
Objective: *To analyze the prevalence of BF in relation to the feeding method in a maternity hospital after its discharge.*
Materials and methods: *The investigation involved 37 mother-baby dyads, in which the babies received supplementary feeding with expressed colostrum and/or a formula. A control group included 24 mother-baby dyads, in which the babies were exclusively on BF. The prevalence of the latter in the first year was revealed during a telephone interview at 1, 3, 6, 12, and 18 months. All the women were consulted by specialists from the Breastfeeding Support Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. According to the supplement feeding method, the study group was divided into 2 subgroups. Subgroup 1 consisted of 18 babies who took supplementary feeding with colostrum/milk and partially with a formula in an alternative way (digital syringe feeding). In this subgroup, the investigators used a novel convenient accessory, such as a syringe nozzle invented by Doctor M.G. Shneiderman. Subgroup 2 included 18 babies who received supplementary bottle feeding with a formula. In Subgroup 2, the mothers consciously made the choice of bottle feeding as more convenient for them, which served as a criterion for dividing into subgroups.*
Results: *The number of mother and baby dyads on BF in all age periods predictably prevailed in the control group versus the subgroups that received supplementary feeding. However, the statistically significant differences were only compared to those in Subgroup 2 at 3 and 6 months, respectively. Moreover, the risk of BF loss at the age of 6 months 6 times higher if prelactation supplementary feeding with a bottle formula was used as compared with the group on exclusively BF in the maternity hospital (RR=5.6; 95% CI, 1,34–22.5; p<0.05).*
Conclusion: *Exclusively BF in the maternity hospital contributes to an increase in the duration of BF in the further. Exclusively BF in the maternity hospital depends on the women's BF motivation (the lactation dominant formed before childbirth) and professional BF support allowing one to overcome the difficulties that arise at the beginning of BF, by avoiding prelactation supplementary feeding with a formula without medical indications.*

Keywords: *breastfeeding, supplementary feeding, expressed milk, alternative supplementary feeding device, lactation, physiology of lactation, milk expression, newborns, prevalence of breastfeeding.*

Authors' contributions: Zhdanova S.I. – material processing, writing the text, statistical data processing; Shneiderman M.G. – device development, the design of the investigation; Kostycheva A.A. – material collection and processing, the design of the investigation; Pikalova A.A., Gutorova T.V. – material collection and processing; Pavlovich S.V., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Zhdanova S.I., Shneiderman M.G., Kostycheva A.A., Pikalova A.A., Gutorova T.V., Pavlovich S.V., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. The prevalence of breastfeeding up to 18 months of life in relation to the use of prelactation feeding with a formula in the perinatal center. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 124-132 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.80

В настоящее время известна значимость грудного вскармливания (ГВ) для профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний как ребенка (формирование правильного прикуса, более высокого индекса IQ интеллекта, профилактика ожирения, онкологических, аллергических заболеваний), так и матери (профилактика рака груди и яичников, остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний), причем не только в период ГВ, но и всю последующую жизнь [1]. Чем продолжительнее ГВ, тем более выражено его положительное влияние. Клинические данные свидетельствуют о том, что значимость эффектов ГВ увеличивается с каждым годом кормления [2]. Прежде всего это связано

с уникальным биологическим составом грудного молока. Несмотря на известные преимущества ГВ для здоровья матери и ребенка и изначальный настрой матерей на ГВ, его распространенность значительно снижается в популяции уже в первые месяцы после родов [3]. Чаще всего это обусловлено трудностями, с которыми женщины сталкиваются в период становления ГВ, доступностью докорма смесью по желанию при отсутствии медицинских показаний в родильных домах, а также часто недоступностью профессиональной поддержки кормящих мам как на этапе родильного дома, так и после выписки [4, 5].

Известно, что поддержка ГВ уже на этапе беременности и в послеродовом периоде, основанная на соблюдении принципов 10 шагов «Инициативы по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания» ВОЗ и ЮНИСЕФ (ранее – «Больница, доброжелательная к ребенку»), повышает исключительность и продолжительность ГВ. Причем, чем больше принципов из 10 внедрено в конкретном родильном доме, тем более вероятно успешное ГВ среди выписанных пациентов [6, 7].

Исследования выявили, что ненормированные (без медицинских показаний) предлактационные кормления ребенка смесью до наступления II стадии лактогенеза (использование докорма смесью на стадии формирования лактации) значительно снижают распространенность ГВ после выписки [8]. Докорм смесью в первые дни после рождения был связан с двукратным ростом смешанного вскармливания в возрасте от 30 до 60 дней и трехкратным риском прекращения ГВ к 60-му дню [9]. ВОЗ и Американская академия ГВ не запрещают использовать бутылки, но информируют о рисках, связанных с кормлением из них. Данный способ кормления является конкурирующим с сосанием груди, что может негативно сказываться на захвате груди и движениях языка во время сосания; у некоторых детей может проявиться отказ от груди в пользу бутылки [8, 10].

Целью данного исследования было проанализировать распространенность ГВ после выписки из роддома у диад мать-ребенок в зависимости от способа вскармливания в первые дни после рождения.

Материалы и методы

В ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России за период с апреля 2020 г. по июнь 2022 г. проводилось исследование на диадах мать-ребенок (n=37), которые получали докорм сцеженным молозивом и/или смесью. Все дети были доношенные и здоровые, с оценкой по шкале Апгар более 7 баллов; все приложены к груди в родильном зале или операционной сразу после рождения, большинство находились в палатах совместного пребывания. Состояние всех детей расценивалось как удовлетворительное все время пребывания в стационаре и при выписке. Критериями исключения были: осложнения послеродового периода у матери или ребенка (недоношенность, асфиксия при рождении и др.), перевод ребенка в отделение патологии новорожденных. В контрольную группу вошли диады мать-ребенок (n=24) исключительно на ГВ. В акушерско-гинекологическом анамнезе, в течении беременности различий между основной и контрольной группами не было. В контрольной группе у всех женщин были естественные роды, так как после операции кесарева сечения временное разлучение матери и ребенка в большинстве случаев приводит к применению докорма смесью. Проводились анкетирование и очный осмотр женщин и детей во время кормления. При анкетировании были учтены следующие параметры: гестационный возраст, вес при рождении, время первого прикладывания к груди, получал ли ребенок смесь, в каком количестве и каким способом, по каким причинам, были ли для докорма медицинские показания или только желание женщины, с какими сложностями при кормлении грудью столкнулись женщины, получили ли помощь специалиста по грудному вскармливанию, были ли удовлетворены ею, сцеживали ли женщины грудь, как часто,

Рис. 1. Сцеживание молозива в шприц с насадкой доктора Шнейдермана с закрытым вентилем позволяет сохранить каждую каплю молозива

докармливали ли сцеженным молоком/молозивом ребенка, эффективность сосания груди ребенком.

Все женщины были проконсультированы специалистами из отдела поддержки грудного вскармливания института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» как минимум 1 раз, в основной группе – чаще 2 раз. Повторные консультации были необходимы тогда, когда корректировкой захвата груди ребенком и позиционированием его у груди не удавалось достичь эффективного и безболезненного кормления с первого раза. В этом случае проводился пальцевой тест и по его результатам подбирался логопедический массаж, которому также обучалась мама ребенка. Кроме того, на повторных консультациях продолжались обучение матери прикладыванию к груди и работа над улучшением эффективности сосания груди ребенком. Также у некоторых матерей применялись силиконовые накладки на соски, и у всех матерей вводилось сцеживание груди до момента начала эффективного сосания груди ребенком. Распространенность ГВ на первом году выявлялась при опросе по телефону в 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев жизни ребенка, а в 1 и 3 месяца – еще наличие исключительно ГВ (после введения прикорма в диапазоне 4–6 месяцев исключительно ГВ становится невозможным). Вся информация получена с добровольного информированного согласия женщин.

В зависимости от способа докорма в основной группе были сформированы две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли дети (n=18), получавшие докорм молозивом/молоком и частично смесью альтернативным способом – пальцевым кормлением из шприца. Все женщины этой подгруппы регулярно сцеживали грудь и докармливали сцеженным молозивом или молоком сразу после сцеживания. В этой подгруппе применялся новый удобный аксессуар – насадка на шприц (рис. 1–3), изобретенная доктором М.Г. Шнейдерманом [11, 12]. Главные преимущества данной насадки на шприц для докорма – поворотный вентиль, который в закрытом состоянии позволяет осуществить сбор молозива или молока в шприц при снятом поршне без потерь. При открытии вентиля молоко свободно поступает новорожденному через изогнутую трубочку защечно при давлении на поршень. В отличие от сбора молозива в шприц с насадкой доктора Шнейдермана, при сборе в шприц с удаленным поршнем без насадки с закрытой наконечником игле происходит вытекание молозива из иглы, несмотря на закрытый колпачок. Кроме того, насадка доктора Шнейдермана благодаря слегка изогнутому наконечнику позволяет удобно осуществлять докорм за щеку ребенка как при пальцевом кормлении (рис. 2), так и при кормлении без пальца и при докорме непосредственно у груди (рис. 3).

Рис. 2. Кормление сцеженным молозивом из шприца с насадкой пальцевым методом

Рис. 3. Докорм у груди через шприц с насадкой

Таблица. Распространенность ГВ до 18 месяцев жизни в зависимости от вида и способа докорма в роддоме

		Контрольная группа (n=24) абс. (%)	1-я подгруппа – докорм из шприца (n=16), абс. (%)	ОР (95% ДИ) p<0,05 между подгруппой 1 и контрольной группой	2-я подгруппа – докорм из бутылки (n=15), абс. (%)	ОР (95% ДИ) p<0,05 между подгруппой 2 и контрольной группой
Предлактационный докорм смесью		0/24 (0%)	8/16 (50%)	–	15/15 (100%)	–
1 мес.	**ГВ**	24/24 (100%)	14/16 (88%)	0,86 (0,73–1,05)	13/15 (87%)	0,87 (0,71–1,06)
	ИГВ	23/24 (96%)	12/16 (75%)	0,78 (0,58–1,05)	10/15 (67%)	0,67 (0,48–1,0)
	ИВ	0/24 (0%)	2/16 (12%)	–	2/15 (13%)	–
3 мес.	**ГВ**	**24/24 (100%)**	12/15 (80%)	0,80 (0,62–1,03)	**9/15 (60%)**	**0,60 (0,40–0,91)**
	ИГВ	**22/24 (92%)**	11/15 (73%)	0,80 (0,58–1,11)	**8/15 (53%)**	**0,58 (0,36–0,95)**
	ИВ	0/24 (0%)	3/15 (20%)	–	6/15 (40%)	–
6 мес.	**ГВ**	**22/24 (92%)**	10/14 (71%)	0,78 (0,55–1,11)	**8/15 (53%)**	**0,58 (0,36–0,95)**
	ИВ	**2/24 (8%)**	4/14 (29%)	3,43 (0,72–16,4)	**7/15 (47%)**	**5,6 (1,34–22,5)**
12 мес.	**ГВ**	18/23 (78%)	8/14 (57%)	0,73 (0,44–1,21)	5/12 (42%)	0,53 (0,26–1,07)
18 мес.	**ГВ**	11/23 (48%)	5/14 (36 %)	0,75 (0,33–1,7)	2/12 (16%)	0,35 (0,09–1,33)

ГВ – грудное вскармливание; ИГВ – исключительно грудное вскармливание;
ИВ – искусственное вскармливание.
Группы, между которыми различия статистически значимы, выделены жирным шрифтом (относительный риск с 95% доверительным интервалом, p<0,05).

Во 2-ю подгруппу вошли дети (n=18), получавшие докорм смесью из бутылки. Всем матерям были объяснены риски кормления из бутылки и проведено обучение кормлению из шприца с сосанием и без сосания пальца. Во второй подгруппе матери осознанно сделали выбор в пользу кормления из бутылки как более удобного для них и традиционного, что и послужило критерием разделения на подгруппы.

В 1-й подгруппе через месяц после родов удалось при телефонном опросе получить информацию о продолжении ГВ после выписки только у 16/18 (89%) матерей, в 3 месяца – у 15/18 (83%), в 6 месяцев и далее – у 14/18 (78%); во 2-й подгруппе – у 15/15 (100%) матерей в интервале от 1 до 6 месяцев, у 12/15 (80%) – в 12 и 15 месяцев (таблица). В контрольной группе в интервале от 1 до 6 месяцев удалось дозвониться до 24/24 (100%), а в 12 и 18 месяцев – до 23/24 (96%) матерей.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили по общепринятым методам в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2007. Качественные переменные представлены в абсолютных значениях и в процентном соотношении, также определялись средние значения со стандартным отклонением M (SD) и рассчитывался относительный риск с оценкой значения границ 95% доверительного интервала (ДИ), на основании чего делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска и исходом при уровне значимости p<0,05 [13].

Результаты

У матерей 1-й подгруппы срок гестации составил 37–41 неделю (M (SD)=39,4 (1,15) недели). У 3/16 (19%) матерей было оперативное родоразрешение, у 13/16 (81%) – естественные роды. Масса детей при рождении составила 2750–4120 г (M (SD)=3396 (417,5) г), средняя длительность нахождения в роддоме – 3,8 (1,4) дня. В этой подгруппе сложности с прикладыванием ребенка к груди испытывали 5/16 (31%) матерей, патологическая потеря веса наблюдалась у 3/16 (19%) детей, 4/16 (25%) женщин испытывали боль при кормлении грудью в сочетании с трещинами или ссадинами сосков, 2/16 (12%) отмечали вялое сосание ребенком груди, 2/16 (12%) – чрезмерное беспокойство ребенка как основную причину докорма. У большинства детей – 11/16 (69%) этой подгруппы были выявлены особенности сосания при проведении пальцевого теста.

Все матери (100%) нуждались в помощи специалиста по ГВ, и все были удовлетворены оказанной помощью. Все матери были вынуждены начать докорм в первые двое суток после родов. Причем половина (8 матерей) докармливали только своим сцеженным молоком, а 8 (50%) – сочетали кормление сцеженным молоком с докормом смесью. Причиной докорма смесью по медицинским показаниям были трудности с прикладыванием ребенка к груди, большая потеря массы тела – 12/16 (75%) и желание женщины – 4/16 (25%). II стадия лактогенеза наступила у матерей 1-й подгруппы через 3,25 (0,45) дня после родов.

Большинство женщин – 17/18 (94%) – из тех, кто использовали докорм из шприца с насадкой доктора Шнейдермана М.Г., высоко оценили удобство использования насадки на шприц и постоянно применяли ее (рис. 1, 2). Одна женщина применяла только изредка, мотивируя, что удобнее собирать молозиво через носик, не снимая поршень, и докармливать по пальцу непосредственно из шприца. Вероятно, это было обусловлено небольшими объемами сцеженного молозива. Кроме того, насадка применялась непосредственно у груди матери, через шприц с насадкой подавался докорм сцеженным молозивом (молоком) или смесью при выраженном беспокойстве у груди и отказном поведении (рис. 3).

Гестационный возраст при рождении во 2-й подгруппе составил 37–41 неделю (M (SD) = 39,3 (1,17)). У 9/15 (60%) женщин было оперативное родоразрешение, у 6/15 (40%) – естественные роды. Масса тела детей при рождении составляла 2750–4120 г (M (SD)=3367 (388,4) г). Все дети были приложены к груди в родильном зале или операционной в течение первых 30 минут жизни. Средняя продолжительность пребывания в роддоме во 2-й подгруппе составила 4,05 (1,08) дня. Все дети, рожденные путем операции кесарева сечения, в первые сутки получали докорм из бутылки. Некоторых новорожденных докармливали смесью более суток в связи с состоянием матерей. 3/15 (20%) матерей находились в палатах раздельного пребывания, в дневные часы у них была возможность совместного пребывания. Детей им приносили на кормление не менее 6 раз в сутки. II стадия лактогенеза наступила у матерей этой подгруппы на 3,5 (0,65) день после родов. Со сложностями с прикладыванием к груди столкнулись 3/15 (20%) матерей, 9/15 (60%) испытывали боль при кормлении грудью, у 7/15 (47%) были трещины или ссадины сосков, 2/15 (13%) ребенка сосали грудь редко и непродолжительно. 8/15 (54%) женщин нерегулярно сцеживали грудь. 100% детей получали докорм смесью, из них 6/15 (40%) получали докорм смесью 6 раз в сутки, 9/15 (60%) – 4 и менее раз в сутки. Причиной докорма смесью 6/15 (40%) матерей назвали голод ребенка и недостаточное количество молозива и докармливали смесью без медицинских показаний по собственному желанию. Болезненность при кормлении грудью усилилась у 3 женщин после введения докорма смесью из бутылки. Все матери нуждались в помощи специалиста по ГВ, все были удовлетворены оказанной помощью.

Продолжительность ГВ, исключительно ГВ и распространенность смешанного вскармливания в 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев в обеих подгруппах и контрольной группе представлены в таблице. Распространенность ГВ во всех временных промежутках была больше в подгруппе с докормом из шприца, но статистически значимых различий между подгруппами не получено. Вероятно, это связано с неоднородностью группы с докормом из шприца – докорм смесью (также из шприца) присутствовал у половины детей из этой группы, преимущественно по медицинским показаниям. Кроме того, в этой группе чаще – у 11/16 (69%) детей – встречались особенности сосания при проведении пальцевого теста (поршневидные движения языка, кусающие движения нижней челюсти без выкладывания языка и другие), требующие проведения логопедического массажа.

Все дети из основной группы – 3/16 (19%) из 1-й подгруппы и 4/15 (27%) из 2-й, получавшие докорм смесью в возрасте 1 и 3 месяцев, к 6 месяцам полностью перешли на искусственное вскармливание. Вероятно, это связано с тем, что докорм смесью часто с течением времени подавляет по принципу обратной связи ГВ.

Гестационный возраст при рождении в контрольной группе составил 37–41 недель (M (SD)=39,1 (2,59) недель), масса тела детей при рождении составляла 2750–4120 г (M (SD)=3421,5 (318,6) г), средняя длительность нахождения в роддоме составила 3,4 (0,58) дня. Все дети родились естественным путем и были приложены к груди в родильном зале, все матери находились совместно со своими детьми, которые вскармливались исключительно грудью. 17/24 (70,8%) матерей нуждались в помощи специалиста по ГВ. Сложности с прикладыванием к груди испытывали 11/24 (45,8%) матерей, 14/24 (58,3%) испытывали боль при кормлении грудью, у 9/24 (37,5%) были трещины или ссадины сосков, 6/24 (25%) женщин временно сцеживались из-за сложностей с прикладыванием к груди и болезненности кормления. II стадия лактогенеза наступила у матерей этой группы раньше – на 2,9 (0,36) сутки после родов, что, вероятно, связано с частым прикладыванием к груди и отсутствием оперативного родоразрешения у матерей этой группы, отодвигающего наступление второй стадии лактогенеза, однако различия не были статистически значимыми.

Количество диад мать-ребенок на ГВ во всех возрастных периодах предсказуемо превалировало в контрольной группе по сравнению с подгруппами, которые получали докорм (таблица). Однако статистически значимыми различия были только по сравнению со 2-й подгруппой (с предлактационным докормом смесью из бутылки) – в 3 и 6 месяцев соответственно (таблица). Причем риск полного перехода на искусственное вскармливание в возрасте 6 месяцев в 5,6 раза выше во 2-й подгруппе по сравнению с контрольной группой (ОР 5,6; 95% ДИ 1,34–22,5; $p<0,05$).

Обсуждение

Исключительно ГВ в роддоме является важным правильным стартом ГВ и связано с более длительным кормлением грудью в дальнейшем, что подтверждается многочисленными данными литературы [1–3, 14, 15]. Также крайне важна профессиональная поддержка в первые дни после родов, когда женщины сталкиваются с такими проблемами, как боль в сосках при кормлении и невозможность приложить к груди ребенка. Чаще всего оптимальное позиционирование ребенка у груди и правильное прикладывание помогают устранить

данные проблемы. Однако в ряде случаев этого бывает недостаточно, и тогда женщины нуждаются в более длительной поддержке ГВ. Грамотно организованный докорм сцеженным молоком или молозивом помогает сформировать лактацию и сохранить исключительно ГВ даже при отсутствии эффективного сосания ребенком груди [15].

При появлении трудностей с ГВ, особенно сопровождающихся беспокойством ребенка, часто используется докорм смесью по желанию женщины без медицинских показаний. Профессиональная поддержка ГВ помогает избежать или хотя бы значительно уменьшить количество применяемой смеси, так как основным видом докорма при этом становится сцеженное молоко или молозиво через шприц, что способствует формированию лактации по принципу обратной связи [9, 15, 16]. В нашем исследовании 6/15 (40%) матерей во 2-й подгруппе предлагали смесь из бутылки своему ребенку из-за беспокойного поведения ребенка у груди, несмотря на оказанную поддержку специалистов по ГВ. Пациентки 2-й подгруппы проигнорировали рекомендацию сцеживания и докорма сцеженным молоком или молозивом, причем у 6/15 (40%) это привело к прекращению лактации в первые 3 месяца, а риск полного перехода на искусственное вскармливание в 6 месяцев жизни в 5 раз выше в этой подгруппе по сравнению с детьми, находящимися исключительно на ГВ (ОР 5,6; 95% ДИ 1,34–22,5; $p<0,05$).

В 1-й подгруппе матерей, которые сцеживались и кормили сцеженным молоком, распространенность ГВ была выше во все временные периоды, по сравнению с женщинами, которые не сцеживались, однако эти различия статистически не значимы. Причем именно в 1-й подгруппе докорма через шприц докорм смесью в основном был по медицинским показаниям и только у четверти (4/16 (25%)) – по желанию женщины, что, вероятно, связано с более серьезными нарушениями лактации в этой подгруппе.

Полностью перешли на искусственное вскармливание в первые 3 месяца дети из 2-й подгруппы, получавшие в роддоме большие суточные объемы смеси – от 120 до 300 мл. Это согласуется с данными литературы – только строго дозированное (малыми объемами) краткосрочное вскармливание новорожденных из шприца на фоне поддержки ГВ не повлияло на ГВ в течение 6 месяцев, а сохранение докорма смесью в возрасте 1 недели связано с прекращением ГВ до 6 месяцев [16].

Во 2-й подгруппе женщин, которые не стали регулярно сцеживаться и докармливать детей своим молоком, несмотря на соответствующие рекомендации, распространенность ГВ статистически значимо меньше по сравнению с группой, чьи дети были исключительно на ГВ в 3 и 6 месяцев, и риск потери ГВ в 6 месяцев в 5 раз выше, что согласуется с данными литературы. В исследовании с участием 1500 женщин только раннее исключительное ГВ оказалось статистически значимым для достижения предполагаемой продолжительности ГВ (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,8–3,1) [17]. Данные, собранные Центром по контролю и профилактике заболеваний, включающие данные о вскармливании младенцев и практике родовспоможения в более чем 1300 больницах США, показали, что более высокие баллы по внедрению поддерживающей ГВ практики ухода за беременными и кормящими (аналог инициативы ВОЗ «Больница, доброжелательная к ребенку») были связаны с более высокими показателями исключительно ГВ во время выписки из стационара и при любом и исключительно ГВ в 8 недель после родов [18].

Болезненное прикладывание к груди, наблюдавшееся у половины всех женщин (27/55 (49%)), участвовавших в нашем исследовании, заслуживает особого внимания. По данным литературы, это приводит к снижению количества молока, нарушению оттока молока и раннему прекращению ГВ [19]. Исследование, проведенное в США, показало, что боль и травма сосков были одними из наиболее часто упоминаемых причин раннего отлучения от груди. В исследовании с участием более 1600 женщин с одноплодными родами примерно у 10% боль в сосках сохранялась на 7-й день после родов; 72% из них были связаны с неправильным позиционированием и захватом груди, 23% – с короткой уздечкой языка и 4% – с очень частым кормлением. Женщины, получавшие помощь, выздоравливали в течение 1–2 недель, а показатели исключительно ГВ в течение 6 недель не отличались от таковых у матерей без болей в сосках [20]. Следовательно, женщинам с болью в сосках при кормлении грудью особенно важна профессиональная помощь для сохранения лактации в дальнейшем [21].

В настоящее время отмечается некоторая отрицательная динамика по продолжительности ГВ в Российской Федерации по данным Росстата (2021 г.) – в 2020 г. уменьшилось количество детей на ГВ в 6 и более месяцев (39,2%) по сравнению с 2010 г. (40,4%); женщины чаще стали прекращать кормить грудью в возрасте от 3 до 6 месяцев [22]. В нашем исследовании видно, что в подгруппе с докормом из шприца, в которой были наиболее распространены трудности с прикладыванием к груди и были медицинские показания к докорму смесью, распространенность ГВ на первом году выше, чем в целом по России. Ключевым моментом в этом, вероятнее всего, является личная мотивация женщин на сохранение ГВ, несмотря на трудности, а также профессиональная поддержка специалистами из отделения поддержки ГВ и строго дозируемое количество смеси, подаваемое несосательным методом – из шприца, что согласуется с данными литературы [17, 18, 21].

Современные исследования свидетельствуют о влиянии даже небольшого количества смеси в первые дни жизни на состав микробиома на первом году жизни. Среди младенцев, находящихся на исключительно ГВ в возрасте 3 месяцев (n=579), выявлены изменения микробиома у тех младенцев, которые получали смесь в период новорожденности (n=179) [23]. Следовательно, применение докорма смесью требует строгого дозирования смеси, применяемой по медицинским показаниям для сохранения продолжительного ГВ в дальнейшем [24]. В недавнем исследовании, где было проанализировано 3 230

500 рождений в США в 2017 г., выявлено, что ГВ в значительной степени связано со снижением вероятности постперинатальной младенческой смертности (на 26%) в различных расовых и этнических группах населения США [25]. Поэтому центр контроля заболеваемости ставит национальной задачей в программе «Здоровые люди-2030» повышение распространенности исключительно ГВ, начиная с родильного дома, и снижение распространенности предлактационного кормления смесью.

В Указе Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» особое внимание уделено профилактике заболеваний и снижению младенческой смертности на период до 2025 г. [26]. Все вышесказанное позволяет рассматривать повышение распространенности ГВ как национальную здоровьесберегающую стратегию [27].

Заключение

Предлактационное (до наступления II стадии лактогенеза) применение смеси из бутылки без регулярного опорожнения молочных желез приводит к статистически значимому снижению распространенности ГВ в 3 и 6 месяцев по сравнению с группой на исключительно ГВ. Причем риск прекращения ГВ в возрасте 6 месяцев в 5 раз выше, если в роддоме применялся предлактационный докорм смесью из бутылки, по сравнению с группой на исключительно ГВ в роддоме.

Для сохранения исключительно ГВ в роддоме, когда есть сложности с прикладыванием к груди, необходимо обучение регулярному сцеживанию груди и докорму сцеженным молозивом или молоком несосательным способом – пальцевым методом через шприц. Таким образом, исключительно ГВ в родильном доме способствует увеличению продолжительности ГВ в дальнейшем. Исключительно ГВ в роддоме зависит от мотивации женщин на ГВ (сформированной до родов лактационной доминанты) и профессиональной поддержки ГВ, позволяющей преодолеть возникающие трудности в начале ГВ, избегая применения предлактационного докорма смесью без медицинских показаний.

По нашему мнению, для увеличения распространенности ГВ в России считаем целесообразным формирование службы профессиональной поддержки ГВ как на этапе стационара, так и на амбулаторном этапе. Также назрела необходимость повышения социальной значимости ГВ для формирования мотивации женщины на кормление грудью в дородовом периоде.

Литература/References

1. *Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J.* et al.; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016; 387(10017): 475-90. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
2. World Health Organization. Global strategy on infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003. [ВОЗ ЮНИСЕФ. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста. Женева: ВОЗ; 2003]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85457/9241562218_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y Accessed 30.04.2021.
3. *Meek J.Y., Noble L.* Technical Report: Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2022; 150(1): e2022057989. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2022-057989.
4. *Nelson J.M., Perrine C.G., Freedman D.S., Williams L., Morrow B., Smith R.A., Dee D.L.* Infant feeding-related maternity care practices and maternal report of breastfeeding outcomes. Birth. 2018; 45(4): 424-31. https://dx.doi.org/10.1111/birt.12337.
5. *Gavine A., Shinwell S.C., Buchanan P., Farre A., Wade A., Lynn F.* et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. Cochrane Database Syst. Rev. 2022; 10(10): CD001141. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001141.pub6.
6. *Patterson J.A., Keuler N.S., Olson B.H.* The effect of maternity practices on exclusive breastfeeding rates in U.S. hospitals. Matern. Child Nutr. 2019; 15(1): e12670. https://dx.doi.org/10.1111/mcn.12670.
7. *Walsh A., Pieterse P., Mishra N., Chirwa E., Chikalipo M., Msowoya C.* et al. Improving breastfeeding support through the implementation of the Baby-Friendly Hospital and Community Initiatives: a scoping review. Int Breastfeed J. 2023; 18(1): 22. https://dx.doi.org/10.1186/s13006-023-00556-2.
8. *Kellams A., Harrel C., Omage S., Gregory C., Rosen-Carole C.* ABM Clinical Protocol №3: supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate, revised 2017. Breastfeed. Med. 2017; 12: 188-98. https://dx.doi.org/10.1089/bfm.2017.29038.ajk.
9. *Chantry C.J., Dewey K.G., Peerson J.M., Wagner E.A., Nommsen-Rivers L.A.* In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. J. Pediatr. 2014; 164(6): 1339-45.e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.035.
10. *Жданова С.И., Костычева А.А., Левадная А.В., Гуторова Т.В., Алексеенко Г.А., Сивохина А.А.* Сложности грудного вскармливания при затрудненном носовом дыхании у ребенка: альтернативные методы докорма. Медицинский совет. 2022; 1: 18-26. [Zhdanova S.I., Kostycheva A.A., Levadnaya A.V., Gutorova T.V., Alekseenko G.A., Sivokhina A.A. Difficulties of breastfeeding with difficulty in nasal breathing in a child: alternative methods of supplementary feeding. Medical Council. 2022; (1): 18-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-18-26.
11. *Левадная А.В., Шнейдерман М.Г., Костычева А.А., Пикалова А.А.* Российское устройство для докорма детей сцеженным грудным молоком или адаптированной молочной смесью. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(1): 23-8. [Levadnaya A.V., Shneiderman M.G., Kostycheva A.A., Pikalova A.A. Russian device for supplementary feeding of children with expressed breast milk or adapted milk formula. Neonatology: News, Opinions, Training. 2022; 10(1): 23-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-23-28.
12. *Шнейдерман М.Г., Левадная А.В.* Патент России №200663. Приспособление для докорма через шприц новорожденных детей сцеженным грудным молоком. Заявка: 2020.02.22. Опубликовано: 2020.11.05. [Shneiderman M.G., Levadnaya A.V. Patent of the Russian Federation No. 200663U1. Device for feeding newborns with expressed breast milk through a syringe. Application: 2020.02.22. Publication: 2020-11-05. (in Russian)].
13. https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html
14. *Жданова С.И., Малиновская Ю.В., Юнусова Э.Ф.* Формирование лактации на ранних этапах. Факторы риска и профилактика гипогалактии. Медицинский совет. 2018; 11: 39-44. [Zhdanova S.I., Malinovskaya Yu.V., Yunusova E.F. Formation of lactation in the early stages. Risk factors and prevention of hypogalactia. Medical Council. 2018; (11): 39-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-39-44. D
15. «Инициатива по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания»: учебный курс для персонала родильных домов. Справочник участника ISBN (ВОЗ) 978-92-4-000895-3 (электронная версия). Всемирная организация здравоохранения и Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ); 2020. [Breastfeeding

Friendly Hospital Initiative: A training course for staff at maternity hospitals. Member Handbook ISBN (WHO) 978-92-4-000895-3 (electronic version). World Health Organization and United Nations Children's Fund (UNICEF); 2020. (in Russian)].

16. *Flaherman V.J., Cabana M.D., McCulloch C.E., Paul I.M.* Effect of early limited formula on breastfeeding duration in the first year of life: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2019; 173(8): 729-35. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1424. Erratum in: JAMA Pediatr. 2019; 173(8): 801.
17. *Perrine C.G., Scanlon K.S., Li R., Odom E., Grummer-Strawn L.M.* Baby-Friendly hospital practices and meeting exclusive breastfeeding intention. Pediatrics. 2012; 130(1): 54-60. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-3633.
18. *Barrera C.M., Beauregard J.L., Nelson J.M., Perrine C.G.* Association of maternity care practices and policies with in-hospital exclusive breastfeeding in the United States. Breastfeed. Med. 2019; 14(4): 243-8. https://dx.doi.org/10.1089/bfm.2018.0196.
19. *Feldman-Winter L., Kellams A., Peter-Wohl S., Taylor J.S., Lee K.G., Terrell M.J.* et al. Evidence-based updates on the first week of exclusive breastfeeding among infants ⩾35 weeks. Pediatrics. 2020; 145(4): e20183696. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-3696.
20. *Puapornpong P., Paritakul P., Suksamarnwong M., Srisuwan S., Ketsuwan S.* Nipple pain incidence, the predisposing factors, the recovery period after care management, and the exclusive breastfeeding outcome. Breastfeed. Med. 2017; 12: 169-73. https://dx.doi.org/10.1089/bfm.2016.0194.
21. *Hoyt-Austin A.E., Kair L.R., Larson I.A., Stehel E.K.*; Academy of Breastfeeding Medicine. Academy of breastfeeding medicine clinical protocol №2: guidelines for birth hospitalization discharge of breastfeeding dyads, revised 2022. Breastfeed. Med. 2022; 17(3): 197-206. https://dx.doi.org/10.1089bfm.2022.29203.aeh.
22. https://rosstat.gov.ru/folder/1372d Accessed 01.03.2023.
23. *Forbes J.D., Azad M.B., Vehling L., Tun H.M., Konya T.B., Guttman D.S.* et al; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life. JAMA Pediatr. 2018; 172(7): e181161. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1161.
24. *MacDougall C., Schwartz B.S., Kim L., Nanamori M., Shekarchian S., Chin-Hong P.V.* An interprofessional curriculum on antimicrobial stewardship improves knowledge and attitudes toward appropriate antimicrobial use and collaboration. Open Forum Infect. Dis. 2017; 4(1): ofw225. https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofw225.
25. *Li R., Ware J., Chen A., Nelson J.M., Kmet J.M., Parks S.E.* et al. Breastfeeding and post-perinatal infant deaths in the United States, a national prospective cohort analysis. Lancet Reg. Health Am. 2022; 5: 100094. https://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2021.
26. http://www.kremlin.ru/acts/bank/44326 Accessed 01.03.2023.
27. Методические рекомендации. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2019. 112с. [Methodological guidelines. The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation. Moscow; 2019. 112 p. (in Russian)].

Поступила 30.03.2023
Принята в печать 01.06.2023
Received 30.03.2023
Accepted 01.06.2023

Сведения об авторах:
Жданова Светлана Игоревна, к.м.н., руководитель отдела нутритивных технологий в неонатологии и педиатрии института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, s_zhdanova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0353-6372, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шнейдерман Михаил Григорьевич, к.м.н., акушер-гинеколог, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, innamike@lmi.net, https://orcid.org/0000-0002-8018-8239, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Костычева Анна Алексеевна, специалист по грудному вскармливанию отдела поддержки грудного вскармливания Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, anna-ak@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-3749-9664, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пикалова Анастасия Александровна, акушерка отделения поддержки грудного вскармливания Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, anastaziya@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-5022-7199, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Гуторова Татьяна Владимировна, заведующая отделением поддержки грудного вскармливания Института неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, t_gutorova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0494-6402, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., Ученый секретарь, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-52-23, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), v_zubkov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8366-5208, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Дегтярев Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора центра по научной работе, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; заведующий кафедрой неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Svetlana I. Zhdanova, PhD, Head of the Department of Nutritional Technologies in Neonatology and Pediatrics, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, s_zhdanova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0353-6372, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Mikhail G. Shneiderman, PhD, obstetrician-gynecologist, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, innamike@lmi.net, https://orcid.org/0000-0002-8018-8239, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Anna A. Kostycheva, Breastfeeding Specialist, Department of Breastfeeding Support, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, anna-ak@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-3749-9664, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Anastasia A. Pikalova, Midwife at the Department of Breastfeeding Support, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, anastaziya@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-5022-7199, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Tatyana V. Gutorova, Head of the Department of Breastfeeding Support, Institute of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, t_gutorova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0494-6402, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Stanislav V. Pavlovich, PhD, Scientific Secretary, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Viktor V. Zubkov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology, Department of Vocational Education, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Neonatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), v_zubkov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8366-5208, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Dmitry N. Degtyarev, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Neonatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), d_degtiarev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8975-2425, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

ПОДПИСКА

МАТЬ и ДИТЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам оформить подписку на газету «Мать и дитя» непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.


4 (32) 2022
МАТЬ и ДИТЯ
МЕРОПРИЯТИЕ
МНЕНИЕ
ПРАКТИКА
В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ
СУПЕРЛИМФ®
20 ЛЕТ
БОЛЕЕ 150
БОЛЕЕ 10 ЛЕТ
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА
ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

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.

16+ Реклама

bionika media — МАТЬ И ДИТЯ

МАТЬ И ДИТЯ

Н.А. ЩУКИНА, М.Г. ЩЕРБАТЫХ, Е.Л. БАБУНАШВИЛИ, А.Г. БЕСПАЛОВА,
О.Ю. ДРОБИН, Н.Ю. ЗЕМСКОВА, Т.А. ГЛЕБОВ, А.А. КОЧЕТКОВА

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

Цель: *Изучить частоту внутриматочных синехий у пациенток после миомэктомии, оценить влияние противоспаечного фермента бовгиалуронидаза азоксимер на их формирование.*

Материалы и методы: *160 пациенток с миомой матки, оперированных в отделении оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ. Двухэтапное исследование (1-й этап – ретроспективное исследование – 80 пациенток после миомэктомии, 2-й этап – открытое проспективное контролируемое исследование – 80 пациенток).*

Результаты: *Субмукозная локализация узлов миомы матки (0–2 типы) является клинически неблагоприятной; ее основные проявления – аномальные маточные кровотечения (95%), боли (27,5%), бесплодие (45%), анемия (60%). Одной из причин сохраняющегося бесплодия после миомэктомии являются внутриматочные синехии (46,1%), которые в 2 раза чаще выявляются у пациенток после миомэктомии узлов 0–2 типов (56,3%), чем 3–7 типов (30%). Внутриматочные синехии (проспективное исследование, данные офисной гистероскопии в течение первых двух месяцев после миомэктомии) выявляются у 18,5% пациенток. Основными причинами их формирования являются вскрытие полости матки и повреждение эндометрия при удалении узлов 0–2 типов. В данный промежуток времени все синехии имеют рыхлую, нежную структуру (I тип организации) и легко разрушаются с помощью гидродиссекции. Применение фермента бовгиалуронидаза азоксимер в программе послеоперационной реабилитации после миомэктомии позволяет снизить частоту формирования внутриматочных синехий с 23,1 до 3,8% (p=0,03771).*

Заключение: *У каждой пятой пациентки после миомэктомии узлов 0–2 типов со вскрытием полости матки формируются внутриматочные синехии, поэтому в программу их послеоперационной реабилитации целесообразно включить офисную гистероскопию (через 2 месяца). Пациенткам репродуктивного возраста, планирующим беременность, после миомэктомии узлов 0–2 типов в программу послеоперационной реабилитации целесообразно также включать препарат бовгиалуронидаза азоксимер (гиалуронидаза пролонгированного действия), который снижает частоту формирования внутриматочных синехий.*

Ключевые слова: *внутриматочные синехии, миомэктомия, бесплодие, офисная гистероскопия, противоспаечные ферменты, бовгиалуронидаза азоксимер.*

Вклад авторов: Щукина Н.А. – научный руководитель, написание статьи; Щербатых М.Г. – сбор и обработка материала; Бабунашвили Е.Л. – анализ и обработка материала; Беспалова А.Г. – оперативное лечение; Дробин О.Ю. – написание статьи; Земскова Н.Ю. – ультразвуковое исследование; Глебов Т.А. – редактирование статьи; Кочеткова А.А. – анализ материала.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ.
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: Щукина Н.А., Щербатых М.Г., Бабунашвили Е.Л., Беспалова А.Г., Дробин О.Ю., Земскова Н.Ю., Глебов Т.А., Кочеткова А.А. Внутриматочные синехии после миомэктомии. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 134-140
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.124

N.A. SHCHUKINA, M.G. SHCHERBATYKH, E.L. BABUNASHVILI, A.G. BESPALOVA,
O.YU. DROBIN, N.YU. ZEMSKOVA, T.A. GLEBOV, A.A. KOCHETKOVA

INTRAUTERINE SYNECHIAE AFTER MYOMECTOMY

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Objective: *To study the incidence of intrauterine synechiae in patients after myomectomy, to evaluate the effect of the antiadhesive enzyme bovhyaluronidase azoximer on their formation.*

Materials and methods: *A total of 160 patients with uterine fibroids who had been operated on in the Department of Operative Gynecology and Gynecological Oncology, and in the day hospital, Moscow Regional Research*

Institute of Obstetrics and Gynecology, were studied. This was a two-stage study (Stage 1 was a retrospective study of 80 patients after myomectomy; Stage 2 was an open-label prospective controlled study of 80 patients).
Results: *The submucous localization of the nodes of uterine fibroids (0–2 types) is clinically unfavorable; its main manifestations are abnormal uterine bleeding (95%), pains (27.5%), infertility (45%), and anemia (60%). One of the causes of continuing infertility after myomectomy are intrauterine synechiae (46.1%) that are twice more often observed in patients after myomectomy of the nodes of 0–2 types (56.3%) than those of 3–7 types (30%). A prospective study, office hysteroscopy during the first two months after myomectomy) reveal that 18.5% the patients were found to have intrauterine synechiae. The main cause of their formation is dissection of the uterine cavity and damage to the endometrium when removing nodes of 0–2 types. In this period of time, all synechiae have a loose, delicate structure (organization type 1) and are easily destroyed by hydrodissection. The use of the enzyme bovhyaluronidase azoximer in the postoperative rehabilitation program after myomectomy can reduce the frequency of formation of intrauterine synechiae from 23.1 to 3.8% (p=0.03771).*
Conclusion: *Intrauterine synechiae form in every 5 patients after myomectomy of nodes of 0–2 types via through uterine cavity dissection of the uterine cavity after myomectomy of nodes of 0–2 types, by dissecting the uterine cavity, therefore it is expedient to include office hysteroscopy into the postoperative rehabilitation program for the patients (after 2 months). It is also advisable to incorporate long-acting hyaluronidase that reduces the frequency of formation of intrauterine synechiae into the postoperative rehabilitation program for reproductive-aged patients planning pregnancy after myomectomy of nodes of 0–2 types.*

Keywords: *intrauterine synechiae, myomectomy, infertility, office hysteroscopy, antiadhesive enzymes, bovhyaluronidase azoximer.*

Authors' contributions: Shchukina N.A. – scientific supervisor, writing the article; Shcherbatykh M.G. – material collection and processing; Babunashvili E.L. – material analysis and processing; Bespalova A.G. – surgical treatment; Drobin O.Yu. – writing the article; Zemskova N.Yu. – ultrasound study; Glebov T.A. – editing the article; Kochetkova A.A. – material analysis.
Conflicts of interest: The authors report that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the local Ethics Committee, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to 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: Shchukina N.A., Shcherbatykh M.G., Babunashvili E.L., Bespalova A.G., Drobin O.Yu., Zemskova N.Yu., Glebov T.A., Kochetkova A.A. Intrauterine synechiae after myomectomy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 134-140 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.124

В настоящее время отмечен рост научного интереса к проблеме внутриматочных синехий, и связано это с увеличением количества пациенток, перенесших миомэктомию лапаротомным, лапароскопическим или вагинальным доступами, особенно числа операций, производимых со вскрытием полости матки [1–3]. Миома матки признана одной из самых распространенных доброкачественных опухолей женской половой системы и встречается с частотой до 75% [4, 5], при этом около 10% женщин, планирующих беременность, имеют диагностированную миому матки. Основные симптомы наличия миомы матки – кровотечение, невынашивание беременности, болевой синдром; при этом у пациенток с субмукозной локализацией узла (узлы 0–2 типов по классификации FIGO) эти симптомы встречаются в 2 раза чаще. Миомэктомия относится к самым популярным операциям, применяемым в гинекологии, ее частота достигает 50–70% [6]. По данным Donnez J. et al. [7], беременность наступает у 45% пациенток, перенесших миомэктомию.

Частота выявления внутриматочных синехий после операции миомэктомии широко варьирует в пределах от 5,8 до 50% [8]. После миомэктомий, выполненных лапаротомным доступом, внутриматочные синехии выявляются с частотой до 25,5%, после операций со вскрытием полости матки – в 2,5 раза чаще, чем без вскрытия [9–11]. Офисная гистероскопия является оптимальным методом диагностики и лечения внутриматочных синехий [12]. При этом, несмотря на тщательное разрушение внутриматочных синехий, высокой остается частота рецидивов – до 62,5% [13]. Способы профилактики возникновения внутриматочных синехий включают гормональную терапию, применение катетера Фоли, использование стволовых клеток и противоспаечных барьеров. Актуальным также является поиск новых стратегий, включающих применение ферментных препаратов, которые активно препятствуют разрастанию патологической соединительной ткани.

Бовгиалуронидаза азоксимер – это конъюгат фермента гиалуронидазы и высокомолекулярного носителя с иммуномодулирующими свойствами азоксимера бромида, который пролонгирует ферментативные свойства гиалуронидазы. Препарат регулирует синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α), улучшает микроциркуляцию, уменьшает разрастание соединительной ткани [14], оказывает положительное влияние на результаты терапии воспалительных заболеваний органов малого таза [15]. Таким образом, внутри-

маточные синехии можно рассматривать как одну из причин репродуктивных неудач после миомэктомии; поэтому лечение и профилактика внутриматочных синехий являются актуальной задачей.

Учитывая актуальность репродуктивных проблем у пациенток с миомой матки, сотрудники ГБУЗ МО МОНИИАГ, наряду с ведущими специалистами отечественных и зарубежных клиник [1–3, 5, 6], много лет занимаются вопросами выполнения органосберегающих операций (в том числе у беременных с миомой матки), а также проблемами послеоперационной реабилитации после миомэктомии [16–18].

Цель исследования: изучить частоту внутриматочных синехий у пациенток после миомэктомии, оценить влияние противоспаечного фермента бовгиалуронидаза азоксимер на их формирование.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в исследование включено 160 женщин репродуктивного возраста с диагнозом «миома матки», которым проведено обследование и лечение на базе отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ. Исследование проводилось в 2 этапа: на первом этапе проведено ретроспективное исследование 80 пациенток после миомэктомии (40 пациенток – со вскрытием полости матки, 40 пациенток – без вскрытия полости матки). На втором этапе проведено открытое проспективное контролируемое исследование с участием 80 пациенток: 26 женщин после миомэктомии со вскрытием полости матки, которые получали в послеоперационном периоде бовгиалуронидазу азоксимер; 26 пациенток после операции миомэктомии со вскрытием полости матки, которые получали стандартную схему ведения послеоперационного периода; 28 пациенток после операции миомэктомии, произведенной без вскрытия полости матки (рисунок).

Критерии включения: репродуктивный возраст от 18 до 45 лет, установленный диагноз «миома матки» с показаниями к оперативному лечению, согласие пациентки на операцию и участие в научном исследовании. Критерии исключения: злокачественные новообразования любой этиологии, обострение воспалительных заболеваний любой локализации.

Нами проведена оценка клинико-анамнестических сведений (конституциональных особенностей, данных гинекологического осмотра, менструальной и репродуктивной функции, перенесенных гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств, наличие экстрагенитальной патологии) у всех 160 пациенток с миомой матки. Повышенное внимание уделено репродуктивным исходам после миомэктомии (частота наступления беременности после операции в ретроспективной группе, наличие репродуктивных потерь, способ родоразрешения).

26 пациенткам ретроспективной группы, которые не реализовали репродуктивную функцию после операции, а также всем пациенткам проспективной группы (через 2 месяца после операции) проведена офисная гистероскопия для оценки состояния полости матки, диагностики возможной внутриматочной патологии (включая внутриматочные синехии) и, при необходимости, лечения. Для оценки степени тяжести внутриматочных синехий в баллах нами использована классификация AFS (1988 г.): внутриматочные синехии I стадии (1–4 балла) – наличие единичных, нежных синехий, занимающих менее трети полости матки; внутриматочные синехии II стадии (5–8 баллов) – нежные и плотные синехии, занимающие более трети полости матки; внутриматочные синехии III стадии (9–12 баллов) – плотные синехии, занимающие более половины полости матки. При выявлении единичных, нежных внутриматочных синехий пациенткам проводились адгезиолизис с помощью тубуса гистероскопа и гидродиссекция сращений; при плотных синехиях – с помощью гистероскопических инструментов. Проводилась также биопсия эндометрия с помощью щипцов. Далее нами проведен сравнительный анализ стандартной схемы послеоперационного лечения с дополнительным включением в схему терапии ферментного препарата бовгиалуронидаза азоксимер (для оценки влияния препарата на формирование внутриматочных синехий). Лиофилизат бовгиалуронидаза азоксимер применялся по схеме: 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня – 5 инъекций, начиная со вторых суток послеоперационного периода, затем 3000 МЕ в виде суппозиториев интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (всего 10 суппозиториев на курс).

Статистический анализ

Для математической обработки результатов исследования использовались параметрические методы (t-критерий Стьюдента) для нормального распределения показателей, непараметрические методы

Рисунок. Дизайн исследования

(U-критерий Манна–Уитни, Фишера, хи-квадрат, Уилкинсона) для оценки степени различия, в том числе групп с малой выборкой. Различия были приняты значимыми при $p<0,05$. Вычисления проведены с использованием стандартных статистических программ.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток с диагнозом «миома матки», поступивших на оперативное лечение, составил 35,2 года в группе I и 36,7 года – в группе II. Минимальный возраст составил 20 лет, максимальный – 44 года.

Нормальный индекс массы тела отмечен у 34/80 (42,5%) пациенток из I группы и у 23/80 (28,75%) пациенток из II группы. Избыточную массу тела имели 33/80 (41,25%) пациентки из I группы и 35/80 (43,75%) – из II группы. Нарушение жирового обмена I степени выявлено у 12/80 (15%) пациенток в I группе и 20/80 (25%) – во II группе, нарушение жирового обмена II степени – у 1/80 (1,25%) и у 2/80 (2,5%) пациенток I и II групп соответственно.

При анализе наследственной предрасположенности выявлено наличие миомы матки у 48 (30%) родственниц первой линии (мать, сестра, тетя): в 27/80 (33,75%) наблюдениях у пациенток I группы и в 21/80 (26,25%) у пациенток II группы.

Средний возраст менархе в обследованных группах женщин составил 12 лет (минимальный – 10, максимальный – 16 лет).

При анализе сопутствующей гинекологической патологии выявлено сочетание миомы матки с эндометриозом матки у 30/80 (37,5%) пациенток I группы и у 21/80 (26,2%) – II группы.

В 16 (10%) случаях у женщин обеих групп в анамнезе имелись оперативные вмешательства на яичниках по поводу доброкачественных образований, 7 (4,4%) – по поводу миомы матки (выполнялась миомэктомия).

Анализ репродуктивных проблем до проведения операции миомэктомии у пациенток в обеих группах показал, что только 30/80 (37,5%) пациенток ретроспективной группы и 47/80 (58,7%) пациенток проспективной группы реализовали репродуктивную функцию. Самопроизвольные роды в анамнезе имели 57 (35,6%), кесарево сечение было у 20 (12,5%) женщин. Общее число репродуктивных потерь составило 40 (25%), при этом обнаружено, что в структуре репродуктивных потерь неразвивающаяся беременность в 2,75 раза чаще отмечалась у пациенток с субмукозной локализацией миомы матки – 11 (27,5%), чем с миомой иной локализации – 4 (10%). В обеих группах пациенток отмечена высокая частота встречаемости бесплодия – 60 (37,5%); при этом статистически значимо ($p<0,05$) установлена более высокая частота вторичного бесплодия у пациенток с субмукозной локализацией миомы – 18 (30%), чем при иной локализации узлов – 6 (10%).

Основные жалобы, предъявляемые пациентками с миомой матки: обильные длительные менструации – 94 (58,7%), при этом в 2 раза чаще ($p<0,05$) они отмечены у пациенток с 0–2 типом узлов: в IA подгруппе – 95%, во IIB – 53,8%. Межменструальные кровянистые выделения также в 3 раза чаще наблюдались у пациенток с субмукозной миомой матки. Несмотря на проводимую коррекцию препаратами железа, у 68 (42,5%) пациенток с миомой матки выявлена анемия различной степени тяжести; отмечено при этом, что значимо чаще анемия возникала при наличии узлов 0–2 типов (60%), чем узлов 3–7 типов (30%).

Болевой синдром отмечен у 71 (44,4%) пациентки, быстрый рост миоматозных узлов – у 59 (36,9%) пациенток, наличие нарушений функций смежных органов – у 18 (11,3%).

У 61 (38,1%) пациентки был диагностирован один миоматозный узел, у 99 (61,9%) пациенток выявлена множественная миома матки. При выполнении миомэктомии со вскрытием полости матки значимо чаще ($p<0,05$) миоматозные узлы имели тип 1–2 и гибридный тип расположения в 99 (61,9%) случаев. Так, энуклеация узлов 0–1 типов в 100% наблюдений приводила к вскрытию полости матки, узлов 2 типа – в 94,7%.

Анализ данных гистологического исследования: в 95 (59,4%) наблюдениях миома матки была представлена лейомиомой, в 49 наблюдениях (30,6%) – лейомиомой с отеком, в 16 (10%) наблюдениях – лейомиомой с некрозом.

Во время опроса женщин ретроспективной группы в отсроченном периоде (2–5 лет) после миомэктомии 72 (90%) отмечали положительную динамику, отсутствие жалоб, беспокоивших до проведения операции, нормализацию уровня гемоглобина. При этом в 8 (10%) случаях женщины этой группы сохраняли жалобы на болезненные менструации, что было связано с наличием сопутствующего эндометриоза матки.

При анализе репродуктивных исходов у женщин ретроспективной группы установлено: в 47 (58,7%) случаях беременность наступила самопроизвольно, в 7 (8,7%) случаях – с применением вспомогательных репродуктивных технологий. У 1 пациентки произошел самопроизвольный выкидыш. В дальнейшем 32 (59,3%) беременные родоразрешены с помощью кесарева сечения, 21 (38,9%) – через естественные родовые пути. Самопроизвольные роды произошли значимо чаще ($p<0,05$) у пациенток, которым была выполнена миомэктомия без вскрытия полости матки.

26 (32,5%) пациенткам ретроспективной группы, которые не реализовали репродуктивную функцию после миомэктомии, была выполнена офисная гистероскопия в отсроченном периоде. У 9/16 (56,3%) женщин IA подгруппы (при удалении узлов 0–2 типов) были выявлены внутриматочные синехии, из них у 2 (22,2%) пациенток синехии были представлены очень плотными фиброзными сращениями, которые занимали более 1/3 полости матки, что потребовало перехода на оперативную гистероскопию. У оставшихся 7 пациенток выявлены единичные сращения с поражением менее 1/3 полости матки. У 3 пациенток синехии были раз-

рушены тубусом гистероскопа при осмотре и/или с помощью гидродиссекции, у 4 во время проведения офисной гистероскопии возникла необходимость в дополнительном использовании гистероскопических инструментов (ножниц, конхотома). В подгруппе IB (удаление узлов 3–7 типов без вскрытия полости матки) внутриматочные синехии обнаружены в 3/10 (30%) случаях; во всех наблюдениях синехии были единичными и разрушались тубусом гистероскопа при осмотре.

26 пациенток проспективной группы (подгруппа IIA) после проведения миомэктомии, выполненной со вскрытием полости матки, в послеоперационном периоде в комплексной терапии дополнительно получали ферментный препарат бовгиалуронидаза азоксимер. Через 2 месяца после миомэктомии при проведении офисной гистероскопии только у 1 (3,8%) больной данной подгруппы обнаружены внутриматочные синехии (этой пациентке ранее дважды выполнялось диагностическое выскабливание полости матки по поводу гиперплазии эндометрия и полипа эндометрия).

В подгруппе IIB (миомэктомия со вскрытием полости матки, стандартная послеоперационная терапия) внутриматочные синехии были выявлены у 6 (23,1%) пациенток. В подгруппе IIC (миомэктомия без вскрытия полости матки) внутриматочные синехии обнаружены у 4 (14,3%) пациенток.

Таким образом, препарат бовгиалуронидаза азоксимер продемонстрировал высокую эффективность в профилактике образования внутриматочных синехий в составе комплексной послеоперационной терапии после миомэктомии и помог достоверно снизить частоту образования синехий с 23,1 до 3,8% (p=0,03771).

У пациенток проспективной группы все синехии имели нежную, рыхлую структуру и были легко разрушены тубусом гистероскопа или с помощью гидродиссекции во время офисной гистероскопии, не потребовалось перехода на стандартную гистероскопию.

Результаты биопсии эндометрия соответствовали пролиферативной фазе менструального цикла. При наличии внутриматочных синехий I степени (нежные единичные сращения) биоптаты синехий были представлены тонкой соединительной тканью с участками эндометрия с кистозными расширениями отдельных желез, а при наличии синехий II степени биоптаты были представлены участками фиброзной ткани.

При анализе данных анамнеза пациенток обеих групп с внутриматочными синехиями выявлено, что, кроме миомэктомии, внутриматочные вмешательства различного характера были у 7/12 (58,3%) пациенток ретроспективной группы и у 8/11 (72,7%) пациенток проспективной группы. Также проведен анализ возможных факторов, повлиявших на образование внутриматочных синехий; вскрытие полости матки во время миомэктомии узлов 0–2 типа явилось достоверно значимым фактором риска образования внутриматочных синехий. Прочими «повреждающими» факторами были внутриматочные манипуляции: выскабливание полости матки по поводу неполного самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, гиперплазии эндометрия, инструментального аборта. Кесарево сечение в меньшей степени явилось травмирующим фактором для эндометрия в данном аспекте.

Заключение

Внутриматочные синехии являются одной из причин бесплодия после миомэктомии, особенно после удаления узлов 0–2 типа. Офисная гистероскопия используется в качестве метода выбора диагностики и лечения внутриматочных синехий и другой внутриматочной патологии. Проведение офисной гистероскопии целесообразно в программе реабилитации пациенток после миомэктомии (в особенности при вскрытии полости матки на большом протяжении, оптимальный срок проведения офисной гистероскопии – через 2 месяца после оперативного лечения). Также офисная гистероскопия показана при сохраняющейся инфертильности в отсроченном периоде. Целесообразно дополнить программу реабилитации пациенток, оперированных по поводу субмукозной миомы матки, применением противоспаечных препаратов. Включение в схему терапии фермента бовгиалуронидаза азоксимер в послеоперационном периоде является эффективным; препарат оказывает выраженный противоспаечный эффект, в том числе применяется для профилактики формирования внутриматочных синехий.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Миома матки». 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Uterine fibroids". 2020. (in Russian)].
2. *Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., Логинова О.Н.* Современные аспекты комплексного лечения миомы матки. Лечащий врач. 2019; 3: 46. [Adamyan L.V., Sonova M.M., Arslanyan K.N., Loginova O.N. Modern aspects of complex treatment of uterine fibromas. Lechaschi Vrach. 2019; (3): 46. (in Russian)].
3. *Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н.* Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6(4): 22-8. [Sidorova I.S., Unanyan A.L., Ageev M.B., Vedernikova N.V., Zholobova M.N. Current status of the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2012; 6(4): 22-8. (in Russian)].
4. *Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Логутова Л.С., Щукина Н.А., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Кащук М.Г., Ермолаева Е.Е., Ахледиани К.Н., Магилевская Е.В., Стоцкая Т.В.* Взгляд на проблему миомэктомии при беременности и во время кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 22-8. [Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Logutova L.S., Schukina N.A., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Kashchuk M.G., Ermolaeva E.E., Akhvlediani K.N., Magilevskaya E.V., Stotskaya T.V. A look at the problem of myomectomy during pregnancy and during caesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2020; (8): 22-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.22-28.
5. *Laganà A.S., Garzon S., Dababou S., Uccella S., Medvediev M., Pokrovenko D.* et al. Prevalence of intrauterine adhesions after myomectomy: a prospective

multicenter observational study. Gynecol. Obstet. Invest. 2022; 87(1): 62-9. https://dx.doi.org/10.1159/000522583.

6. *Беженарь В.Ф., Аракелян Б.Н., Садыкова Э.Э., Резик М.В., Молчанов О.Л.* Возможности хирургического органосохраняющего лечения миомы матки в ургентной гинекологии. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019; 9: 127-33. [Bezhenar V.F., Arakelyan B.N., Sadykhova E.E., Rezik M.V., Molchanov O.L. Possibilities of surgical organ-preserving treatment of uterine fibroids in urgent gynecology. Reproductive Health. Eastern Europe. 2019; (9): 127-33. (in Russian)].
7. *Donnez O., Donnez J., Orellana R., Dolmans M.M.* Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 289-96.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.033.
8. *Conforti A., Krishnamurthy G.B., Dragomestianos C., Kourvelas S., Micallef Fava A., Tsimpanakos I., Magos A.* Intrauterine adhesions after open myomectomy: an audit. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 179: 42-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.034.
9. *Capmas P., Pourcelot A.G., Fernandez H.* Are synechiae a complication of laparotomic myomectomy? Reprod. Biomed. Online. 2018; 36(4): 450-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.010.
10. *Boudova B., Hlinecka K., Lisa Z., Richtarova A., Zizka Z., Mara M.* Hysteroscopic findings after laparoscopic and open myomectomy with or without uterine cavity breach: historical cohort study. Minim. Invasive Ther. Allied Technol. 2022; 31(5): 789-96. https://dx.doi.org/10.1080/13645706.2021.1986542.
11. *Sebbag L., Even M., Fay S., Naoura I., Revaux A., Carbonnel M.* et al. Early second-look hysteroscopy: prevention and treatment of intrauterine post-surgical adhesions. Front. Surg. 2019; 6: 50. https://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2019.00050.
12. *Щукина Н.А., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Кащук М.Г.* Внутриматочные синехии после миомэктомии. Диагностика, лечение, профилактика. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21(2): 26-32. [Schukina N.A., Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Kashchuk M.G. Intrauterine synechia after myomectomy. Diagnosis, treatment, prevention. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2021; 21(2): 26-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20212102126.
13. *Попов А.А., Мачанските О.В., Голвина Е.Н.* Офисная гистероскопия и бесплодие. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 60(4): 87-90. [Popov A.A., Machanskite O.V., Golovina E.N. Office hysteroscopy and infertility. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2011; 60(4): 87-90. (in Russian)].
14. *Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Казенашев В.В.* Современный подход к предотвращению осложнений при лечении воспалительных заболеваний половых органов малого таза женщин. Гинекология. 2016; 18(1): 30-3. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Kazenashev V.V. A modern approach to the prevention of complications in the treatment of inflammatory diseases of the genital organs of the small pelvis in women. Gynecology. 2016; 18(1): 30-3. (in Russian)].
15. *Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И.* Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. 2018; 26(2-1): 19-22. [Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. The results of the use of bovhyaluronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory diseases. RMJ. 2018; 26(2-1):19-22. (in Russian)].
16. *Буянова С.Н., Сон Д.Ю., Бабунашвили Е.Л., Шугинин И.О., Коваленко Т.С., Петракова С.А., Пучкова Н.В.* Миомэктомия во время беременности и кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023; 23(1): 23-9. [Buyanova S.N., Son D.Yu., Babunashvili E.L., Shuginin I.O., Kovalenko T.S., Petrakova S.A., Puchkova N.V. Myomectomy during pregnancy and caesarean section. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2023; 23(1): 23-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20232301123.
17. *Щербатых М.Г., Щукина Н.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Федоров А.А., Бабунашвили Е.Л., Земскова Н.Ю., Беспалова А.Г., Чикишева Е.С.* Внутриматочные синехии после миомэктомии субмукозных узлов: лечение и профилактика. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22(3): 57-61. [Scherbatykh M.G., Schukina N.A., Buyanova S.N., Popov A.A., Fedorov A.A., Babunashvili E.L., Zemskova N.Yu., Bespalova A.G., Chikisheva E.S. Intrauterine synechias after submucosal myomectomy: treatment and prevention. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2022; 22(3): 57-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20222203157.
18. *Бабунашвили Е.Л., Щукина Н.А., Буянова С.Н., Будыкина Т.С., Тихомирова Е.В., Глебов Т.А., Сон Д.Ю., Коцуба Д.Р.* Возможности реабилитации пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22(3): 93-9. [Babunashvili E.L., Schukina N.A., Buyanova S.N., Budykina T.S., Tikhomirova E.V., Glebov T.A., Son D.Yu., Kotsuba D.R. Possibilities of rehabilitation of patients of reproductive age after myomectomy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2022; 22(3): 93-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20222203193.

Поступила 17.05.2023
Принята в печать 07.06.2023
Received 17.05.2023
Accepted 07.06.2023

Сведения об авторах:
Щукина Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, главный н.с. отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(903)594-19-28, fluimucil@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2274-4070, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Щербатых Марина Геннадьевна, аспирант отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(985)205-11-69, marina.kaschchuk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2679-3734, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Бабунашвили Евгения Леонидовна, к.м.н., главный н.с. отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(915)239-46-34, marina.kaschchuk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3580-7221, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Беспалова Анастасия Геннадьевна, врач акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(925)883-13-76, bespalowa.nast@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1940-9001, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Дробин Олег Юрьевич, врач акушер-гинеколог, Клинико-диагностический центр «Здоровье», +7(918)561-19-83, oleg_drobin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8707-3779, 344011, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Долгановский, д. 70/3.
Земскова Надежда Юрьевна, к.м.н., н.с. отделения ультразвуковой диагностики, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(903)776-59-86, pasmurn@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5460-0122, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Глебов Тимур Алексеевич, аспирант отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(916)120-11-45, glebovt@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6816-5360, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Кочеткова Анна Александровна, ординатор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, +7(909)948-87-67, akochetkova1997@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-4403-9350, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Автор, ответственный за переписку: Тимур Алексеевич Глебов, glebovt@mail.ru

Authors' information:
Natalya A. Schukina, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher at the Department of Operative Gynecology with Oncogynecology and Day Hospital, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(903)594-19 -28, fluimucil@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2274-4070, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Marina G. Scherbatykh, postgraduate student of the Department of Operative Gynecology with Oncogynecology and Day Hospital, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(985)205-11-69, marina.kaschchuk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2679-3734, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Evgenia L. Babunashvili, PhD, Chief Researcher at the Department of Operative Gynecology with Oncogynecology and Day Hospital, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(915)239-46-34, marina.kaschchuk@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3580-7221, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Anastasia G. Bespalova, obstetrician-gynecologist at the Department of Operative Gynecology with Oncogynecology and Day Hospital, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(925)883-13-76, bespalowa.nast@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1940-9001, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Oleg Yu. Drobin, obstetrician-gynecologist, Health Clinical and Diagnostic Center, +7(918)561-19-83, oleg_drobin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8707-3779, 344011,Russia, Rostov-on-Don, per. Dolomanovsky, 70/3.
Nadezhda Yu. Zemskova, PhD, Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(903)776-59-86, pasmurn@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5460-0122, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Timur A. Glebov, postgraduate student of the Department of Operative Gynecology with Oncogynecology and Day Hospital, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(916)120-11-45, glebovt@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6816-5360, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Anna A. Kochetkova, Resident, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(909)948-87-67, akochetkova1997@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-4403-9350, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Corresponding author: Timur A. Glebov, glebovt@mail.ru

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.Е. МИЛЮКОВ[1], Е.А. БРИЛЕВА[2], Д.Р. ЗАКИРОВА[2], К.К. НГУЕН[3]

КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНАТОМИЧЕСКОЙ АНОМАЛИИ ДЕВСТВЕННОЙ ПЛЕВЫ

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анатомии человека, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[3]Университет имени Йерсена, Далат, Вьетнам

Атрезия девственной плевы является врожденной аномалией женских половых органов, встречающейся у 1 из 1000–2000 новорожденных девочек.
В статье на основе данных современной медицинской литературы выполнен критический анализ теорий эмбриогенеза влагалища, детализированы ключевые этапы развития женской половой системы в целом и показана взаимосвязь формирования мочевыделительной и половой систем. Также на основе представленных в литературе наблюдений показано, что ввиду неспецифичности симптомов выявление атрезии девственной плевы нередко запаздывает, что приводит к нарушению не только репродуктивной функции женщин, но и к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной, пищеварительной систем, опорно-двигательного аппарата, к неоправданным хирургическим вмешательствам.
Заключение: *В связи с этим авторы полагают, что для своевременной диагностики атрезии девственной плевы, сопутствующих аномалий и осложнений, предотвращения неоправданных хирургических вмешательств важно иметь у врачей практического звена определенную клиническую настороженность и четкое представление о разных вариантах симптоматических проявлений данного врожденного порока.*

Ключевые слова: *врожденные пороки развития половых органов, обструктивные пороки развития женской половой системы, атрезия гимена, гематометра, гематокольпос, спаечный процесс, перитонит.*

Вклад авторов: Милюков В.Е., Брилева Е.А. – концепция работы; Брилева Е.А., Закирова Д.Р. – сбор и обработка материала; Брилева Е.А. – написание текста; Милюков В.Е., Нгуен К.К. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Милюков В.Е., Брилева Е.А., Закирова Д.Р., Нгуен К.К. Клиническая роль анатомической аномалии девственной плевы. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 142-148
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.317

V.YE. MILYUKOV[1], E.A. BRILEVA[2], D.R. ZAKIROVA[2], C.C. NGUEN[3]

THE CLINICAL ROLE OF ANATOMICAL ABNORMALITY OF THE HYMEN

[1]Department of Human Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[3]Yersin University, Da Lat, Viet Nam

Hymen atresia is a congenital anomaly of the female genital organs, which occurs in 1 per 1000–2,000 newborn girls.
In the paper, based on the data of modern medical literature, the authors carry out a critical analysis of the theories of vaginal embryogenesis, detailed the key stages of development of the female genital system as a whole and show the relationship of formation of the urinary and genital systems. Also, based on the cases presented in the literature, they indicate that due to the nonspecific symptoms, the detection of hymen atresia is often delayed, which leads not only to female reproductive dysfunction, but also to cardiovascular, urinary, nervous, digestive, and locomotor complications, and to unjustified surgical interventions.
Conclusion: *In this connection, the authors believe that for the timely diagnosis of hymen atresia, concomitant anomalies, and complications, for the prevention of unjustified surgical interventions, it is important that*

practitioners should have a certain clinical alertness and a clear idea of different types of symptomatic manifestations of this congenital malformation.

Keywords: *congenital malformations of the genital organs, obstructive female genital malformations, hymen atresia, hematometra, hematocolpos, adhesive process, peritonitis.*

Authors' contributions: Milyukov V.Ye., Brileva E.A. – concept of the investigation; Brileva E.A., Zakirova D.R. – material collection and processing; Brileva E.A. – writing the text; Milyukov V.Ye., Nguen C.C. – editing.
Conflicts of interest: The authors of the article declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Milyukov V.Ye., Brileva E.A., Zakirova D.R., Hguen C.C. The clinical role of anatomical abnormality of the hymen. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 142-148 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.317

Атрезия девственной плевы (гимена) является врожденной аномалией внутренних женских половых органов, характеризующейся обструкцией канала влагалища на границе его преддверия [1–3]. Встречается эта патология, по данным литературы, у 1 из 1000–2000 новорожденных девочек [1, 4–7]. Атрезия гимена выявляется, как правило, в возрасте менархе [6, 8, 9], реже в неонатальный период при развитии гидрокольпоса из-за высокого содержания материнских эстрогенов [10–12], еще реже – антенатально [11, 13].

Считается, что неперфорированная девственная плева развивается спорадически [4, 14]. Тем не менее зафиксировано развитие данной патологии на протяжении нескольких поколений у женщин одной семьи, и в таком случае предполагают как рецессивный, так и доминантный тип наследования [3, 15, 16].

Эмбриологическое развитие влагалища, по мнению многих исследователей, изучено недостаточно [17, 18]. Принято считать, что верхняя треть влагалища развивается из каудальной части Мюллеровых протоков (верхняя часть вагинальной пластинки), а нижние две трети – из урогенитального синуса (нижняя часть вагинальной пластинки) [17, 19]. Однако в литературе также представлены данные, указывающие на то, что синовагинальные луковицы являются каудальной частью Вольфова протока [17]. На основе этого заключения Pedro Acién (1992) выдвинул гипотезу о том, что влагалище полностью развивается из Вольфовых протоков, а Мюллеров бугорок играет ключевую роль в его правильном формировании [17]. При этом Мюллеровы протоки формируют маточные трубы и матку до наружного цервикального отверстия [17].

В литературе представлены разные позиции относительно эмбриологического источника развития девственной плевы. По одним данным, девственная плева является дупликатурой эпителиального пласта, представленного частью клоакальной мембраны; иные авторы считают, что девственная плева развивается на месте впадения слившихся Мюллеровых протоков в урогенитальный синус из синовагинальных луковиц [20, 21]. Существуют и другие точки зрения, согласно которым девственная плева развивается из места соединения вагинальной пластинки с урогенитальным синусом [22, 23] или непосредственно из урогенитального синуса [20, 24].

Атрезия девственной плевы возникает в результате отсутствия формирования естественного отверстия в девственной плеве во время эмбрионального развития [25].

Ряд авторов полагают, что развитие атрезии девственной плевы и других аномалий мочеполового аппарата не имеет связи [12, 26, 27]. Однако также существует мнение, согласно которому атрезия девственной плевы может наблюдаться совместно с другими, сопутствующими аномалиями органов мочеполового аппарата [8, 13, 24, 28]. Это обусловлено тем, что развитие мочевыделительной системы тесно связано с развитием половой системы [29], и Мюллеровы протоки, Вольфовы протоки и урогенитальный синус оказывают взаимное паракринное влияние [13, 24]. Во время эмбрионального развития закладываются мезонефрос и мезонефральный, или Вольфов проток, который в дальнейшем дает начало многим структурам мочевыделительной системы – мочеточнику, почечным лоханкам с почечными чашками, собирательным трубочкам и сосочковым протокам [30]. В эмбриогенезе Вольфов проток непосредственно участвует в формировании Мюллерова протока – на 5–6-й неделе гестации на латеральной стенке Вольфова протока путем инвагинации образуется парамезонефральный, или Мюллеров проток [17, 31]. Он растет каудально по направлению к урогенитальному синусу; при этом для такого роста необходим Вольфов проток, поскольку Мюллеров проток использует Вольфов проток в качестве «направляющей» [31]. Далее на 8-й неделе Мюллеров проток соединяется с урогенитальным синусом, и место непосредственного контакта Мюллерова протока и урогенитального синуса обозначается Мюллеровым бугорком [31, 32]. После этого эпителий урогенитального синуса в месте контакта с Мюллеровыми протоками пролиферирует и образует синовагинальные луковицы [31]. Параллельно с этими процессами на 8-й неделе гестации каудальная часть парных Мюллеровых протоков начинает сливаться, однако они соединяются не полностью, и между ними остается эпителиальная перегородка [31, 32]. Эта перегородка резорбируется на 9-й неделе гестации, и формируется маточно-влагалищный канал [31]. Сращение, резорбция разделяющей перегородки и правильное формирование матки Мюллеровыми протоками индуцируются Вольфовыми протоками [17], поскольку, как полагают Roly Z.Y. et al. (2018), Вольфовы протоки секретируют локальную сигнальную молекулу или морфоген, который стимулирует пролиферацию и/

или каудальную миграцию клеток Мюллерова протока [33]. Синовагинальные луковицы и каудальная часть маточно-влагалищного канала в дальнейшем образуют вагинальную пластинку [18, 32]. Таким образом, краниальная часть Мюллеровых протоков дает начало маточным трубам, а каудальная часть – матке [31].

Возможно сочетанное развитие атрезии девственной плевы с синдромом Хернера–Вернера–Вандерлиха (OHVIRA), который представляет собой ассоциативный порок развития мочеполовой системы: удвоение матки и одностороннюю аплазию нижних двух третей удвоенного влагалища и почки [5, 34]. Несмотря на то что этот порок встречается у 0,16–10% женщин с пороками половой системы, и при синдроме OHVIRA пациентки нередко жалуются на боль внизу живота (однако возможно и бессимптомное течение), зачастую от момента выявления аплазии почки до установления порока половых органов проходит весь период детства и препубертата, то есть в среднем 10–12 лет [11]. Хотя симптомы схожи, отличить атрезию гимена и синдром Хернера–Вернера–Вандерлиха позволяет тщательное обследование пациента и магнитно-резонансная томография. При изолированной атрезии девственной плевы менструальные выделения не могут эвакуироваться из влагалища, а матка, как правило, не имеет аномалий; в то время как у пациенток с синдромом Хернера–Вернера–Вандерлиха менструальная кровь будет частично эвакуироваться, и матка будет иметь аномалии развития [29].

Атрезия гимена может наблюдаться при аплазии нижней трети влагалища и сопровождаться всеми нижеперечисленными осложнениями (задержка мочеиспускания и дефекации, циклические тазовые боли), но также может развиваться как самостоятельное заболевание. В связи с этим необходима дифференциальная диагностика, поскольку при атрезии гимена или при аплазии дистальной части влагалища будет определяться выбухание неперфорированной слизистой преддверия влагалища в виде цианотичной гладкостенной опухоли промежности в результате образования гематокольпоса. Отличить атрезию гимена как изолированную патологию от атрезии гимена, развившейся вместе с аплазией нижней трети влагалища, возможно с помощью эхограммы органов малого таза (ОМТ) [35].

У пациенток с аплазией нижней трети влагалища на эхограмме ОМТ будет определяться двойной контур в зоне соприкосновения неперфорированного гимена с замкнутым влагалищем. На верхнем полюсе гематокольпоса определяется шаровидной формы матка с расширенной полостью за счет скопившейся крови [35].

При изолированной атрезии девственной плевы определяется резко расширенное заполненное жидкостью влагалище в виде эхонегативного образования; матка, как правило, имеет нормальные размеры и расположена на вершине гематокольпоса. Ее полость не будет расширяться до тех пор, пока давление скапливающегося в ней содержимого не будет превышать силу мышечного сокращения матки [35].

В приведенных ниже клинических случаях авторы работ не указывали на развитие аплазии нижней трети влагалища, связав все жалобы и симптомы с атрезией гимена.

Симптомы при атрезии гимена являются неспецифическими [1, 4, 14]. Вероятным осложнением во время менархе, вызванным атрезией девственной плевы, является ретроградный ток менструальной крови [36]. Как правило, это приводит к накоплению крови во влагалище (гематокольпос) и, как следствие, вызывает выбухание девственной плевы (за счет ее растяжимости) нижним полюсом за пределы половой щели или смещение матки в брюшной полости. Тем не менее ретроградный ток менструальной крови при атрезии гимена может приводить к ее накоплению не только во влагалище, но и в матке, и в маточных трубах (гематометра и гематосальпинкс соответственно) [2, 4, 15]. Часть пациенток, у которых впоследствии диагностируется атрезия гимена, обращаются за первичной медицинской помощью с жалобами на боль в нижней части живота и над лобковым симфизом, которая может иррадиировать в поясницу [6, 37]. Также зачастую наблюдаются увеличение живота в надлобковой области [4, 8, 13, 20], которое может доходить до эпигастрия [9], и наличие опухолевидных образований в полости малого таза при обследовании [8, 16, 38]. В таких случаях в первую очередь подозревают доброкачественные либо злокачественные новообразования [8]. Частота ошибочного диагноза при атрезии гимена достигает 23%; при этом чаще всего ошибочным диагнозом являются заболевания, связанные с патологией яичников (опухоли, апоплексия яичника), и острый аппендицит [6, 15]. В 24–34% случаев это приводит к неоправданному хирургическому вмешательству [15]. Отличить гематокольпос, гематометру как осложнения атрезии гимена от кистозных образований помогают ультразвуковое исследование и компьютерная томография [8]. В результате ошибочного диагноза и отсутствия адекватного лечения многие пациентки госпитализируются по экстренным показаниям уже при развитии осложнений [6, 15].

Другими частыми осложнениями являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), поскольку скопление крови в матке является благоприятной средой для размножения бактерий [39]. После перенесенного ВЗОМТ практически в 90% случаев отмечается внутрибрюшной и тазовый спаечный процесс, в который бывают вовлечены большой сальник, передняя брюшная стенка, кишечник, матка, что может вызвать спаечную болезнь, острую тонкокишечную непроходимость, частичное или полное нарушение проходимости маточных труб [37, 40]. Кроме того, значительно увеличивается риск развития эктопической беременности [28], а вероятность развития рака яичников возрастает в 2,78 раза [41].

В пубертатный период из-за атрезии девственной плевы также возможно развитие гидрокольпоса и гидрометрокольпоса, связанное с повышением секреции влагалищных желез в связи с увеличением уровня эстрогенов [42]. Помимо этого, послед-

ствиями вовремя не выявленной неперфорированной девственной плевы могут быть эндометриоз вследствие ретроградной менструации [9, 10, 43] и бесплодие [1, 4, 9, 26]; возможны острая почечная недостаточность, гидронефроз, гидроуретер, перитонит, тубоовариальный абсцесс, разрыв гематосальпинкса, пиокольпос вплоть до сепсиса [42].

Наиболее распространенными симптомами, которые связаны с образованием гематокольпоса, оказывающего механическое давление на соседние органы, являются констипация (27%) в связи с внешней обструкцией толстого кишечника, затруднение при мочеиспускании (37–60%) из-за сдавления мочеточника, шейки мочевого пузыря или компрессии мочеиспускательного канала, боли в нижней части спины (38–40%) в связи с раздражением крестцового сплетения [15, 24, 27]; боли в животе (приблизительно в 20% случаев они цикличны), связанные с продолжительным и постепенным растяжением стенок влагалища и матки из-за накапливающейся каждый месяц крови [26]; отсутствие менструации (поскольку неперфорированная девственная плева вызывает непроходимость половых путей) при нормальном развитии вторичных половых признаков и отек нижних конечностей из-за компрессии лимфатических сосудов [1, 12, 14, 25, 26].

Согласно данным Mwenda A.S. (2013) и Kumar Y. et al. (2022), со стороны пищеварительной системы при данной патологии наиболее распространенным осложнением является констипация, однако встречаются и случаи острой абдоминальной боли, сопровождающейся тенезмами [9, 26].

Осложнениями недиагностированной атрезии гимена со стороны мочевыделительного аппарата являются гидроуретер, гидронефроз из-за обструкции мочеточника в связи с развитием гематометры, нефрит и острая почечная недостаточность при долгом отсутствии лечения [8, 9, 26]. Помимо этого, при аномалиях развития почки вследствие анатомических особенностей гидронефроз будет развиваться быстрее [27]. Зафиксирован случай развития подковообразной почки и атрезии девственной плевы. Авторы полагают, что развитие сразу двух этих патологий может быть связано, однако может иметь и случайный характер [27].

Chia M. и Ho C. (2020) описали клинический случай атрезии девственной плевы, осложнением которой была артериальная гипертония 2-й степени [44]. У данной пациентки не было обнаружено аномалий почечных сосудов или гидронефроза, являющихся распространенной причиной стойкого повышения давления из-за активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [45]. Несмотря на повышенный риск развития гипертензии у пациентки из-за недоношенности, артериальное давление нормализовалось после устранения гематокольпоса [44]. В связи с этим авторы полагают, что гематокольпос был одним из значимых факторов при развитии гипертонии [44].

Неперфорированная девственная плева, по данным Fedele L. et al (2012), также может привести к осложнениям со стороны нервной системы и опорно-двигательного аппарата, вызванным развитием гематометрокольпоса [37]. При этом будут отмечаться симптомы, сходные с синдромом конского хвоста и синдромом компрессии спинного мозга из-за гематокольпометры. В таком случае атрезия будет проявляться сильной болью по средней линии грудного и поясничного отделов позвоночника, корешковой болью, недержанием стула и мочи, сильной болью при сгибании и разгибании бедра в лежачем положении [38].

Другим серьезным осложнением атрезии гимена являются деструктивные изменения: образование генитального свищевого хода [22, 46]. Накопление менструальных выделений в матке и влагалище приводит к повышению давления в данных органах, что может стать причиной формирования свища [22]. Описан клинический случай, когда у пациентки с неперфорированной девственной плевой наблюдалась нерегулярная «менструация» раз в 2–3 месяца, которая объяснялась частичным оттоком менструальной крови через наружное свищевое отверстие, расположенное медиально около малой левой половой губы приблизительно на уровне отверстия уретры [22]. В другом описанном клиническом случае образование свища имело воспалительную этиологию [46]. У пациентки с атрезией гимена (у которой также была обнаружена поперечная перегородка влагалища) образовался внутренний свищевой ход между задней стенкой влагалища и влагалищно-прямокишечным пространством [46]. При этом авторы предполагают, что в данном случае прошло недостаточно времени для формирования полного наружного свища из-за повышения давления крови, накопившейся в матке. Поскольку у данной пациентки развились такие осложнения, как пиометрокольпос и множественные перитонеальные микроабсцессы, то причиной формирования свищевого хода мог быть разрыв такого абсцесса из-за повышения внутриполостного давления, вызванного накоплением гноя [46].

В некоторых случаях ретроградный ток менструального содержимого приводит к развитию перитонита (начинается с гематоперитонеума), который может стать причиной вторичного воспаления червеобразного отростка [1, 25]. Клиническая картина (как при остром аппендиците, так и при обширной гематометре) при атрезии гимена может соответствовать «острому животу», в связи с чем большинству пациенток ставится предварительный диагноз «острый аппендицит» [15, 19, 47]. У таких пациентов может наблюдаться симптом Кохера–Волковича (перемещение боли из параумбиликальной зоны в область правой подвздошной ямки) [1, 25], который, согласно ретроспективному анализу, наблюдается в 93,3% случаев при остром аппендиците [48]. Кроме того, острый аппендицит может быть ошибочно подтвержден при эхографии (возможна ошибочная интерпретация расширенной маточной трубы (гематосальпинкса) как воспаленного червеобразного отростка, а крови в матке (гематометры) – как мочевого пузыря) [25]. Лабораторные анализы крови при таком осложнении атрезии девственной плевы будут показывать повышение содержания уровня лейкоцитов и маркеров воспаления, что соответствует показателям, которые наблюдаются и при остром аппендиците [1, 25]. Это может привести к неоправданному хирургическому вмешательству [25].

При атрезии девственной плевы может наблюдаться повышение уровней онкомаркеров [8]. Так, описано наблюдение, когда у пациентки была диагностирована гематокольпометра, и при внешнем осмотре наблюдалось увеличение живота, наличие новообразований при ультразвуковом исследовании вследствие накопления крови во влагалище и матке, а лабораторные анализы крови показали повышение уровней CEA, CA-19-9 и CA-125 [8, 9, 12]. Наличие новообразований и повышение онкомаркеров может дезориентировать врача, а поскольку наиболее частой причиной новообразований служат кисты и опухоли [49], в том числе опухолевидные образования яичников, то зачастую внешний гинекологический осмотр пациенток не проводится [44] и диагностика атрезии гимена откладывается [6, 24]. В связи с этим требуется тщательная дифференциальная диагностика для постановки правильного диагноза и исключения онкологических заболеваний [8]. Связь между повышениями уровней онкомаркеров CEA, CA-19-9, CA-125 и гематокольпометрой до конца не изучена [8].

В связи с этим для своевременной диагностики атрезии девственной плевы важно иметь представление о разных вариантах клинической картины [50], сопутствующих аномалиях, патологических процессах и полисистемных осложнениях в организме женщины.

Заключение

Таким образом, атрезия гимена нарушает не только нормальное функционирование женской репродуктивной системы. Описана также вероятность развития осложнений, которые на первый взгляд не имеют отношения к данной патологии. В современной медицинской литературе представлены данные о том, что отсутствие лечения атрезии гимена может привести к развитию воспалительных процессов в малом тазу и, как следствие, вторичному аппендициту, спаечному процессу в брюшной полости, к образованию свищевых ходов, нарушению опорно-двигательного аппарата и нервной системы, нарушению нормального функционирования мочевыделительной и сердечно-сосудистой системы.

Литература/References

1. *Amponsah-Manu F., Ssentongo P., Arkorful T., Ofosu-Akromah R., Ssentongo A.E., Hansen-Garshong S.* et al. Imperforate hymen and leaking hematosalpinx mimicking acute appendicitis: A report of a rare case and a review of literature. Int. J. Surg. Case Rep. 2019; 63: 69-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.09.003.
2. *Acar A., Ercan F., Balci O., Elçi Atılgan A., Alan C., Niftiyev K.* Long-term results of an imperforate hymen procedure that leaves the hymen intact. J. Obstet. Gynaecol. India. 2022; 71(2): 168-72. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-020-01407-4.
3. *Bonello K., Tlili Y., Ben Zeid O., Figoni H., Mazeghrane M.* Haematocolpos due to imperforate hymen disguised as constipation. J. Paediatr. Child Health. 2021; 57(5): 715-7. https://dx.doi.org/10.1111/jpc.14931.
4. *Veiga V.F., Ribeiro B., Afonso H., Reis I.* Pelvic pain in young girls: not only dysmenorrhoea! BMJ Case Rep. 2018; 2018: bcr2018226041. http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226041.
5. *Palacios-Acosta J.M., León-Hernández A., Shalkow-Klincovstein J., Córdova-Ortega J., Rangel-Quintana C.* Hematocolpos por himen imperforado: errores en su diagnóstico y abordaje. Acta Pediatr. Mex. 2011; 32(6): 323-31.
6. *Salö M., Börjesson A.* Hymen imperforatus är en diagnos som ofta missas. Läkartidningen. 2017; 114: ECLT.
7. *Enes P., Brandão P., Ramôa P., Torgal A.* Imperforate hymen: the importance of early diagnosis. Int. J. Contracept. Obstet. Gynecol. 2017; 6(6): 2628-30. https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172367.
8. *Wang Y.F., Kuo S.M., Lin Y.C., Fang H.H., Chu C.H., Lin C.M.* Mimics of malignancy caused by concurrent imperforate hymen and transverse vaginal septum: an instructive case and review of the literature. J. Int. Med. Res. 2021; 49(5): 3000605211014797. https://dx.doi.org/10.1177/03000605211014797.
9. *Kumar Y., Yadav P., Agarwal A.* Abdominal swelling and obstructive uropathy due to hematometrocolpos secondary to imperforate hymen: a case report. Pan Afrr. Med. J. 2022; 41: 18. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2022.41.832582.
10. *Karteris E., Foster H., Karamouti M., Goumenou A.* Congenital imperforate hymen with hydrocolpos and hydronephrosis associated with severe hydramnios and increase of maternal ovarian steroidogenic enzymes. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2010; 23(3): 136–41. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2009.10.002.
11. *Шидаков И.Х., Калниязов Б.М.* Гидрометрокольпос у новорожденного. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019; 9(4): 88-93. [Shidakov I.Kh., Kalniyazov B.M. Hydrometrocolpos in a newborn. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2019; 9(4): 88-93. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-88-93.
12. *Ercan C.M., Karasahin K.E., Alanbay I., Ulubay M., Baser I.* Imperforate hymen causing hematocolpos and acute urinary retention in an adolescent girl. Taiwan. J. Obstet. Ggynecol. 2011; 50(1): 118-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2011.01.005.
13. *Ramareddy R.S., Kumar A., Alladi A.* Imperforate hymen: varied presentation, new associations, and management. J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. 2017; 22(4): 207-10. https://dx.doi.org/10.4103/0971-9261.214451.
14. *Lee K.H., Hong J.S., Jung H.J., Jeong H.K., Moon S.J., Park W.H.* et al. Imperforate hymen: a comprehensive systematic review. J. Clin. Med. 2019; 8(1): 56. https://dx.doi.org/10.3390/jcm8010056.
15. *Баран Н.М., Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М.* Клиника, диагностика и лечение атрезии девственной плевы у девочек. Акушерство и гинекология. 2014; 2: 86-90. [Baran N.M., Adamyan L.V., Bogdanova E.A., Glybina T.M. The clinical presentation, diagnosis, and treatment of atresia of the hymen in girls. Obstetrics and Gynecology. 2014; (2): 86-90. (in Rusian)].
16. *Jang E., So K.A., Kim B., Lee A.J., Kim N.R., Yang E.J.* et al. Delayed diagnosis of imperforate hymen with huge hematocolpometra: a case report. World J. Clin. Cases. 2021; 9(29): 8901-5. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8901.
17. *Acién M., Acién P.* Müllerian duct development. In: Farquharson R.G., Stephenson M.D., eds. Early pregnancy. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2017: 90-101.
18. *Журило И.П., Перунский В.П., Иващенко Т.И., Абдулин Р.Ф., Турпакова Г.Н.* Гигантский мукометрокольпос у новорожденной. Здоровье ребенка. 2012; 8: 151-4. [Zhurilo I.P., Perunsky V.P., Ivaschenko T.I., Abdulin R.F., Turpakova G.N. Giant mucometrocolpos in newborn girl. Children Health. 2012; (8): 151-4. (in Russian)].
19. *Dietrich J.E., Millar D.M., Quint E.H.* Obstructive reproductive tract anomalies. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2014; 27(6): 396–402. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2014.09.001.
20. *Chouhan M., Rachhoya P.* Imperforated hymen with huge abdominal mass - A rare case. Int. J. Health Sci. Res. 2016; 6(4): 546-8.
21. *Osman A.M.E., El-Masry Y.I., El-Namoury M.M., Sarsik S.M.* Spontaneous reformation of imperforate hymen after repeated hymenectomy. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2016; 29(5): e63-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2016.02.001.

22. *Coppola L.* Unique case of imperforate hymen. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2016; 29(1): e1-e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2015.07.004.

23. *Segal T.R., Fried W.B., Krim E.Y., Parikh D., Rosenfeld D.L.* Treatment of microperforate hymen with serial dilation: a novel approach. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2015; 28(2): e21-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2014.06.001.

24. *Egbe T.O., Kobenge F.M., Wankie E.M.* Virginity-sparing management of hematocolpos with imperforate hymen: case report and literature review. SAGE Open Med. Case Rep. 2019; 7: 2050313X19846765. https://dx.doi.org/10.1177/2050313X19846765.

25. *Khashoggi A.A., Hakami N.A., Alghamdi M.A., Ayed H.Y., Algarni A.D., Alshahrani T.J.* et al. Hematocolpos: an unusual cause of right iliac fossa pain. Cureus. 2021; 13(10): e18835. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.18835.

26. *Mwenda A.S.* Imperforate hymen - a rare cause of acute abdominal pain and tenesmus: case report and review of the literature. Pan Afr. Med. J. 2013; 15: 28. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2013.15.28.2251.

27. *Niang I., Diouf K.N., Thiam M., Ndong A., Diop C.T., Ka S.* et al. Late diagnosis of imperforate hymen with hematometrocolpos and bilateral hydronephrosis of a horseshoe kidney. Radiol. Case Rep. 2020; 15(11): 2217-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2020.08.054.

28. *Юрасов Н.В., Пестрикова Т.Ю.* Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 1: 130-3. [Yurasov I.V., Pestrikova T.Yu. Inflammatory diseases of the small pelvic organs: current tactics. Far Eastern Medical Journal. 2013; (1): 130-3. (in Russian)].

29. *Acién P.* Pathophysiological bases for the classification of the human sex development anomalies. Int. J. Med. Sci. Health Res. 2021; 5(1): 66-79. https://dx.doi.org/10.51505/IJMSHR.2021.5108.

30. *Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю.* Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (CAKUT-синдром). Вестник урологии. 2015; 2: 47-60. [Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkar D.Yu. Embryological aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): review. Bulletin of Urology. 2015; (2): 47-60. (in Russian)].

31. *Cunha G.R., Robboy S.J., Kurita T., Isaacson D., Shen J., Cao M., Baskin L.S.* et al. Development of the human female reproductive tract. Differentiation. 2018; 103: 46-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2018.09.001.

32. *Robboy S.J., Kurita T., Baskin L., Cunha G.R.* New insights into human female reproductive tract development. Differentiation. 2017; 97: 9-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2017.08.002.

33. *Roly Z.Y., Backhouse B., Cutting A., Tan T.Y., Sinclair A.H., Ayers K.L.* et al. The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development. Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2018; 7(3): e310. https://dx.doi.org/10.1002/wdev.310.

34. *Алиева К.Х., Кохреидзе Н.А., Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Скрипник А.Ю.* Синдром Herlyn–Werner–Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения). Андрология и генитальная хирургия. 2020; 21(4): 60-7. [Alieva K.Kh., Kokhreidze N.A., Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Skripnik A.Yu. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome in the prepubescent period (literature review and clinical observations). Andrology and Genital Surgery. 2020; 21(4): 60-7. (in Russian)]. https:/dx.doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-4-60-67.

35. Клинические рекомендации (проект). Врожденные пороки развития влагалища и/или матки у детей и подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17(3): 31-56. https://dx.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-31-56.

36. *Russell V.R., Ibrahim M., Phillips G., Setchell T., Purkayastha S.* Imperforate hymen mimicking acute appendicitis in an adolescent woman: a rare presentation. BMJ Case Rep. 2021; 14(3): e238547. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-238547.

37. *Fedele L., Frontino G., Motta F., Restelli E.* A uterovaginal septum and imperforate hymen with a double pyocolpos. Hum. Reprod. 2012; 27(6): 1637-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des084.

38. *Löllgen R.M., Sabo J., Mettler A., Liniger B., Berger S.* Unique presentation of hematometrocolpos mimicking cauda equina syndrome: severe back pain and urinary incontinence in an adolescent girl. J. Emerg. Med. 2016; 51(2): e19-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.01.031.

39. *Tsatsaris G., Fasoulakis Z., Papapanagiotou I., Theodora M., Kontomanolis E.N.* A rare case of massive hematometra with a tubo-ovarian abscess in a 16-year-old female. Cureus. 2019; 11(6): e4845. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.4845.

40. *Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В.* Клинические аспекты профилактики спаечного процесса при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 14-20. [Kulavsky V.A., Ziganshin A.M., Kulavsky E.V. Prevention of adhesion in women with acute pelvic inflammatory diseases: clinical aspects. Obstetrics and Gynecology. 2019; (2): 14-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.14-20.

41. *Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А.* Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20(6): 35-41. [Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Inflammatory disease of the womans reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review). Gynecology. 2018; 20(6): 35-41. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180072.

42. *Degheili J.A., Khaled M., Chouikh T., Aoun B.* Pyocolpos: a rare cause of recurrent abdominal pain - always insist on a thorough physical examination. Radiol. Case Rep. 2022; 17(5): 1678-81. https://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2022.02.051.

43. *Wong J.W.H., Siarezi S.* The dangers of hymenotomy for imperforate hymen: a case of iatrogenic pelvic inflammatory disease with pyosalpinx. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2019; 32(4): 432-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2019.04.002.

44. *Chia M., Ho C.* Missed diagnosis of imperforate hymen later presenting with hypertension. BMJ Case Rep. 2020; 13(9): e237416. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-237416.

45. *Rossi G.P., Bisogni V., Rossitto G., Maiolino G., Cesari M., Zhu R.* et al. Practice Recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. High Blood Press. Cardiovasc. Prev. 2020; 27(6): 547-60. https://dx.doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9.

46. *Dilbaz B., Kiykac Altinbas S., Altinbas N.K., Sengul O., Dilbaz S.* Concomitant imperforate hymen and transverse vaginal septum complicated with pyocolpos and abdominovaginal fistula. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2014; 2014: 406219. https://dx.doi.org/10.1155/2014/406219.

47. *Kakiuchi T., Azuma K.* Imperforate hymen due to vaginal hypoplasia presenting as an acute abdomen in adolescence. Clin. Case Rep. 2021; 9(7): e04450. https://dx.doi.org/10.1002/ccr3.4450.

48. *Малгаждаров М.С., Мадыаров В.М., Турбекова М.Н.* Эпидемиологические аспекты острого аппендицита по данным центральной городской клинической больницы города Алматы. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2021; 3: 399-403. [Malgazhdarov M.S., Madyarov V.M., Turbekova M.N. Epidemiological aspects of acute appendicitis according to the central city clinical hospital of Almaty. Bulletin of Kazakh National Medical University. 2021; (3): 399-403. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.53065/kaznmu.2021.53.66.077.

49. *Makris G.M., Macchiella D., Vaidakis D., Chrelias C., Battista M.J., Siristatidis C.* Abdominal tumor in a 14-year-old adolescent: imperforate hymen, resulting in hematocolpos-a case report and review of the literature. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2015; (2015): 429740. https://dx.doi.org/10.1155/2015/429740.

50. *Patwa P.A., Rathi R., Chaudhary K., Charan A., Singh R.K., Mishra G.V.* A case series on imperforate hymen causing hematometra and hematocolpos with unusual presentations. J. Datta Meghe Institute Med. Sci. Univ. 2021; 16: 216-8. https://dx.doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu_130_2.

Поступила 30.12.2022
Принята в печать 31.05.2023
Received 30.12.2022
Accepted 31.05.2023

Сведения об авторах:
Милюков Владимир Ефимович, д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916)156-41-27, Milyucov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8552-6727, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Брилева Елизавета Алексеевна, студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), +7(916)491-04-80, lbrileva.brilli@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8343-751X, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Закирова Диана Рустемовна, студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), +7(917)425-10-38, Elmira.z.ufa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5918-5789, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Нгуен Као Кыонг, к.м.н., декан факультета фармако-медсестринского дела, Университет им. Йерсена, +84842557303, nguyencaocuong2712@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2190-6648, ул. Тон Тхат Тунг, д. 27, Далат, Вьетнам.
Автор, ответственный за переписку: Елизавета Алексеевна Брилева, lbrileva.brilli@gmail.com

Authors' information:
Vladimir Ye. Milyukov, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Human Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Milyucov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8552-6727, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Elizaveta A. Brileva, student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), lbrileva.brilli@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8343-751X, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Diana R. Zakirova, student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Elmira.z.ufa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5918-5789, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Nguyen Cao Cuong, PhD, Dean of the Faculty of Pharmacy and Nursing, Yersin University of Da Lat of Viet Nam, nguyencaocuong2712@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2190-6648, 27, Ton That Tung str., Da Lat city, Viet Nam.
Corresponding author: Elizaveta A. Brileva, lbrileva.brilli@gmail.com

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.Е. КУЗЬМИНА[1], Е.Л. МУРАВИНА[2], И.В. ИГНАТКО[1], И.М. БОГОМАЗОВА[1], Ю.А. САМОЙЛОВА[2], Т.В. РАССКАЗОВА[2], В.В. СЕМИНА[1]

БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТКИ С КОРРИГИРОВАННЫМ ОБЩИМ АРТЕРИАЛЬНЫМ СТВОЛОМ

[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

Актуальность: *Общий артериальный ствол – врожденный порок сердца (ВПС), при котором от сердца отходит единственный магистральный сосуд, несущий смешанную кровь в большой и малый круги кровообращения. Относится к порокам «синего» типа. Частота данной патологии составляет 0,043 на 1000 живорожденных. До 75% детей с общим артериальным стволом погибают в первый год жизни, из них 65% – в течение первого полугодия. Причинами смерти служат сердечная недостаточность и переполнение кровью сосудов легких. Лечение хирургическое. В дальнейшем пациенты с общим артериальным стволом в течение всей жизни нуждаются в наблюдении кардиолога и кардиохирурга. При беременности риски для матери и плода определяются имеющимися ВПС и выраженностью обструкции выходящего тракта правого желудочка, нарушениями ритма и сердечной недостаточностью. Материнская смертность во время беременности при наличии заболеваний сердца составляет 0–1%, а сердечная недостаточность осложняет течение беременности в 11% случаев. В литературе имеются единичные сообщения о беременности и родоразрешении женщин с корригированным общим артериальным стволом.*

Описание: *Первобеременная 32 лет с корригированным общим артериальным стволом и неоднократными хирургическими вмешательствами на сердце впервые была госпитализирована в акушерский стационар в 30 недель беременности для лечения угрозы преждевременных родов и выработки тактики ведения беременности и родоразрешения. Беременность наступила в результате первой попытки ЭКО. Функция сердца оценивалась в динамике на основании данных ЭхоКГ. Несмотря на повышение систолического давления в легочной артерии (ЛА) до 55 мм рт. ст., состояние пациентки было удовлетворительным: по классификации NYHA соответствовало I функциональному классу, по классификации риска сердечно-сосудистых осложнений во время беременности ВОЗ (mWHO) – WHO II–III. Была родоразрешена путем операции кесарева сечения в сроке 34–35 недель беременности в связи с появлением признаков страдания плода (замедление прироста фетометрических показателей, маловодие, признаки централизации плодового кровотока).*

Заключение: *Женщинам с корригированным общим артериальным стволом при компенсации состояния и отсутствии существенных гемодинамических нарушений беременность не противопоказана и может протекать без кардиологических и акушерских осложнений. Мультидисциплинарное решение вопроса о возможности беременности, тактике ее ведения и родоразрешения зависит от показателей сердечной гемодинамики, наличия акушерских осложнений и принимается на основании совместных заключений кардиолога, акушера и анестезиолога. Не существует строго обозначенных рекомендаций по ведению беременности для того или иного порока сердца, поскольку вид порока и этапы его хирургического лечения делают каждый случай уникальным.*

Ключевые слова: *общий артериальный ствол, корригированный общий артериальный ствол, беременность при врожденных пороках сердца.*

Вклад авторов: Игнатко И.В., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В. – концепция и дизайн исследования; Кузьмина Т.Е., Семина В.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Кузьмина Т.Е., Богомазова И.М. – написание текста; Игнатко И.В., Муравина Е.Л. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Кузьмина Т.Е., Муравина Е.Л., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В., Семина В.В. Беременность у пациентки с корригированным общим артериальным стволом. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 149-154
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.04

T.E. KUZMINA[1], E.L. MURAVINA[2], I.V. IGNATKO[1], I.M. BOGOMAZOVA[1], YU.A. SAMOYLOVA[2], T.V. RASSKAZOVA[2], V.V. SEMINA[1]

PREGNANCY IN A PATIENT WITH THE REPAIRED COMMON ARTERIAL TRUNK

[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

Background: *The common arterial trunk is a congenital cardiac defect (CCD), in which the only main vessel carrying mixed blood into the greater and lesser circulations originates from the heart. CCD refers to a cyanotic heart disease. The incidence of this pathology is 0.043 per 1,000 live births. As much as 75% of the infants with the common arterial trunk die in the first year of life; 65% of them do within the first six years. The cause of death is cardiac failure and blood overflow of the pulmonary vessels. The treatment is surgical. Hereafter, the patients with the common arterial trunk need to be followed up by a cardiologist and a cardiosurgeon throughout their life. During pregnancy, the maternal and fetal risks are determined by the existing CCDs and the severity of right ventricular outflow tract obstruction, arrhythmias, and cardiac failure. Maternal death during pregnancy in the presence of heart diseases is 0–1%, while cardiac failure complicates the course of pregnancy in 11% of cases. There are single reports on pregnancy and delivery in women with the repaired common arterial trunk.*

Case report: *A 32-year-old primigravida with the repaired common arterial trunk and repeated surgical interventions on the heart was for the first time admitted to an obstetric hospital at 30 weeks' gestation for treating threatened premature birth and developing the tactics of management of pregnancy and delivery. Pregnancy occurred as a result of the first VF attempt. Heart function was evaluated over time on the basis of EchoCG data. Despite the increase in systolic pressure in the pulmonary artery (PA) to 55 mm Hg; the patient's status was satisfactory: it corresponded to functional Class I according to the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification and to functional maternal WHO (mWHO) according to the NYHA classification, it corresponded to Functional Class II–III according to the maternal WHO (mWHO) Risk Classification of Cardiovascular Complications during Pregnancy. She delivered via cesarean section at 34–35 weeks' gestation due to the appearance of signs of fetal distress (a slow increase in fetometric indicators, oligohydramnios, and signs of central fetal blood flow).*

Conclusion: *Pregnancy is not contraindicated for women with the repaired common arterial trunk in the compensation for their status and in the absence of significant hemodynamic disorders and may progress without cardiological and obstetric complications. Multidisciplinary decision on the possibility of pregnancy, the tactics of its management and delivery depends on cardiac hemodynamic parameters, on the presence of obstetric complications and is taken on the basis of joint conclusions by a cardiologist, an obstetrician, and an anesthetist. There are no strictly defined recommendations for pregnancy management for this or that cardiac defect, since the type of a defect and the stages of its surgical treatment make each case unique.*

Keywords: *common arterial trunk, repaired common arterial trunk, pregnancy in congenital cardiac defects.*

Authors' contributions: Ignatko I.V., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V. – the concept and design of the investigation; Kuzmina T.E., Semina V.V. – material collection and processing; statistical data processing; Kuzmina T.E., Bogomazova I.M. – writing the text; Ignatko I.V., Muravina E.L. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The authors declare that there is no funding.
Patient Consent for Publication: The patient has signed an informed consent form to publication of her data.

For citation: Kuzmina T.E., Muravina E.L., Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V., Semina V.V. Pregnancy in a patient with the repaired common arterial trunk. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 149-154 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.04

Проблема пороков сердца и беременности является сложной, противоречивой, трудной для прогнозирования и не теряющей своей актуальности. Риски для жизни и здоровья матери и плода напрямую зависят от вида порока и полноценности проведенной коррекции. Возрастание нагрузки на сердце, закономерное в период беременности, обусловливает вероятность неблагоприятного исхода. Развитие сердечно-сосудистой хирургии привело к существенному снижению летальности среди беременных и родильниц. Так, при оценке исходов беременности у 3295 пациенток с корригированными врожденными пороками сердца развитие сердечной недостаточности имело место в 6,2% наблюдений, нарушений ритма – в 2%, тромбоэмболических осложнений – в 1%, расслоения аорты – в 0,03%; летальность составила 0,2% [1].

Общий артериальный ствол (ОАС) – это врожденный порок «синего» типа, при котором от сердца отходит единственный магистральный сосуд, несущий смешанную кровь как в малый, так и в большой круги кровообращения вследствие отсутствия

разделения примитивного артериального ствола на главные магистральные сосуды – аорту и легочную артерию на этапе раннего эмбриогенеза (5–6 недель). При этом возможно нарушение формирования перегородок, в связи с чем сердце приобретает трех- или даже двухкамерное строение. Частота данной патологии составляет 0,043 на 1000 живорожденных. В 42% наблюдений ОАС отходит в равной степени от обоих желудочков, в 42% – большей частью локализуется над правым желудочком, а в 16% – находится преимущественно над левым желудочком. Количество створок клапана общего артериального ствола может быть от одной до четырех, что нередко сопровождается развитием клапанной недостаточности или стеноза. Данный порок всегда сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки и в ряде случаев ассоциирован с атрезией дуги аорты, наличием единственного желудочка, открытого атриовентрикулярного канала, коарктацией аорты, атрезией митрального клапана, аномальным дренажом легочных вен. Кроме того, при ОАС могут иметь место и экстракардиальные аномалии: пороки развития желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и костно-мышечной систем [2].

ОАС классифицируют в зависимости от места отхождения легочных артерий (классификация R.W. Collet и J.E. Edwards). Выделяют 4 типа порока.

I. Главная легочная артерия отходит от ствола, затем делится на две ветви – правую и левую.

II. Обе легочные артерии отходят от задней стенки ствола.

III. Правая и левая легочные артерии отходят от боковых стенок ствола.

IV. Обе легочные артерии берут начало от нисходящей аорты.

IV вариант можно рассматривать как крайнюю форму тетрады Фалло с атрезией легочной артерии и развитием аорто-легочных коллатералей, кровоснабжающих легкие.

Анатомический вариант ОАС определяет 3 типа нарушения гемодинамики.

1. Увеличение легочного кровотока с развитием легочной гипертензии и сердечной недостаточности.

2. Нормальный легочный кровоток или незначительное его увеличение при отсутствии сердечной недостаточности.

3. Снижение легочного кровотока в результате стеноза устья легочной артерии с развитием сердечной недостаточности как по лево-, так и по правожелудочковому типу. У таких пациентов присутствует постоянный цианоз [3].

75% детей с ОАС погиба.т в течение первого года жизни, причем 65% из них – в течение первых 6 месяцев в результате развития сердечной недостаточности и легочной гипертензии. Только 10% пациентов доживают до 10–30 лет, однако в литературе описаны случаи, когда пациенты доживали и до 40–56 лет. При относительно благоприятном прогнозе клиническая картина ОАС проявляется одышкой в покое, цианозом, тахикардией, быстрой утомляемостью, потливостью. У таких детей быстро развиваются кардиомегалия, формируется сердечный горб, происходит деформация пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол» [4].

Хирургическое лечение заключается в закрытии дефекта межжелудочковой перегородки заплатой и установке кондуита (искусственного протеза), соединяющего правый желудочек и легочную артерию и содержащего клапан. Пациентам с ОАС на протяжении всей жизни требуются наблюдение кардиолога и кардиохирурга, а также профилактика бактериального эндокардита перед хирургическими и стоматологическими вмешательствами из-за опасности развития бактериемии. Ведущим диагностическим методом, позволяющим оценить размеры и функцию желудочков, а также пульмональную, трикуспидальную регургитацию и ассоциированные поражения сердца, является эхокардиография (ЭхоКГ); однако измерение градиентов на кондуите оказывается не всегда достоверным [2–4].

В литературе представлены единичные сообщения об особенностях течения беременности и родов у пациенток с корригированным ОАС. Риски для жизни и здоровья матери и плода определяются выраженностью обструкции выходящего тракта правого желудочка, проявлениями сердечной недостаточности и нарушениями ритма. Необходимо отметить, что большинство пациенток переносят беременность без каких-либо серьезных осложнений. Тем не менее, по данным литературы, в 11% наблюдений течение беременности осложняется развитием сердечной недостаточности, а материнская летальность составляет 0–1%. У пациенток с ОАС повышен риск преэклампсии, преждевременных родов, кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) необходимо учитывать, что развитие синдрома гиперстимуляции яичников значительно повышает риск венозных тромбоэмболических осложнений [5].

Sliwa K. et al. сообщили об особенностях течения беременности и родов у 151 пациентки с различными этиологическими вариантами легочной гипертензии. Материнская летальность, по их данным, зарегистрирована менее чем в 5% наблюдений и чаще имела место в послеродовом периоде. 64,3% пациенток были родоразрешены посредством кесарева сечения. Акушерские и перинатальные осложнения были представлены самопроизвольными выкидышами (5,6%), преждевременными родами (21,7%), антенатальной гибелью плода (2%), низкой массой тела детей при рождении (19,0%), а также ранней неонатальной смертностью (0,7%) [6].

Для оценки риска развития сердечной недостаточности и других акушерских и перинатальных осложнений был создан Регистр беременности и кардиологических заболеваний (Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC), в который с 2007 по 2018 гг. были включены 5739 пациенток. Средний возраст составил 29,5 года. Превалирующими диагнозами были врожденные (57%) и клапанные пороки сердца (29%). Наиболее высокая летальность (9%) была зафиксирована в группе беременных и родильниц с легочной гипертензией. Сердечная недостаточность развилась у 11% пациенток, арит-

мии – у 2%. В 44% родоразрешение осуществлялось посредством кесарева сечения. Акушерские и перинатальные осложнения имели место в 17 и 21% наблюдений соответственно. Определяющими факторами для развития материнских осложнений явились сердечная недостаточность до беременности или NYHA>II, системная фракция выброса <40%, класс 4 по шкале mWHO, а также использование антикоагулянтов [7–9].

Van Hagen I.M. et al., а также Шаталова Е.А. и соавт. приводят данные о том, что врожденные заболевания сердца нередко ассоциированы с задержкой роста плода, а заболевания аортального клапана – с преэклампсией [10–12]. Steckham K.E. et al. доложили о 8 беременностях у 4 пациенток с корригированным ОАС, ни одна из которых не сопровождалась развитием кардиологических осложнений. 3 беременности завершились рождением плодов с весом менее 10 процентиля. Только в одном наблюдении через 16 месяцев после родов потребовалось кардиохирургическое вмешательство в связи с нарастанием градиента давления между правым желудочком и легочной артерией [13].

Уникальный случай описан Abid D. et al.: диагноз ОАС был впервые установлен пациентке в возрасте 41 года, поступившей в кардиологическое отделение с выраженным цианозом, одышкой при физической нагрузке и сатурацией кислорода 80%. Известно, что в 38 лет женщина родила здорового ребенка через естественные родовые пути без осложнений. На основании анализа литературы авторы предположили, что такое благоприятное течение заболевания оказалось возможным за счет гипоплазии или стенозирования легочных сосудов, а также развития фиброэластоза их стенок в результате выраженной легочной гипертензии, что в дальнейшем предотвратило гиперперфузию легких [14].

Клиническое наблюдение

Первобеременная Ш., 32 лет, госпитализирована в родильный дом ГКБ имени С.С. Юдина по направлению врача женской консультации на сроке гестации 34–35 недель. Из анамнеза известно, что у пациентки ОАС, который был радикально корригирован в возрасте 2 лет жизни с установкой кондуита. Спустя 2 года обнаружены дисфункция протеза легочной артерии и снижение сократительной функции правого желудочка, по поводу чего была произведена замена кондуита-протеза в позиции легочной артерии на гомографт 22 мм (homo – человек, graft – протез, трансплантат) – протез, частично или полностью состоящий из специально обработанных биологических тканей человека (например, протез сердечного клапана). В возрасте 7 лет выявлен стеноз клапана кондуита, стеноз устьев правой и левой легочных артерий, недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией (2+), в связи с чем была выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика устьев легочных артерий и кондуита. Спустя еще 10 лет вновь были обнаружены признаки стеноза кондуита и устьев легочных артерий в сочетании с гипоплазией левой легочной артерии – произведена пластика передней стенки кондуита заплатой PTFE (операция Даниэльсона) в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. Через 3 года в возрасте 20 лет вследствие повторного развития стеноза устья левой легочной артерии выполнено ее стентирование, а еще через 2 года – стентирование правой легочной артерии. Тем не менее на протяжении всего периода наблюдения у пациентки отсутствовали признаки гемодинамически значимой сердечной недостаточности; она вела довольно активный образ жизни, занималась спортом и танцами в умеренном режиме, постоянного медикаментозного лечения не получала, что возможно при условии установки биопротеза клапана кондуита.

Менструальная функция у пациентки не нарушена, гинекологические заболевания она отрицала, в течение года находилась в браке, однако спонтанная беременность при наличии регулярной половой жизни без контрацепции не наступала. В процессе обследования супружеской пары причину бесплодия выявить не удалось, вследствие чего методом преодоления бесплодия были избраны ВРТ. По заключению кардиолога противопоказаний для проведения протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не было, терапия антикоагулянтами не требовалась. В результате 1-й попытки ЭКО и переноса эмбриона наступила беременность. До 8–9 недель беременности пациентке профилактически были назначены препараты микронизированного прогестерона. По результатам скрининга в I триместре риск хромосомных аномалий, преэклампсии и задержки роста плода был низким.

Впервые на сроке 27 недель гестации у беременной появились одышка при физической нагрузке и отеки голеней и стоп. По данным ЭхоКГ выявлено незначительное расширение восходящего отдела аорты при удовлетворительной сократимости миокарда левого желудочка в сочетании с расширением полостей правых отделов сердца и признаками митральной (1–2-й степени), аортальной (1-й степени), трикуспидальной (2-й степени) и легочной (1–2-й степени) регургитации. Систолическое давление в легочной артерии составляло 55 мм рт. ст. (при норме ≤25 мм рт. ст. в покое и ≤30 мм рт. ст. при физической нагрузке). По результатам электрокардиографии ритм сердца синусовый, отмечалась полная блокада правой ножки пучка Гиса. Состояние пациентки по классификации выраженности хронической сердечной недостаточности NYHA соответствовало I функциональному классу (обычная физическая активность не приводит к появлению усталости, одышки или сердцебиения). По классификации ВОЗ (mWHO), оценивающей риск сердечно-сосудистых осложнений во время беременности, данный случай относится к WHO II–III.

По данным лабораторных методов исследования уровень D-димера составлял 443 нг/мл, что в 1,5–2 раза превышало параметры нормы. Пациентке были назначены низкомолекулярные гепарины.

Из акушерских осложнений у беременной имела место угроза преждевременных родов на сроке 30 недель гестации, диагностированная на основании

появления тянущих болей в нижних отделах живота и укорочения шейки матки до 19 мм по данным трансвагинальной цервикометрии. Показатели ЭхоКГ были стабильными. В условиях стационара была проведена терапия, направленная на пролонгирование беременности (микронизированный прогестерон), с положительным эффектом. Тогда же была выполнена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода препаратами кортикостероидов.

На протяжении беременности пациентке проводилось динамическое определение концентрации N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) как маркера сердечной недостаточности. В I триместре наблюдалось увеличение данного показателя до 907 пг/мл (при норме не более 300 пг/мл). По рекомендации кардиолога беременная принимала диуретический препарат растительного происхождения. На фоне положительного диуреза во II триместре концентрация NT-proBNP не превышала 524 пг/мл, а в III – 330 пг/мл.

В 34–35 недель гестации по данным эхографического исследования плода выявлено замедление прироста фетометрических показателей (диагноз задержки роста плода не был поставлен, т.к. разница предполагаемой массы плода при измерении с интервалом 2 недели составила 36 процентилей (менее 50)) [15]. Отмечалbсь маловодие, признаки централизации плодового кровотока. Учитывая развитие плацентарной недостаточности у пациентки с отягощенным соматическим анамнезом (врожденным пороком сердца – ОАС), было решено отказаться от дальнейшего пролонгирования беременности и родоразрешить женщину посредством операции кесарева сечения. В условиях спинальной анестезии выполнено чревосечение по Джоелу–Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. В головном предлежании извлечена живая недоношенная девочка массой 2300 г, ростом 47 см без видимых травм и пороков развития, с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах 7 и 8 баллов. Новорожденная с первых минут жизни находилась на самостоятельном дыхании. С конца 2-х суток после родоразрешения организовано совместное пребывание матери и ребенка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Максимальная потеря массы тела новорожденной к 3-м суткам раннего неонатального периода составила 7,3%, что не требовало проведения лечения. На 5-е сутки после родоразрешения пациентка с ребенком выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Таким образом, женщинам с корригированным ОАС при компенсации состояния и отсутствии существенных гемодинамических нарушений беременность не противопоказана и может протекать без кардиологических и акушерских осложнений. Мультидисциплинарное решение вопроса о возможности беременности, тактике ее ведения и родоразрешения зависит от показателей сердечной гемодинамики, наличия акушерских осложнений и принимается на основании совместных заключений кардиолога, акушера и анестезиолога. Специализированная помощь наилучшим образом может быть организована в условиях многопрофильных учреждений. Не существует строго обозначенных клинических рекомендаций для того или иного порока сердца, поскольку вид порока и этапы его хирургического лечения делают каждый случай уникальным.

Литература/References

1. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S.* et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J. 2016; 37(27): 2129-200. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128. 27206819.
2. *Martín de Miguel I., Jain C.C., Egbe A.C., Hagler D.J., Connolly H.M., Miranda W.R.* Surgical repair of truncus arteriosus: a long-term hemodynamic assessment. World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg. 2022; 13(6): 716-22. https://dx.doi.org/10.1177/21501351221114779.
3. *Hrfi A., Ismail M., Mohammed M.H.A., Hamadah H.K., Alhabshan F., Abu-Sulaiman R., Kabbani M.S.* Outcome of truncus arteriosus repair: 20 years of single-center experience comparing early versus late surgical repair. Cardiol. Young. 2022; 32(8): 1289-95. https://dx.doi.org/10.1017/S104795112100408X.
4. *Lee Y.R., Kim D.H., Choi E.S., Yun T.J., Park C.S.* Outcomes of surgical repair for truncus arteriosus: a 30-year single-center experience. J. Chest Surg. 2023; 56(2): 75-86. https://dx.doi.org/10.5090/jcs.22.106.
5. *Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P.* et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur. Heart J. 2021; 42(6): 563-645. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554.
6. *Sliwa K., van Hagen I.M., Budts W., Swan L., Sinagra G., Caruana M.* et al.; ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18(9): 1119-28. https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.594.
7. *Roos-Hesselink J., Baris L., Johnson M., De Backer J., Otto C., Marelli A.* et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). Eur. Heart J. 2019; 40(47): 3848-55. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz136.
8. *Сухих Г.Т., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Муратов Р.М., Мокринская Л.Ю., Чупрынин В.Д., Бабенко С.И., Сачков А.С., Сергунина О.А., Машкантцева Е.В.* Клиническое наблюдение. Пролонгирование беременности с благоприятным исходом у пациентки с критическим тромбозом аортального протеза. Акушерство и гинекология. 2015; 11: 126-30. [Sukhikh G.T., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Muratov R.M., Mokrinskaya L.Yu., Chuprynin V.D., Babenko S.I., Sachkov A.S., Sergunina O.A., Mashkantseva E.V. Clinical observation: Prolongation of pregnancy with a favorable outcome in a patient with critical aortic prosthetic thrombosis. Obstetrics and Gynecology. 2015; (11): 126-30. (in Russian)].
9. *Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Бокерия Е.Л.* Структурные аномалии сердца: популяционная «норма» или группа риска в период беременности, в родах, послеродовом периоде и у новорожденных. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 5-12. [Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Bockeria E.L. Cardiac structural abnormalities: A population norm or a risk group during pregnancy, childbirth, postpartum and in newborn infants. Obstetrics and Gynecology. 2018; (2): 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.5-12.
10. *Van Hagen I.M., Roos-Hesselink J.W., Donvito V., Liptai C., Morissens M., Murphy D.J.* et al. Incidence and predictors of obstetric and fetal complications in women with structural heart disease. Heart. 2017; 103(20): 1610-8. https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310644.

11. *Van Hagen I.M., Roos-Hesselink J.W.* Pregnancy in congenital heart disease: risk prediction and counselling. Heart. 2020; 106(23): 1853-61. https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314702.

12. *Шаталова Е.А., Зубков В.В., Кравченко Н.Ф., Ванько Л.В., Ионов О.В., Рюмина И.И., Дегтярева А.В.* Состояние здоровья ребенка, родившегося у женщины с трансплантированным сердцем. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 126-31. [Shatalova E.A., Zubkov V.V., Kravchenko N.F., Van'ko L.V., Ionov O.V., Ryumina I.I., Degtyareva A.V. The health status of a baby born to a heart transplant woman: A clinical case. Obstetrics and Gynecology. 2017; (8): 126-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.126-31.

13. *Steckham K.E., Bhagra C.J., Siu S.C., Silversides C.K.* Pregnancy in women with repaired truncus arteriosus: a case series. Can. J. Cardiol. 2017; 33(12): 1737.e1-1737.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.018.

14. *Abid D., Daoud E., Ben Kahla S., Mallek S., Abid L., Fourati H.* et al. Unrepaired persistent truncus arteriosus in a 38-year-old woman with an uneventful pregnancy. Cardiovasc. J. Afr. 2015; 26(4): e6-8. https://dx.doi.org/10.5830/CVJA-2015-005.

15. *Ярыгина Т.А., Гус А.И.* Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 14-24. [Yarygina T.A., Gus A.I. Fetal growth restriction (retardation): everything the practitioner should know. Obstetrics and Gynecology. 2020; (12): 14-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.14-24.

Поступила 04.01.2023
Принята в печать 15.05.2023
Received 04.01.2023
Accepted 15.05.2023

Сведения об авторах:

Кузьмина Татьяна Евгеньевна, 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(903)154-50-88, kuzmina_t_e@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0001-9649-5383, 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 ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.

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, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Самойлова Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности №1 родильного дома, ГКБ им. С.С Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.

Рассказова Татьяна Викторовна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности №1 родильного дома, ГКБ им. С.С Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.

Семина Валерия Витальевна, ординатор 2 курса 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, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Евгеньевна Кузьмина, kuzmina_t_e@staff.sechenov.ru

Authors' information:

Tatiana E. Kuzmina, PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, +7(903)154-50-88, kuzmina_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0001-9649-5383, 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.

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 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, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

Irina M. Bogomazova, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(926)305-04-03, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

Yulia A. Samoylova, PhD, Head of the Department of Pregnancy Pathology No. 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 at the Department of Pregnancy Pathology No. 1 of the Maternity Hospital, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.

Valeriya V. Semina, 2nd year Resident at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

Corresponding author: Tatiana E. Kuzmina, kuzmina_t_e@staff.sechenov.ru

П.С. ГАМИДОВА, Н.П. МАКАРОВА, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Н.Н. ЛОБАНОВА

УСПЕШНЫЙ ИСХОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ АБСОЛЮТНОЙ ТЕРАТОЗООСПЕРМИИ ПОСЛЕ ОТБОРА СПЕРМАТОЗОИДА ПО ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛУ

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

Современные методы отбора сперматозоидов не получили широкого применения в эмбриологической практике, что связано в первую очередь с недостаточным объемом доказательной базы об их эффективности. Одним из немногих методов, клинические результаты применения которых опубликованы в мировой литературе, является отбор сперматозоидов по дзета-потенциалу.

Описание: *В данной статье представлено клиническое наблюдение протокола экстракорпорального оплодотворения с отбором сперматозоида по дзета-потенциалу у пары с несколькими неудачными попытками применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе. Основной причиной бесплодия в паре была абсолютная тератозооспермия (0% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера). После интрацитоплазматической инъекции в ооциты отобранных по дзета-потенциалу сперматозоидов сформировалось 7 нормальных зигот, развилось 3 эмбриона, криоконсервировано 2 эмбриона и 1 эмбрион перенесен в полость матки с последующим наступлением беременности, которая завершилась рождением ребенка.*

Заключение: *Отбор сперматозоидов по дзета-потенциалу и другие изучаемые методы отбора мужских гамет заслуживают более активного применения в протоколах ВРТ, особенно у пар с повторными неудачами имплантаций. Накапливаемый таким образом опыт позволит отобрать наиболее эффективные методы, сформулировать показания к каждому из них и обосновать их применение с позиции доказательной медицины.*

Ключевые слова: *тератозооспермия, селекция сперматозоидов, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), дзета-потенциал, беременность.*

Вклад авторов: Гамидова П.С. – сбор и анализ литературных данных, обработка и анализ исходного материала, написание статьи; Макарова Н.П. – сбор и анализ литературных данных, редактирование рукописи статьи; Смольникова В.Ю. – редактирование рукописи, критический анализ; Лобанова Н.Н. – анализ литературных источников, рецензирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Гамидова П.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю., Лобанова Н.Н. Успешный исход экстракорпорального оплодотворения при абсолютной тератозооспермии после отбора сперматозоида по дзета-потенциалу. Акушерство и гинекология. 2023; 6: 155-159
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.29

P.S. GAMIDOVA, N.P. MAKAROVA, V.YU. SMOLNIKOVA, N.N. LOBANOVA

A SUCCESSFUL OUTCOME OF IN VITRO FERTILIZATION IN ABSOLUTE TERATOZOOSPERMIA AFTER SPERMATOZOON SELECTION BY THE ZETA POTENTIAL

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

Modern sperm selection methods have not been widely applied in embryological practice, which is primarily associated with the insufficient volume of the documentary basis on their effectiveness. Sperm selection by the zeta potential is one of few methods, the clinical results of which have been published in the world literature.

Case report: *This paper describes a clinical case of the in vitro fertilization protocol with sperm selection by the zeta potential in a couple with a history of few unsuccessful attempts to use assisted reproductive technologies (ART). The main cause of infertility in the couple was absolute teratozoospermia (0% of morphologically intact spermatozoa by Kruger's strict criteria). After intracytoplasmatic injection of the sperm selected by the zeta potential into the oocytes, seven normal zygotes formed; three embryos developed; two embryos were cryopreserved, and one embryo was transferred into the uterine cavity with the subsequent onset of pregnancy that resulted in the birth of a baby.*

Conclusion: *Sperm selection by the zeta potential and other studied methods for selecting male gametes deserve more active use in the ART protocols, especially in couples with repeated implantation failures. The experience gained in this way will be able to choose the most effective methods, to formulate indications for each of them, and provide a rationale their application in the context of evidence-based medicine.*

Keywords: *teratozoospermia, sperm selection, in vitro fertilization (IVF), zeta potential, pregnancy.*

Authors' contributions: Gamidova P.S. – collection and analysis of literary data, processing and analysis of source material, article writing; Makarova N.P. – collection and analysis of literary data, manuscript editing; Smolnikova V.Yu. – manuscript editing, critical analysis; Lobanova N.N. – analysis of literary sources, article reviewing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation was conducted without additional third-party funding.
Patient Consent for Publication: The female patient has signed an informed consent form to the publication of her data.

For citation: Gamidova P.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu., Lobanova N.N. A successful outcome of in vitro fertilization in absolute teratozoospermia after spermatozoon selection by the zeta potential. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (6): 155-159 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.29

Отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без контрацепции считается бесплодием и может быть связано как с женским, так и с мужским факторами. В большом количестве случаев мужское бесплодие можно преодолеть с помощью метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ), который позволяет обойти многие препятствия для оплодотворения, но вместе с этим игнорирует естественные механизмы отбора сперматозоидов [1].

Даже в тех клинических центрах, где практикуется перенос нескольких эмбрионов, только треть циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) заканчивается наступлением беременности, причем далеко не каждая из них заканчивается рождением ребенка. Под «повторными» неудачами имплантаций понимают отсутствие беременности после 2 и более циклов ВРТ с переносом эмбрионов «хорошего» и «отличного» качества [2].

Вероятность оплодотворения при ИКСИ определяется качеством используемых ооцитов и сперматозоидов. Оценка репродуктивной функции мужчины осуществляется главным образом по таким показателям спермограммы, как концентрация, подвижность и доля морфологически нормальных гамет. Однако по этим «глобальным» параметрам не всегда можно судить о качестве отдельных половых клеток и прогнозировать результативность применения методов ВРТ. Несмотря на то что для выполнения ИКСИ клинический эмбриолог может отобрать подвижный, морфологически нормальный сперматозоид, эффективность этого метода далека от 100%. Даже морфологически нормальные мужские половые клетки могут иметь функциональные отклонения и нарушения целостности генетического аппарата, что отражается на репродуктивных исходах [3]. Ситуация усложняется при абсолютной тератозооспермии, когда практически все сперматозоиды имеют те или иные морфологические дефекты. Таким образом, селекция субпопуляции мужских гамет с хорошими функциональными характеристиками может оказать серьезное влияние на эффективность ИКСИ.

Методы отбора разнообразны и включают сортировку магнитно-активированных клеток (MACS), оценку связывания с гиалуроновой кислотой (PICSI), микроскопическую оценку морфологии органелл (MSOME) и т.д. [4]. Один из предложенных подходов к отбору сперматозоидов основан на наличии у части из них отрицательного электрического заряда, называемого «дзета-потенциалом». Этот заряд формируется в результате появления на поверхности сперматозоида сиаловых кислот при его окончательном созревании во время прохождения через придаток яичка [5]. Гипотетически дзета-потенциал является маркером полной функциональной зрелости мужской половой клетки. Отобранные по дзета-потенциалу сперматозоиды имеют более высокое качество хроматина, чем полученные при центрифугировании в градиенте плотности (ЦГП), что отражается на качестве полученных эмбрионов [6–8]. В рандомизированном клиническом исследовании было показано, что комбинация методов (отбор по дзета-потенциалу и ЦГП) приводит к более высокой частоте наступления беременности в результате ИКСИ, чем использование только ЦГП [9].

Отбор сперматозоидов по дзета-потенциалу привлекателен своей технической простотой. Полимерная пробирка, содержащая взвесь со сперматозоидами, несколько раз прокручивается в латексной перчатке, что придает ее стенке положительный заряд. Затем среда удаляется из пробирки, после чего в ней остаются только прикрепившиеся к стенке сперматозоиды с отрицательным зарядом мембраны [10].

Для эффективности сравнения новых методов селекции сперматозоидов чаще всего выступает ЦГП, широко применяемое в рутинной клинической практике для классического экстракорпорального оплодотворения, ИКСИ и внутриматочной инсеминации. ЦГП позволяет получить фракцию зрелых и подвижных сперматозоидов [11]. После центрифугирования из образца устраняются лейкоциты и другие клетки, являющиеся «внешними» источниками активных форм кислорода [12]. Однако само по себе механическое воздействие на сперматозоиды может снизить их качество и посредством индукции оксидативного стресса отразиться на целостности генетического материала. Некоторые авторы предлагают компенсировать этот недостаток путем добавления в среду антиоксидантов [13, 14]. В отличие от ЦГП, методика

отбора по дзета-потенциалу в ее оригинальном виде не подразумевает длительного центрифугирования и иных видов грубого механического воздействия на сперматозоиды. Она может оказаться более эффективной в тех случаях, когда качество и жизнеспособность сперматозоидов заведомо скомпрометированы, в частности, при наличии у них грубых морфологических изменений.

В данной статье описывается клиническое наблюдение, в котором отбор по дзета-потенциалу продемонстрировал свое преимущество перед стандартным ЦГП у пары с неоднократными неудачными попытками ВРТ в анамнезе на фоне абсолютной тератозооспермии у мужчины.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 33 лет, обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (заведующая отделением – д.м.н., проф. Е.А. Калинина) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.) с целью достижения беременности в рамках очередного протокола ВРТ. Пара ведет половую жизнь без контрацепции на протяжении 4 лет. За это время у пациентки в возрасте 30 лет наступила самостоятельная беременность, остановившаяся в развитии на сроке 8 недель.

В 2019 г. выполнена попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по месту жительства, при которой получено 11 ооцитов. Пять ооцитов были оплодотворены классическим методом ЭКО, и еще 5 ооцитов – методом ИКСИ. При ИКСИ был получен один эмбрион хорошего качества, однако клинической беременности после его переноса не наступило.

В 2020 г. выполнена вторая попытка ЭКО по месту жительства, при которой получено 8 ооцитов, 6 из которых были оплодотворены с помощью ИКСИ, в результате чего получено 5 зигот. Все эмбрионы остановились в развитии на 3-е сутки культивирования, в связи с чем отменены перенос и криоконсервация эмбрионов.

У пациентки отмечаются аденомиоз, бронхиальная астма в фазе ремиссии. Пациентка без вредных привычек, с нормальным индексом массы тела (26 кг/м^2), с регулярным менструальным циклом, составляющим 30 дней, с продолжительностью менструального кровотечения 5 дней. Инфекций, передающихся половым путем, не было. Уровень антимюллерова гормона на момент обращения – 2,94 нг/мл, фолликулостимулирующего гормона – 5,9 мМЕ/мл.

Возраст мужа – 29 лет. В спермограмме отмечается стойкое снижение количества, подвижности и доли морфологически нормальных сперматозоидов (ОАТ-синдром). При цитогенетическом исследовании подтвержден нормальный мужской кариотип. Мужчина обследован андрологом, признаков инфекции добавочных половых желез, гипогонадизма, варикоцеле и иных поддающихся лечению причин мужского бесплодия не выявлено.

В эякуляте, полученном в день трансвагинальной пункции яичников, концентрация сперматозоидов составила 10 млн/мл, доля сперматозоидов с прогрессивной подвижностью – 26% (по ВОЗ 2010 г.). При микроскопии нативного эякулята сперматозоиды с нормальной морфологией не определялись. Таким образом, в данном клиническом наблюдении идет речь об олигоастенотератозооспермии, при этом доля морфологически нормальных сперматозоидов составила 0%.

Эякулят был разделен на 2 части. Одна часть эякулята была обработана с помощью ЦГП, в результате чего выделена фракция сперматозоидов с концентрацией 1 млн/мл, где доля прогрессивно-подвижных сперматозоидов составляла 5%, но морфологически нормальных гамет практически не было. Вторая часть эякулята была использована для отбора сперматозоидов по дзета-потенциалу. После полного разжижения эякулята производилась оценка подвижности, морфологии мужских половых клеток по строгим критериям Крюгера и ДНК фрагментации сперматозоидов методом TUNEL. К 1 мл нативного эякулята добавляли 3 мл культуральной бессывороточной среды Multipurpose Handing Medium (IrvineScientific, USA) и центрифугировали в течение 10 минут на 300g (Centrifuge CM-6M, ELMI, Latvia). Образовавшийся осадок ресуспензировали с 5 мл культуральной бессывороточной среды MHM. Далее пробирке с эякулятом придавали положительный поверхностный заряд и инкубировали в течение 1 минуты при температуре +37,0°С. Надосадочную жидкость сливали, а мужские гаметы с поверхности пробирки разбавляли 0,2 мл среды Sperm Washing Medium (IrvineScientific, USA) и использовали для ИКСИ. При концентрации 1 млн/мл эта субпопуляция имела значительно более высокую долю клеток с прогрессивной подвижностью (38%), причем при микроскопии удалось выделить даже сперматозоиды с нормальной морфологией (1%) (согласно критериям ВОЗ 2010 г.). Учитывая такие различия в качестве сперматозоидов, для оплодотворения было решено использовать клетки, отобранные по дзета-потенциалу. Кроме того, были подготовлены препараты для оценки индекса фрагментации ДНК методом TUNEL.

Результаты данного исследования были получены уже после выполнения ИКСИ и не повлияли на тактику ведения пары, но подтвердили более высокое качество сперматозоидов при отборе по дзета-потенциалу, после которого доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК составила 6,8%, тогда как после ЦГП он составил 14,4%.

При трансвагинальной пункции получено 8 ооцит-кумулюсных комплексов, после денудации 7 ооцитов оказались на стадии MII и были пригодны для дальнейшего оплодотворения. Произведено ИКСИ сперматозоидов, отобранных по дзета-потенциалу, в результате чего получено 7 зигот. На 5-е сутки культивирования был перенесен один эмбрион на стадии бластоцисты класса 4АА согласно классификации Д. Гарднера. Два эмбриона криоконсервированы на стадии бластоцисты класса

3AA и 4BB. Остальные 4 эмбриона утилизированы в связи с качеством, не соответствующим условиям криоконсервации (4CC, 4CC, 12b, ATR). Наступила клиническая беременность, протекавшая без особенностей и завершившаяся срочными родами оперативным путем, извлечена живая доношенная девочка с массой тела 3440 г, длиной 52 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Операция кесарева сечения выполнена по медицинским показаниям.

Обсуждение

Неоднократные неудачные протоколы ВРТ на фоне мужского фактора бесплодия являются одним из основных вызовов в современной репродуктивной медицине. Новые методы отбора сперматозоидов призваны решить эту проблему с помощью достижений клинической эмбриологии. Часть из них направлена на селекцию отдельных сперматозоидов по функциональным или морфологическим характеристикам. Другие, в том числе отбор по дзета-потенциалу, направлены на выделение субпопуляции наиболее качественных сперматозоидов [4, 15]. Наше клиническое наблюдение демонстрирует, что даже в пределах одной группы эти методы неравнозначны, и в некоторых ситуациях отбор по дзета-потенциалу превосходит общепринятую методику ЦГП. Благодаря ему удалось выделить единичные морфологически нормальные сперматозоиды из образца, в котором доля морфологически нормальных сперматозоидов составляла 0% (по ВОЗ 2010 г.).

Из-за дефицита доказательной базы рано говорить о внедрении подобных методов в рутинную практику, выработке показаний и противопоказаний к каждому из них. Опубликованы статьи, в которых описываются эмбриологические конечные точки (частота оплодотворения, качество эмбрионов и т.д.), которые, по сути, являются суррогатными. Метод отбора по дзета-потенциалу является одним из немногих, по которому проводились полноценные клинические исследования с оценкой частоты наступления беременности [9]. Необходимо проведение исследований, в которых будет оцениваться частота рождения детей как истинная конечная точка. Наработка доказательной базы осложняется недостаточной стандартизацией существующих методов отбора сперматозоидов. Полагают, что одними из основных преимуществ отбора по дзета-потенциалу являются отсутствие необходимости в центрифугировании образца и снижение степени механического воздействия на сперматозоиды. Однако в нашем клиническом исследовании проводилось предварительное центрифугирование нативного эякулята с культуральной бессывороточной средой Multipurpose Handing Medium (IrvineScientific, USA), что не помешало выделить качественные сперматозоиды и добиться хорошего результата ВРТ.

Сепарация сперматозоидов по мембранному заряду основана на относительно простом физическом принципе, и ее легко осуществить в лаборатории. Однако появляются приборы, объективно оценивающие дзета-потенциал сперматозоидов с целью определения фертильности [16]. Внедрение такого теста в клиническую практику было бы полезно для определения пар, которые могут получить положительный эффект от отбора сперматозоидов по дзета-потенциалу, так же, как это возможно для теста на связывание с гиалуроновой кислотой (HBA-тест) и технологии ПИКСИ.

Заключение

Остается открытым вопрос о том, какой метод отбора сперматозоидов работает лучше остальных у пар с неоднократными неудачными попытками ВРТ в анамнезе. Вероятно, в каждом случае необходим индивидуальный подбор методики исходя из результатов спермиологических исследований и особенностей анамнеза. Необходимо дальнейшее накопление клинического опыта по применению современных методов отбора сперматозоидов с обязательной регистрацией результатов ВРТ, что позволит реально оценить их эффективность и найти им нишу для применения.

Литература/References

1. *Palermo G.D., O'Neill C.L., Chow S., Cheung S., Parrella A., Pereira N., Rosenwaks Z.* Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. Reproduction. 2017; 154(6): F93-F110. https://dx.doi.org/10.1530/REP-17-0374.
2. *Tan B.K., Vandekerckhove P., Kennedy R., Keay S.D.* Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. BJOG. 2005; 112(6): 773-80. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00523.x.
3. *Avendaño C., Franchi A., Taylor S., Morshedi M., Bocca S., Oehninger S.* Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa. Fertil. Steril. 2009; 91(4): 1077-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.015.
4. *Гамидова П.С., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Лобанова Н.Н.* Методы улучшения исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий путем инновационных подходов к селекции мужских половых клеток. Акушерство и гинекология. 2022; 7: 34-42. [Gamidova P.S., Smolnikova V.Yu., Makarova N.P., Lobanova N.N. Methods for improving the outcomes of assisted reproductive technology programs through innovative approaches to selecting male germ cells. Obstetrics and Gynecology. 2022; (7): 34-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.34-42.
5. *Sullivan R., Frenette G., Girouard J.* Epididymosomes are involved in the acquisition of new sperm proteins during epididymal transit. Asian J. Androl. 2007; 9(4): 483-91. https://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7262.2007.00281.x.
6. *Simon L., Ge S.Q., Carrell D.T.* Sperm selection based on electrostatic charge. Methods Mol. Biol. 2013; 927: 269-78. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-038-0_25.
7. *Said T.M., Land J.A.* Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(6): 719-33. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr032.
8. *Ainsworth C., Nixon B., Aitken R.J.* Development of a novel electrophoretic system for the isolation of human spermatozoa. Hum. Reprod. 2005; 20(8): 2261-70. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei024.
9. *Nasr-Esfahani M.H., Deemeh M.R., Tavalaee M., Sekhavati M.H., Gourabi H.* Zeta sperm selection improves pregnancy rate and alters sex ratio in male factor infertility patients: a double-blind, randomized clinical trial. Int. J. Fertil. Steril. 2016; 10(2): 253-60. https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2016.4917.
10. *Chan P.J., Jacobson J.D., Corselli J.U., Patton W.C.* A simple zeta method for sperm selection based on membrane charge. Fertil. Steril. 2006; 85(2): 481-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1302.

11. *Malvezzi H., Sharma R., Agarwal A., Abuzenadah A.M., Abu-Elmagd M.* Sperm quality after density gradient centrifugation with three commercially available media: a controlled trial. Reprod. Biol. Endocrinol. 2014; 12(1): 121. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-12-121.
12. *Takeshima T., Yumura Y., Kuroda S., Kawahara T., Uemura H., Iwasaki A.* Effect of density gradient centrifugation on reactive oxygen species in human semen. Syst. Biol. Reprod. Med. 2017; 63(3): 192-8. https://dx.doi.org/10.1080/19396368.2017.1294214.
13. *Muratori M., Tarozzi N., Cambi M., Boni L., Iorio A.L., Passaro C.* et al. Variation of DNA fragmentation levels during density gradient sperm selection for assisted reproduction techniques: a possible new male predictive parameter of pregnancy? Medicine (Baltimore). 2016; 95(20): e3624. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003624.
14. *Shekarriz M., DeWire D.M., Thomas A.J. Jr., Agarwal A.* A method of human semen centrifugation to minimize the iatrogenic sperm injuries caused by reactive oxygen species. Eur. Urol. 1995; 28(1): 31-5. https://dx.doi.org/10.1159/000475016.
15. *Baldini D., Ferri D., Baldini G.M., Lot D., Catino A., Vizziello D., Vizziello G.* Sperm selection for ICSI: do we have a winner? Cells. 2021; 10(12): 3566. https://dx.doi.org/10.3390/cells10123566.
16. *Ionov M., Gontarek W., Bryszewska M.* Zeta potential technique for analyzing semen quality. MethodsX. 2020;.

Поступила 01.02.2023
Принята в печать 04.05.2023
Received 01.02.2023
Accepted 04.05.2023

Сведения об авторах:
Гамидова Парвин Сафаил кызы, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, gamidova.parvina@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., акушер-гинеколог, в.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Лобанова Наталия Николаевна, м.н.с. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ, n_lobanova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Gamidova Parvin Safail kizi, PhD student, Department of IVF named after Professor B.V. Leonov, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, gamidova.parvina@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Natalya P. Makarova, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher, Department of IVF named after Professor B.V. Leonov, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Department of IVF named after Professor B.V. Leonov, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, v_smolnikova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Natalia N. Lobanova, Junior Researcher, Department of IVF named after Professor B.V. Leonov, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, n_lobanova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

Вероятной причиной возникновения данной патологии при таких беременностях может быть травма блестящей зоны [12].

Mercan R. et al. описывают случай пренатальной диагностики сиамских близнецов на сроке 10 недель. В их наблюдении имело место зачатие, возникшее в результате ВРТ. Возникновение такой аномалии после процедуры ЭКО, по мнению авторов, крайне редко. Этот случай, который произошел после переноса эмбриона на стадии дробления, предполагает, что индукция овуляции, ИКСИ и вспомогательный хетчинг также могут играть важную роль в формировании данной патологии [13].

Эмбриологическая классификация сиамских близнецов

На сегодняшний день существует несколько классификаций неразделившихся близнецов. Наибольшую популярность приобрела классификация по Saint-Hilaire I.G., основанная на указании названий тех частей тела, которыми сращены близнецы [14]. В зависимости от стороны, которой не разделились эмбрионы, выделяют: вентральное, ростральное, каудальное, боковое и спинальное «неразделение». По уровню «неразделения» сиамские близнецы классифицируются: цефалопаги (степень союза – от макушки до пупка), торакопаги (грудная клетка, верхняя часть живота, общее сердце), омфалопаги (грудная клетка, верхняя часть живота, отдельные сердца), ишиопаги (нижняя часть живота, мочеполовой тракт), парапаги (срастание боками, два лица, иногда с вовлечением сердца), краниопаги (свод черепа), рахипаги (позвоночник), пигопаги (крестец) [15].

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 37 лет, обратилась для проведения динамического УЗИ. Беременность наступила посредством ЭКО. Гестационный срок на момент исследования составил 8 недель и 2 дня. Срок был установлен по дате переноса эмбриона. Беременность вторая. Первая беременность наступила в 2016 г. самостоятельно. Была прервана на сроке 12–13 недель ввиду выявления у плода скелетной дисплазии: незавершенного остеогенеза. Генетическое исследование абортивного материала не осуществлялось. Перед проведением процедуры ЭКО проводилось генетическое обследование пары, при котором патологии выявлено не было. На основании проведенных исследований пациентке был выставлен диагноз: Бесплодие II. Снижение овариального резерва. Женское бесплодие трубного происхождения. Наружный генитальный эндометриоз. Состояние после резекции правого яичника, удаления перитубарной кисты слева. Эндометриоидная киста правого яичника больших размеров. Эндометриоидные кисты левого яичника.

Мужу 35 лет. Хронических заболеваний и профессиональных вредностей нет.

Проводилось предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) эмбриона, который по полученным данным рекомендован к переносу, так как имел нормальный женский кариотип. Анализ хромосом 1–22, X,Y проводился посредством двух методов диагностики: методом высокопроизводительного секвенирования, основанным на определении последовательности hbДНК, а также дополнительным экспресс-методом количественной флюоресцентной полимеразной цепной реакции. Перенос осуществлялся на 5-е сутки с применением вспомогательного хетчинга.

При ультразвуковом исследовании, выполненном на аппарате Voluson Expert E8 (GE Healthcare, США) с использованием трансабдоминального и трансвагинального доступов, была диагностирована монохориальная моноамниотическая двойня с единственным желточным мешком. Копчико-теменной размер одного из эмбрионов составлял 19,4 мм, второго – 17,1 мм. Было выявлено неразделение эмбрионов на уровне грудной клетки и брюшной полости: два искривленных позвоночных ствола сходились в общий в нижнем грудном и

Рис. 1. Ультразвуковое изображение в режиме 2D: торакопаги с двумя головами (показаны белыми стрелками), единственным сердцем (показано черной стрелкой). Гидроперикард (скопление жидкости вокруг сердца) указан пунктирной белой стрелкой

Рис. 2. Ультразвуковое изображение с двунаправленным энергетическим допплером, демонстрирующим кровоснабжение двух голов (показаны белыми стрелками) неразделившихся близнецов от общего сердца (показано черной стрелкой)

поясничном отделах, лоцировалось единственное сердце с признаками гидроперикарда, осуществляющее кровоснабжение двух голов, определялись две верхние и две нижние конечности (рис. 1, 2). На основании полученных данных был выставлен диагноз: Беременность сроком 8 недель 2 дня. Монохориальная моноамниотическая двойня. Врожденный порок развития эмбрионов: торакоабдоминопаги.

Проведено медико-генетическое консультирование, семья приняла решение о досрочном прерывании беременности. Прерывание беременности осуществлено путем инструментального удаления плодного яйца из матки. Полученный абортивный материал направлен на цитогенетическое исследование. Был проведен анализ STR-маркеров методом количественной флюоресцентной полимеразной цепной реакции, по данным которого анеуплоидий по хромосомам 7, 13, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y не выявлено. Ввиду раннего срока беременности на момент прерывания, а также способа прерывания гистологическую верификацию диагноза осуществить не удалось.

Обсуждение

Существуют две противоречивые теории, объясняющие происхождение сиамских близнецов. Традиционной теорией является деление, при котором оплодотворенная яйцеклетка частично расщепляется, а сиамские близнецы представляют собой отсроченное разделение эмбриональной массы после 12-го дня оплодотворения. Вторая теория – это слияние, при котором оплодотворенная яйцеклетка полностью разделяется, но стволовые клетки (которые ищут похожие клетки) находят подобные стволовые клетки у другого близнеца и сливают близнецов вместе [16].

Внедрение ВРТ в нашу жизнь значительно снизило число бездетных пар. Благодаря таким технологиям большое количество женщин смогли ощутить радость материнства. Изначально с целью увеличения вероятности наступления беременности прибегали к переносу двух и более эмбрионов. Естественно, что при наступлении многоплодной беременности возрастал риск осложнений как для матери, так и для плодов и новорожденных [1].

В последние годы мировое сообщество врачей акушеров-гинекологов больше склоняется к тому, что при процедуре ЭКО более благоприятного результата можно ожидать при переносе единственного эмбриона. В данной статье мы представили клиническое наблюдение осложненной беременности, возникшей в результате переноса одного эмбриона при процедуре ЭКО с возникновением сиамских близнецов. В данном клиническом наблюдении рассмотрен случай ранней пренатальной диагностики сиамских близнецов. Учитывая факт наличия в анамнезе прерывания беременности плодом со скелетной дисплазией, которая может являться моногенной генетической патологией с высоким повторным риском, необходимо детальное обследование семьи на моногенную патологию.

Заключение

Одним из самых грозных осложнений монозиготных двоен являются сиамские, или неразделившиеся, близнецы. Данная патология имеет крайне неблагоприятный прогноз, и, как правило, беременность в таком случае заканчивается преждевременным прерыванием. Учитывая психологические аспекты, связанные с вероятной возможностью прерывания нежизнеспособной беременности, максимально ранняя диагностика как никогда актуальна. Считалось, что при ЭКО подобная патология возникнуть практически не может, однако обзор зарубежной и отечественной литературы говорит об обратном; вероятной причиной может быть травма блестящей зоны бластоцисты. В нашем клиническом наблюдении представлен случай ранней пренатальной диагностики беременности сиамскими близнецами после ЭКО с ПГТ. Такой метод генетической диагностики позволяет отобрать генетически здоровые эмбрионы с нормальным числом хромосом, но бессилен как метод исключения данной патологии.

Литература/References

1. *Castro P.T., Werner H., Júnior E.A.* First-trimester diagnosis of conjoined twins in a multifetal pregnancy after assisted reproduction technique using HDlive rendering. J. Ultrasound. 2017; 20(1): 85-6. https://dx.doi.org/10.1007/s40477-016-0235-0.
2. *Kawachiya S., Bodri D., Shimada N., Kato K., Takehara Y., Kato O.* Blastocyst culture is associated with an elevated incidence of monozygotic twinning after single embryo transfer. Fertil. Steril. 2011; 95(6): 2140-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.018.
3. *Poret H., Blanchard M., Lemseffer M., Royere D., Guerif F.* Conjoined twins after intracytoplasmic sperm injection and transfer of a single day 2 embryo: case report. Fertil. Steril. 2010; 93(1): 268.e7-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.054.
4. *Chen C.P., Hsu C.Y., Su J.W, Cindy Chen H.E., Hwa-Ruey Hsieh A., Hsieh A.H.J., Wang W.* Conjoined twins detected in the first trimester: a review. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2011; 50(4): 424-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2011.10.005.
5. *Fagan C.J.* Antepartum diagnosis of conjoined twins by ultrasonography. AJR Am. J. Roentgenol. 1977; 129(5): 921-2. https://dx.doi.org/10.2214/ajr.129.5.921.
6. *Osmanağaoğlu M.A., Aran T., Güven S., Kart C., Özdemir Ö., Bozkaya H.* Thoracopagus conjoined twins: a case report. ISRN Obstet. Gynecol. 2011; 2011: 238360. https://dx.doi.org/10.5402/2011/238360.
7. *Mercan R., Oktem O., Salar Z., Nuhoglu A., Balaban B., Urman B.* Conjoined twins after intracytoplasmic sperm injection and transfer of day-3 embryos. Fertil. Steril. 2011; 96(2): e111-e4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.002.
8. *Schmid O., Hagen A., Sarioglu N., Hopp H., Entezami M., Albig M.* et al. Early diagnosis of conjoined twins by real-time three-dimensional ultrasound – case report and review of the literature. Ultraschall Med. 2006; 27(4): 384-8. https://dx.doi.org/10.1055/s-2005-858357.
9. *Shim J.Y., Joo D.H., Won H.S., Lee P.R., Kim A.* "Hugging sisters": thoracoomphalopagus with anencephaly confirmed by three-dimensional ultrasonography at 9 weeks of gestation. J. Clin. Ultrasound. 2011; 39(5): 279-82. https://dx.doi.org/10.1002/jcu.20774.
10. *Sherer D.M., Dalloul M., Kheyman M., Zigalo A., Nader I., Sokolovski M.* et al. Transvaginal color Doppler imaging diagnosis of thoracopagus conjoined twins at 7 weeks' gestation. J. Ultrasound Med. 2006; 25(11): 1485-7. https://dx.doi.org/10.7863/jum.2006.25.11.1485.

11. *Varma S.K., Waalwyk K., Menahem S., Meagher S.* First trimester diagnosis of conjoined twins aided by spatiotemporal image correlation. J. Clin. Ultrasound. 2011; 39(9): 527-9. https://dx.doi.org/10.1002/jcu.20836.
12. *Hirata T., Osuga Y., Fujimoto A., Oishi H., Hiroi H., Fujiwara T.* et al. Conjoined twins in a triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst transfer: case report and review of the literature. Fertil. Steril. 2009; 91(3): 933.e9-933.e12. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1730.
13. *Mercan R., Oktem O., Salar Z., Nuhoglu A., Balaban B., Urman B.* Conjoined twins after intracytoplasmic sperm injection and transfer of day-3 embryos. Fertil. Steril. 2011; 96(2): e111-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.002.
14. *Андреева Е.Н., Жученко Л.А., Отарян К.К., Гагаев Ч.Г.* Пренатальное выявление нераздeлившихся близнецов (цефалоторакопагов) в I триместре беременности. Доктор.Ру. 2012; 7: 74-8. [Andreeva E.N., Zhuchenko L.A., Otaryan K.K., Gagaev Ch.G. Prenatal diagnosis of conjoined twins (cephalothoracopagus) in the first trimester. Doctor.Ru. 2012; (7): 74-8. (in Russian)].
15. *Oostra R.J., Schepens-Franke A.N., Magno G., Zanatta A., Boer L.L.* Conjoined twins and conjoined triplets: At the heart of the matter. Birth Defects Res. 2022; 114(12): 596-610. https://dx.doi.org/10.1002/bdr2.2066.
16. *Spencer R.* Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: part I: embryogenesis. Clin. Anat. 2000; 13(1): 36-53. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(2000)13:1<36::AID-CA5>3.0.CO;2-3.

Поступила 31.01.2023
Принята в печать 29.05.2023
Received 31.01.2023
Accepted 29.05.2023

Сведения об авторах:
Марзоева Ольга Владимировна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, +7(495)414-78-75, ovmarzoeva@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-4475-0105, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России; доцент кафедры ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского Института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Гасанова Рена Мамедовна, д.м.н., заведующая Перинатальным кардиологическим центром, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, +7(495)414-78-75, rmgasanova@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-3318-1074
Сыпченко Елена Вячеславовна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, +7(495)414-78-75, evsypchenko@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0002-8809-7913, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Леонова Елена Игоревна, врач ультразвуковой диагностики Перинатального кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава Россия, +7(495)414-78-75, eileonova@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0002-6140-7950, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Автор, ответственный за переписку: Ольга Владимировна Марзоева, ovmarzoeva@bakulev.ru

Authors' information:
Olga V. Marzoeva, PhD, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Researcher at the Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, +7(495)414-78-75, ovmarzoeva@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-4475-0105, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135.
Tamara A. Yarygina, PhD, Specialist of Ultrasound Diagnostics, Researcher at the Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; Associated Professor at the Department of Ultrasound Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135.
Rena M. Gasanova, Dr. Med. Sci., Head of the Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135; Doctor of Ultrasound Diagnostics, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4, rmgasanova@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0003-3318-1074
Elena V. Sypchenko, PhD, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, +7(495)414-78-75, evsypchenko@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0002-8809-7913, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135.
Elena I. Leonova, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery Ministry of Health of Russia, +7(495)414-78-75, eileonova@bakulev.ru, https://orcid.org/0000-0002-6140-7950, 121552, Russia, Moscow, Rublevskoe shosse, 135.
Corresponding author: Olga V. Marzoeva, ovmarzoeva@bakulev.ru

ЛАУРЕАТЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ОБЛАСТИ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ 2022 ГОДА

Государственная премия Российской Федерации в области науки и технологий 2022 года присуждена СУХИХ Геннадию Тихоновичу, АШРАФЯНУ Левону Андреевичу и ТРОФИМОВУ Дмитрию Юрьевичу за цикл фундаментальных и прикладных работ по разработке и внедрению в практику перинатологии, онкологии и репродуктивной медицины персонифицированных методов диагностики, профилактики и терапии.

Созданные разработки и оригинальные решения имеют важное значение для выполнения задач в области инновационных технологий диагностики и терапии наиболее значимых заболеваний в репродукции человека, в перинатологии и онкологии.

Сухих Геннадий Тихонович – академик Российской академии наук, директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Г.Т. Сухих разработана и реализована концепция современных междисциплинарных научных исследований в области перинатальной медицины и репродукции человека. Г.Т. Сухих является основоположником фундаментальных и прикладных исследований в области биологии стволовых и прогениторных клеток человека. Под его руководством осуществлены комплексные программы научных исследований в области акушерства, гинекологии и неонатологии, на основе данных молекулярной и клеточной биологии созданы и внедрены современные методы ранней диагностики и терапии осложнений беременности и заболеваний репродуктивной системы у женщин и мужчин.

Ашрафян Левон Андреевич – академик Российской академии наук, директор института онкогинекологии и маммологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Л.А. Ашрафян – специалист в области онкогинекологии и маммологии. Под его руководством развернуты исследования, касающиеся онкологических аспектов и молекулярно-биологических факторов канцерогенеза. Впервые в России им внедрены в клиническую практику препараты с эпигенетическим механизмом действия (множественная мультитаргетная блокада основных сигнальных путей канцерогенеза) в профилактику и лечение рака репродуктивных органов (рак молочной железы, рак шейки матки).

Трофимов Дмитрий Юрьевич – член-корреспондент Российской академии наук, директор института репродуктивной генетики Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Д.Ю. Трофимов внес большой вклад в разработку и внедрение комплексного подхода по применению современных методов молекулярной генетики для диагностики широкого спектра патологий матери и ребенка на всех этапах, от подготовки к беременности до рождения, включая анализ инфекционных факторов, реакцию на них организма человека, а также диагностику генетических заболеваний.

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Российское общество акушеров-гинекологов, редакция журнала «Акушерство и гинекология» поздравляют коллег с присуждением Государственной премии!

БЕСЕДА С АКАДЕМИКОМ РАН Л.А. АШРАФЯНОМ

Эпигенетика и канцерогенез

"Меняются принципы лечения и понимание болезни".
Л.А. Ашрафян

Онкологические заболевания занимают значительную долю в структуре смертности и при этом имеют тенденцию к росту. Вполне естественно, что исследования, расширяющие возможности медицины в лечении этих серьезных патологий, вызывают большой интерес как ученых, так и общественности. Руководитель института онкогинекологии и маммологии НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, академик РАН, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий 2022 года Лев Андреевич АШРАФЯН рассказал о своей работе, связанной с применением препаратов эпигенетического ряда.

– Лев Андреевич, расскажите, в чем заключаются научные разработки Вашей команды?

– Государственная премия присуждается за комплекс работ, и редко бывает так, чтобы это были кратковременные исследования. В данном случае речь идет о более чем тридцатилетнем труде большой команды в разных направлениях – клеточная терапия, генетика, генетические методологии и т. д. Это десятилетиями разрабатываемые методы терапии запущенных форм рака шейки матки, яичников, в которых, кроме изменения конфигурации лечения (я имею в виду этапность), были привлечены препараты эпигенетического ряда. На протяжении исследований выяснилось, что эти препараты с таким же успехом могут применяться и для профилактики онкологического процесса, с учетом того, что эпигенетические механизмы канцерогенеза и последующего развития опухолевого процесса могут быть скорректированы. Процесс эпигенетических изменений в этом плане широко открывает дверь для воздействия и на ранний, и на запущенный канцерогенез.

– Насколько это может изменить «правила игры» в диагностике и лечении рака шейки матки и молочной железы?

– Нет ни одного онкологического процесса, в котором бы не присутствовала эпигенетика. Она является составной частью нашей биологии и влияет, в том числе, на канцерогенез. Если мутация уже состоялась и произошли структурные изменения гена, то с этим уже практически ничего невозможно сделать ввиду необратимости процесса. А вот эпигенетические модификации обратимы. И в этом плане мы можем существенно повлиять на биологию опухолевого процесса, особенно если это касается раннего канцерогенеза. Опухолевый процесс – нестабильная модель, она все время изменяется за счет тех же эпигенетических механизмов. Оказывая влияние на данную часть канцерогенеза с помощью применения препаратов эпигенетического ряда, мы можем менять программу развития опухоли. Это применимо даже при выраженных онкологических процессах. Дело в том, что клеточные клоны, которые присутствуют в опухолевом процессе, гетерогенны. Невозможно подобрать универсальный таргетный препарат, который мог бы повлиять на всю панель этих клонов. Необходимо иметь некий универсальный механизм, способный воздействовать на ключевые звенья патогенеза. Я считаю, что применение таргетной терапии в онкологии, несомненно, сыграло свою роль, но, к сожалению, не позволило добиться существенных и долгосрочных эффектов. А вот эпигенетическое направление в терапии онкологического процесса позволяет переориентировать программу развития опухоли в нужном нам направлении, причем, диапазон возможного влияния распространяется от начального канцерогенеза до его выраженного, запущенного этапа.

– Поделитесь, пожалуйста, что могут сделать государство и индустрия, применяя Ваши разработки в сфере эпигенетики?

– Прежде всего присоединиться к развитию данной области науки. Уже многие онкологические учреждения России присоединились к нам и широко используют препараты эпигенетического ряда. Кстати, препараты разработаны и производятся в России. Это первое.

Второе. Мы должны осознавать, что современная ноосфера крайне «благоприятна» для роста онкологических заболеваний. Изменить существующую биологию человека и его биосферу мы вряд ли сможем. На сегодняшний день это практически непосильная задача. Единственный путь – постараться, понимая механизмы онкологического процесса, задержать или затормозить его рост путем влияния на ключевые факторы.

Препараты эпигенетического ряда могут играть важную роль в профилактике онкологических заболеваний. В частности, это касается рака молочной железы (РМЖ). Повышенный риск данного заболевания имеют женщины старше 40 лет, у которых наблюдается повышенная маммографическая

плотность, связанная с нарушением нормальной регенерации тканей молочной железы, что сопряжено с нарушениями механизма эпителиально-мезенхимального перехода. В результате этих нарушений изменяется структура молочной железы, что эффективно устанавливается с помощью маммографии. Образно говоря, для эффективной профилактики онкологического процесса в молочной железе имеется все: фундаментальное понимание, практический алгоритм диагностики, эффективный препарат, решающий проблему.

То же самое относится к раку шейки матки (РШМ), где зоной профилактического интереса становится цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Что касается распространенных форм рака, то применение мультитаргетных препаратов в комплексе с современной химиотерапией может позволить существенно повысить показатели выживаемости пациенток, это удалось убедительно показать при местно-распространенных вариантах РШМ и асцитной форме серозного рака яичников.

Медицина очень консервативна. От разработки новых методов лечения, показавших и доказавших хорошие результаты, до широкого их внедрения в клиническую практику проходят годы, а иногда и десятилетия. Однако мы сейчас переживаем период, когда новые технологии уже начинают внедрять многие российские государственные медицинские учреждения.

– Что должен сделать врач первичного звена (врач акушер-гинеколог женской консультации) для снижения риска РШМ и РМЖ?

– Существует свой, уже отработанный алгоритм как для РМЖ, так и для РШМ.

Доказано, что оптимально начинать скрининговые исследования молочной железы у женщин в возрасте после 40 лет. Есть три важных составляющих, на которые следует обратить внимание: возраст, повышенный индекс массы тела (метаболический синдром тесно ассоциирован с развитием онкологического процесса), изменение маммографической плотности. Это три фактора, которые позволяют врачу незамедлительно принять решение в отношении профилактики и активно реализовывать необходимые мероприятия.

РШМ ассоциирован с вирусом папилломы человека (ВПЧ). На сегодняшний день частью диспансеризации женщин обязательно является исследование биологического состояния шейки матки (диагностика ВПЧ-инфекции). И если в цитологических мазках выявлена патология, необходимо проведение адекватных видов профилактики и лечения.

Эти две локализации (молочная железа и шейка матки) на сегодняшний день достаточно хорошо обсуждены и исследованы. Медицинских проблем в этом плане нет. Необходимы организационные и административные усилия. И конечно, любая ранняя диагностика и скрининговая программа требуют адекватного финансового обеспечения.

– Какие сейчас существуют препараты, влияющие на механизмы эпигенетики?

– В мире хорошо известны молекулы, на основе которых разработаны данные препараты. Прежде всего это индольная группа (индол-3-карбинол, дииндолилметан). Есть еще интересная молекула – эпигаллокатехин-3-галлат. В настоящее время пока нет препаратов на ее основе, но наука движется в этом направлении. Уверен, что и эта молекула найдет свое лекарственное воплощение.

На основе молекул индольной группы есть препараты, в России зарегистрированы и имеют широкое клиническое применение «Индинол Форто» (индолкарбинол)[1] и «Цервикон-ДИМ» (дииндолилметан)[2]. В настоящее время «Индинол Форто» показан для лечения циклической масталгии, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы. Вагинальные суппозитории «Цервикон-ДИМ» применяют при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Свойства действующих веществ в составе указанных препаратов продолжают активно изучаться. Опубликовано огромное количество работ как в России, так и за рубежом, касающихся их разностороннего влияния на опухолевую клетку и ее метаболизм.

– Расскажите, каков механизм действия индолкарбинола?

– Индолкарбинол оказывает мультитаргетное влияние на измененные клетки молочной железы. Это очень важно, поскольку все, что связано с биологией клетки, – это мультитаргетные процессы. Преимущество индолкарбинола в том, что он не зацикливается на каком-то одном сигнальном пути, который реализует ту или иную функцию клетки. Он является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в молочной железе, оказывает антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Препарат влияет на апоптоз, усиливая его, а также блокирует гены пролиферации. В развитии РМЖ большое значение имеет уровень эстрогенных метаболитов, являющихся ключевым маркером всех онкологических процессов женской репродуктивной системы, и это доказано. Индолкарбинол способен влиять на метаболиты эстрогенов, подавляя синтез агрессивного 16-альфа-гидроксиэстрона, и напротив, повышает уровень 2-гидроксиэстрона, который обладает протективным действием. Кроме того, индолкарбинол способствует блокировке провоспалительных цитокинов, а также тормозит формирование резистентных клонов.

– Многие женщины в России принимают гормональную терапию (контрацептивы либо препараты, влияющие на уровень гормонов щитовидной железы, – L-тироксин). Возможно ли совместное применение «Индинола Форто» с гормонотерапией?

– Я не вижу здесь каких-либо противоречий. Потому что индолкарбинол – препарат, который работает в зоне эпигенетики. Весь вопрос в том, оказывает ли влияние заместительная гормональная терапия на процесс эпигенетики. Чтобы кон-

[1]Инструкция по медицинскому применению ЛП Индинол Форто®. РУ № ЛП-002010.

[2]Инструкция по медицинскому применению ЛП Цервикон®-ДИМ. РУ № ЛП-004939.

кретно и четко во всем разобраться, необходимо проводить отдельные исследования. Нужно объединяться, подключать клиники, лаборатории – вот в чем должна заключаться цель современной науки. Индолкарбинол показал свои возможности, и мы обязаны их использовать в полной мере, а для этого необходимо его продолжать изучать.

– Что бы Вы хотели пожелать вашим коллегам – молодым врачам, врачам первичного звена, акушерам-гинекологам?

– Прежде всего хочу пожелать, чтобы они были здоровы и счастливы. Потому что только имея крепкое здоровье и счастливую духовную составляющую, можно с полной отдачей заниматься наукой и своей профессией. Врач, кроме того, что он несет определенное ремесло, должен быть постоянным исследователем. Он не может ограничивать себя существующими стандартами. Стандарты меняются. Меняются принципы лечения и понимание болезни. Надо готовить себя к тому, что мы должны все время меняться. А реалии современной жизни таковы, что иногда надо меняться очень быстро. Медленное продвижение в каких-то парадигмах – это уже консерватизм, который не дает возможности реализовывать то новое, что дает наука. Это должен быть быстрый процесс. Наука дала – мы взяли и реализовали. Конечно, все надо делать с осмыслением и пониманием. К сожалению, человек консервативен. Ему в большей степени импонируют спокойствие и отсутствие смены парадигм. Это такой житейский консерватизм, который иллюзорно ассоциирован с размеренной, благополучной жизнью. Но для нас – врачей, ученых, исследователей – такая форма бытия не подходит. Поэтому я желаю своим коллегам быть здоровыми, счастливыми, но оставаться активными и смело двигаться вперед.

ЮБИЛЕЙ

АПОЛИХИНА ИННА АНАТОЛЬЕВНА

Заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Имеет медицинский стаж 35 лет (в акушерстве, оперативной и консервативной гинекологии), в «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ работает в течение последних 22 лет. И.А. Аполихина – известный и перспективный врач и ученый, внесший большой вклад в развитие отечественной медицины. В мае 2023 г. у Инны Анатольевны был Юбилей.

В 1998 г. И.А. Аполихиной присвоена высшая аттестационная категория по акушерству и гинекологии.

И.А. Аполихина – автор и соавтор 506 научных работ, в т.ч. 24 учебно-методических пособий, 4 образовательных модулей, 33 монографий, 15 авторских свидетельств и патентов.

Индекс Хирша – 21.

Под ее руководством защищены 10 и выполняются 6 кандидатских и 4 докторских диссертации.

Инна Анатольевна активно участвует в подготовке специалистов и повышении квалификации врачей, проводимых в «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, различных городах России и за рубежом. Является профессором кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Организовывает и проводит практические занятия и семинары на сертификационных циклах и циклах тематического усовершенствования для врачей акушеров-гинекологов. Выступает с пленарными лекциями и мастер-классами на международных конгрессах.

И.А. Аполихина одной из первых в стране научно обосновала и внедрила в практику инновационные методы эстетической гинекологии, урогинекологии и реабилитации, направленные на оказание помощи в вопросах подготовки и восстановительного лечения женщин после родов, хирургических вмешательств и онкозаболеваний.

Научные интересы Инны Анатольевны распространяются на вопросы воспалительных заболеваний органов малого таза, шейки матки, влагалища и вульвы, а также на сферу общественного здоровья и организации здравоохранения (организовывает региональные пилотные проекты по скринингу рака шейки матки). С 2015 г. участвует в благотворительном проекте Лиги здоровья нации «Волна здоровья», в рамках которого ведущие врачи очно консультируют пациентов, проживающих в отдаленных регионах РФ. С 2020 г. является экспертом-консультантом благотворительного проекта Лиги здоровья нации «Облако здоровья», где проходят онлайн консультации женщин. Является членом Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации».

Параллельно с большой научной работой Инна Анатольевна успешно занимается клинической деятельностью, консультирует пациентов и оперирует.

Имеет международные сертификаты по качественной клинической практике (GCP) и опыт проведения 30 международных и отечественных клинических исследований в России.

И.А. Аполихина в течение нескольких лет являлась членом Проблемной комиссии «Диагностика и лечение гинекологических заболеваний» Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН и Минздрава России и Фармакологического совета МЗ РФ, Европейской урогинекологической ассоциации (EUGA), Европейской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям (EUROGIN), Международной урогинекологической ассоциации (IUGA). С 2020 по 2022 гг. являлась президентом Европейской ассоциации генитальной эстетической медицины и пластической хирургии (EAGAMPS).

Член Ученого и Диссертационного советов Центра, президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Межрегиональной общественной организации Альянса химиотерапевтов и микробиологов, Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОРС), Российского обще-

ства дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), Международного общества по изучению заболеваний вульвы и влагалища (ISSVD).

Является членом различных Экспертных Советов и участвует в разработке отечественных клинических рекомендаций.

С 2017 г. Инна Анатольевна является Президентом Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ).

Член Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации».

Является членом редакционной коллегии ряда журналов, в частности: «Акушерство и гинекология», «Экспериментальная и клиническая урология», «World Journal of Gynecology & Women's Health».

В 2012 г. приказом министра здравоохранения Российской Федерации (№ 10-п) И.А. Аполихина награждена почетной грамотой за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд.

В 2017 г. награждена премией «Art of beauty award» за вклад в развитие эстетической гинекологии.

В 2018 г. награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения Министерства здравоохранения».

С 2018 г. имеет удостоверение «Ветеран труда».

Поздравляем Инну Анатольевну Аполихину с Юбилеем и желаем крепкого здоровья и творческих успехов!

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Российское общество акушеров гинекологов
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

ПРИПУТНЕВИЧ ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, руководитель Референс-центра Минздрава России по предупреждению распространения биологических угроз, профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии Минздрава России

В 2000 г. окончила Дальневосточный государственный медицинский университет в г. Хабаровске. В 2002 г. – ординатуру в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (Москва).

2005 г. – защита кандидатской диссертации по специальностям: 14.00.11 – «кожные и венерические болезни» и 03.00.07 – «микробиология».

2014 г. – защита докторской диссертации по специальности 03.02.03 – «микробиология».

Автор и соавтор более 260 научных работ; в журналах, рецензируемых ВАК, – 124, в журналах, входящих в Scopus/WoS, – 123, в зарубежных журналах – 26, соавтор в 3 главах Национальных руководств, 8 учебных пособий и 10 патентов.

Индекс Хирша – 16 (РИНЦ).

Материалы научных работ многократно доложены на российских и международных конгрессах на русском и английском языках. Участник международных проектов.

Под руководством Т.В. Припутневич защищено 7 кандидатских и 1 докторская диссертации, подготовлена к защите 1 кандидатская диссертация, выполняются 7 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Т.В. Припутневич – руководитель и соисполнитель грантов РНФ, соглашений с Минобрнауки РФ, Минпромторгом РФ, Минздравом РФ, в рамках которых проводятся исследования по разработке инновационных лекарственных препаратов на основе лактобацилл и бактериофагов; новых диагностических тест-систем для детекции возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний и маркеров антибиотикорезистентности, изучению микробиоты кишечника человека в норме и патологии.

Председатель правления Ассоциации медицинских микробиологов, действующий член European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI), Федерации лабораторной медицины (ФЛМ).

Член редколлегии журналов, рецензируемых ВАК и Scopus, – «Акушерство и гинекология», «Антибиотики и химиотерапия», «Бактериология».

Татьяна Валерьевна неоднократно проходила стажировки в ведущих зарубежных научно-медицинских учреждениях (CDC (США), Упсальский университет (Швеция) и др.).

Разрабатывала систему мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, на территории РФ и являлась куратором мероприятий подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» (2002–2006, 2007–2011 гг.).

С 2016 г. – руководитель и координатор пилотного проекта «Изучение распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей (в т.ч. резистентных) инфекционно-воспалительных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах Российской Федерации».

Совместно с Минздравом РФ, Роспотребнадзором разрабатывала Стратегию по предупреждению антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г., Пилотный проект «Обеспечение эпидемиологической безопасности в РФ».

В 2020 г. Указом Президента Российской Федерации награждена Орденом Пирогова.

В 2021 г. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации назначена Главным внештатным специалистом – медицинским микробиологом.

С 2022 г. – член-корреспондент РАН.

Поздравляем Татьяну Валерьевну Припутневич с Юбилеем и желаем крепкого здоровья и творческих успехов!

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Российское общество акушеров-гинекологов
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., 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. Перионеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: 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)]

Индинол Форто®–

единственный назначаемый в России лекарственный препарат на основе индолкарбинола для лечения циклической масталгии и мастопатии[1]

- ✓ 1 капсула
- ✓ 2 раза в день
- ✓ 6 месяцев[2]

acino

РЕКЛАМА
INO/RU/062022/471

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИНДИНОЛ ФОРТО®
Регистрационное удостоверение: ЛП 002010- 260422. **Торговое наименование:** Индинол Форто®. **Группировочное наименование:** индолкарбинол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** 1 капсула содержит активное вещество – индолкарбинол (интринол) – 0,200 г. **Фармакотерапевтическая группа:** эстрогеновых рецепторов модулятор селективный. **Код АТХ:** G03XC.
Показания к применению. Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.
Способ применения и рекомендуемые дозы. Внутрь, 2 раза в сутки по 200 мг. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Капсулы принимают перед едой. **Длительность курса лечения:** 6 месяцев. **Побочное действие.** Со стороны репродуктивной системы: нарушения менструального цикла в виде удлинения или укорочения. Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций (НР) усугубляются, или Вы заметили любые другие НР, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. **Условия отпуска из аптек:** отпускается по рецепту. **Срок годности:** 2 года. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИНДИНОЛ ФОРТО®.
Организация, принимающая претензии: ООО «Ацино Рус». 129110, Россия, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, пом. I. **Телефон:** +7 (495) 502-92-47. **E-Mail:** info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss.

1. Мониторинг гинекологов и маммологов. IPSOS. 2021.
2. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Индинол Форто®, регистр. номер РУ: ЛП-002010-260422.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОБРАТИТЕСЬ К СПЕЦИАЛИСТУ

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

Supplement

Algorithms for the diagnosis and treatment

ПРИЛОЖЕНИЕ

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

6 /2023

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

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

акушерство и гинекология

Приложение
6 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

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

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

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,868, 2-летний – 1,183.
Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 30.06.2023

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

Адрес для корреспонденции:
Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: О.О. Горяинова

Размещение рекламы:
ООО "Бионика Медиа Инновации"

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

Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

Департамент по рекламе в медицинской прессе:
А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Лындина

Отдел дизайна и верстки:
М.Н. Григорьева, М.И. Полякова

Корректор — Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Свободная цена

Индексы по каталогу «Почта России»
ПР282 — подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок, дом 3, этаж 1, оф. 10.

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

Supplement
6 /2023

https://aig-journal.ru
Founded in 1922

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

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

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.868, 2 years – 1.183.
The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS
National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation (member of Association of Science Editors and Publishers)

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

Journal Obstetrics and Gynecology (Moscow) member of Committee on Publication Ethics (COPE), WAME

Date of issue 30.06.2023

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. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky lane, 3, floor 1, of. 10.

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

О.Р. БАЕВ, Р.Г. ШМАКОВ, А.О. ЗИМИНА, Д.А. БАБИЧ

КРАТКИЙ АЛГОРИТМ «УЗКИЙ ТАЗ. НЕСООТВЕТСТВИЕ РАЗМЕРОВ ТАЗА МАТЕРИ И ГОЛОВКИ ПЛОДА»*

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

O.R. BAEV, R.G. SHMAKOV, A.O. ZIMINA, D.A. BABICH

CONCISE ALGORITHM «NARROW PELVIS. CEPHALO-PELVIC DISPROPORTION»*

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

Несоответствие размеров плода и таза матери – дисбаланс между размерами предлежащей части плода и таза матери, препятствующий его продвижению по родовому каналу.

Анатомически узкий таз – таз, в котором хотя бы один из его наружных размеров уменьшен по сравнению с нормой на 1,5–2 см. Возможность самопроизвольных родов зависит от степени и формы сужения таза.

Клинически (функционально) узкий таз (диспропорция таза матери и головки плода, цефалопельвическая диспропорция) – невозможность продвижения плода по родовому каналу вследствие несоответствия размеров плода и таза матери.

- Несоответствие размеров таза и плода возникает в родах из-за уменьшенных размеров костного таза (анатомический узкий таз), чрезмерно больших размеров плода, неблагоприятного вставления его предлежащей части или сочетании этих факторов. Также важное значение имеет характер родовой деятельности.
- Любое уменьшение размеров таза может привести к развитию клинически узкого таза.

*создан на основе клинических рекомендаций «Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери», 2021 [based on the Clinical Guidelines „Maternal care for established or suspected cephalo-pelvic disproportion. Face, brow or chin fetal presentation requiring maternal care", 2021].

Факторы риска формирования клинически узкого таза

№	Фактор
1.	Низкий рост
2.	Уменьшение межвертельного размера таза
3.	Уменьшение поперечного и продольного размеров пояснично-крестцового ромба Михаэлиса
4.	Отношение роста беременной к высоте дна матки менее 4,7
5.	Макросомия плода (крупный плод)
6.	Разгибательное предлежание головки плода, к которому могут приводить: • анатомическое сужение таза (особенно плоский таз); • крупный плод или задержка роста плода; • снижение тонуса матки и дискоординация родовой деятельности; • короткость пуповины; • снижение тонуса мышц передней брюшной стенки; • снижение тонуса мускулатуры тазового дна; • опухоль щитовидной железы плода; • тугоподвижность атлантозатылочного сустава плода

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

- Анатомическое сужение таза обычно не имеет отчетливой клинической симптоматики.
- Узкий таз можно заподозрить: у женщин невысокого роста (менее 155–160 см) с размером обуви менее 23 (36); остроконечной (у первородящих) или отвислой (у повторнородящих) форме живота в доношенном сроке беременности.

Клинические ситуации, указывающие на формирование клинически узкого таза

№	Клинически узкий таз возможно заподозрить при:
1.	Затяжном течении родов
2.	Наличии схваток потужного характера при головке, расположенной выше узкой части полости малого таза
3.	Неблагоприятном вставлении головки плода
4.	Избыточной или, напротив, отсутствии конфигурации костей черепа в конце первого – втором периоде родов
5.	Развитии отека краев шейки матки, тканей вульвы и промежности
6.	Затруднении мочеиспускания

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

- Диагноз анатомически узкого таза устанавливают на основании результатов физикального/инструментального обследования, обычно во время беременности.
- Диагноз клинически узкого таза устанавливают в родах на основании признаков диспропорции предлежащей части плода и таза матери.

Обследование

- Рекомендовано проводить сбор жалоб и анамнеза согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» и «Нормальные роды» для выявления факторов риска и симптомов диспропорции между размерами таза матери и головки плода.
- Рекомендовано в родах проводить физикальное обследование согласно клиническим рекомендациям «Нормальные роды» для диагностики осложнений.

Оценка риска и выявления диспропорции между размерами таза матери и головки плода при беременности и в родах

№	Действие	Значение
1.	Определить вид предлежания и степень сгибания головки плода в активной фазе первого и/или втором периоде родов	• Задний вид сгибательного и разгибательные предлежания плода представляют повышенный риск затрудненного течения первого и второго периода родов в связи с большим размером окружности головки, которой она проходит по родовым путям. • Данные виды предлежаний ассоциированы с более длительным первым и вторым периодами родов, инфузией окситоцина, использованием эпидуральной анальгезии, хориоамнионитом, оперативными влагалищными родами, разрывами промежности третьей и четвертой степени, кесаревым сечением, кровотечениями и инфекцией в послеродовом периоде. Новорожденные чаще имеют низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте. • При заднем виде затылочного предлежания шансы на самопроизвольные роды у первородящих составляют 26% и для повторнородящих – 57%
2.	Определить предполагаемую массу плода	• Макросомия является фактором риска вследствие большого размера окружности головки плода, которой она проходит по родовым путям. • Макросомия повышает риск диспропорции таза матери и головки плода в 3–4 раза и увеличивает частоту асфиксии и родового травматизма (перелом ключицы или плечевой кости, акушерский паралич). • Наиболее распространенными осложнениями у матери являются послеродовые кровотечения, травмы промежности, атония матки
3.	Оценить продолжительность родов и измененный характер родовой деятельности в конце первого и втором периоде родов	• Рекомендуемыми временными границами второго периода родов в зависимости от паритета родов и обезболивания являются: 3 ч у первородящих женщин без эпидуральной аналгезии и 4 ч с эпидуральной анальгезией; для повторнородящих женщин – 2 и 3 ч соответственно. • Замедление родов (раскрытия маточного зева/опускания головки) с развитием бурной, часто потужной родовой деятельности или, напротив, ее ослаблением, часто является симптомом несоответствия таза матери и головки плода
4.	Произвести влагалищное исследование при отклонении от нормального течения родового акта в конце первого – втором периоде родов	• При отклонениях от нормального течения родов (изменение характера родовой деятельности, признаки нарушения состояния плода, затруднение мочеиспускания/примесь крови в моче, отек наружных половых органов и др.) необходимо оценить степень раскрытия маточного зева и состояние его краев, уровень положения, вид предлежания и особенности вставления головки плода, конфигурацию костей черепа, выраженность родовой опухоли для своевременной диагностики диспропорции таза матери и головки плода

Клинические признаки диспропорции таза матери и головки плода (клинически узкий таз)

1. Схватки потужного характера при головке плода, расположенной выше узкой части полости таза.
2. Ослабление или бурная родовая деятельность.
3. Резко выраженная болезненность схваток.
4. Положительный признак Вастена.
5. Признак Цангемейстера.
6. Остановка прогресса раскрытия маточного зева при близком к полному.
7. Отек краев шейки матки, влагалища и затем наружных половых органов.
8. Неблагоприятные варианты вставления головки (выраженный асинклитизм, задний асинклитизм, задний вид сгибательного предлежания, разгибательное предлежание).

9. Чрезмерно выраженная конфигурация костей черепа или ее отсутствие.
10. Выраженная родовая опухоль.
11. Отсутствие продвижения головки плода при полном открытии маточного зева и удовлетворительной родовой деятельности.
12. Выраженные симптомы прижатия мочевого пузыря – отсутствие самостоятельного мочеиспускания у роженицы, примесь крови в моче.
13. Тревожность в поведении родильницы, спутанность сознания.
14. Симптомы угрожающего разрыва матки (высоко стоящее контракционное кольцо на матке).

NB! Диагноз клинически узкого таза устанавливают по сумме 2–3 и более признаков, установленных в процессе наблюдения и обследования

- При формировании клинически узкого таза имеет место постепенное развитие клинической картины с присоединением симптомов. Набор проявлений клинически узкого таза зависит от многих факторов (антропометрические данные, паритет родов, размеры плода, продолжительность родов и характер родовой деятельности, особенности аналгезии и др.) и варьирует в широких пределах.
- Среди первых признаков следует отметить остановку раскрытия маточного зева или продвижения головки, неблагоприятное вставление головки, признаки Вастена и Цангемейстера, особенности конфигурации костей черепа. Признаки угрожающего разрыва матки являются поздними.

Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано женщинам, у которых по заключению консультативного осмотра в консультационно-диагностическом центре (КДЦ) акушерского стационара третьего уровня определены показания к уточнению размеров таза для выбора способа родоразрешения, проводить МР-пельвиметрию. Степень уменьшения размеров таза по данным МРТ обратно пропорциональна частоте кесарева сечения, влагалищных родоразрешающих операций и травм промежности.
- При затруднении в определении уровня положения, вида, позиции головки плода и динамики ее продвижения в родах, а также сомнительных данных клинического исследования о формировании диспропорции между размерами таза матери и головки плода рекомендовано использование ультразвуковых критериев для оценки вероятности родоразрешения через естественные родовые пути.

Ультразвуковые признаки переднего, заднего вида затылочного предлежания, поперечного положения стреловидного шва

Клиническая ситуация	Ультразвуковые признаки	
	Трансабдоминальное сканирование	Трансперинеальное сканирование
Передний вид затылочного предлежания	• спинка плода кпереди; • затылочно-позвоночный угол >125°	
Задний вид затылочного предлежания	• затылочные кости сзади; • глазницы, носовая кость, лицо в области лона; • лицевой профиль с подбородком, прижатым к грудной клетке; • расположение позвоночника спереди	• при поперечном сканировании: сосудистые сплетения, мозжечок и таламус расположены сзади; спереди – полость прозрачной перегородки, овоидная форма головки направлена в сторону крестца; • при продольном сканировании визуализируется третий желудочек и мозолистое тело кзади
Поперечное положение стреловидного шва	• позвоночник плода латерально – слева или справа; • глаза плода направлены латерально – влево или вправо; • затылочная кость плода перпендикулярна прямому размеру таза; • таламус, мозжечок и затылок плода визуализируются в поперечном срезе	• срединная линия головного мозга в поперечном размере

Ультразвуковые признаки разгибательных предлежаний

Клиническая ситуация	Ультразвуковые признаки	
	Трансабдоминальное сканирование	Трансперинеальное сканирование
Переднеголовное	• если затылок кпереди – затылочно-позвоночный угол < 125°	• если затылок кзади – подбородок плода не прижат к грудной клетке, а шейный отдел позвоночника повернут кпереди, глазницы не визуализируются (продольное положение датчика)
Лобное	• если затылок кпереди – затылочно-позвоночный угол <90°; • если затылок кзади – подбородок плода не прижат к грудной клетке, а шейный отдел позвоночника повернут кпереди	• глазницы видны на уровне лобкового симфиза (продольное положение датчика); • орбиты на периферии средней сагиттальной плоскости (поперечное положение датчика)
Лицевое	• если затылок кпереди – затылочно-позвоночный угол <90°; • если затылок кзади – подбородок плода не прижат к грудной клетке, а шейный отдел позвоночника повернут кпереди	• глазницы видны ниже уровне лобкового симфиза (продольное положение датчика); • орбиты в центре средней сагиттальной плоскости (поперечное положение датчика)

Лечение

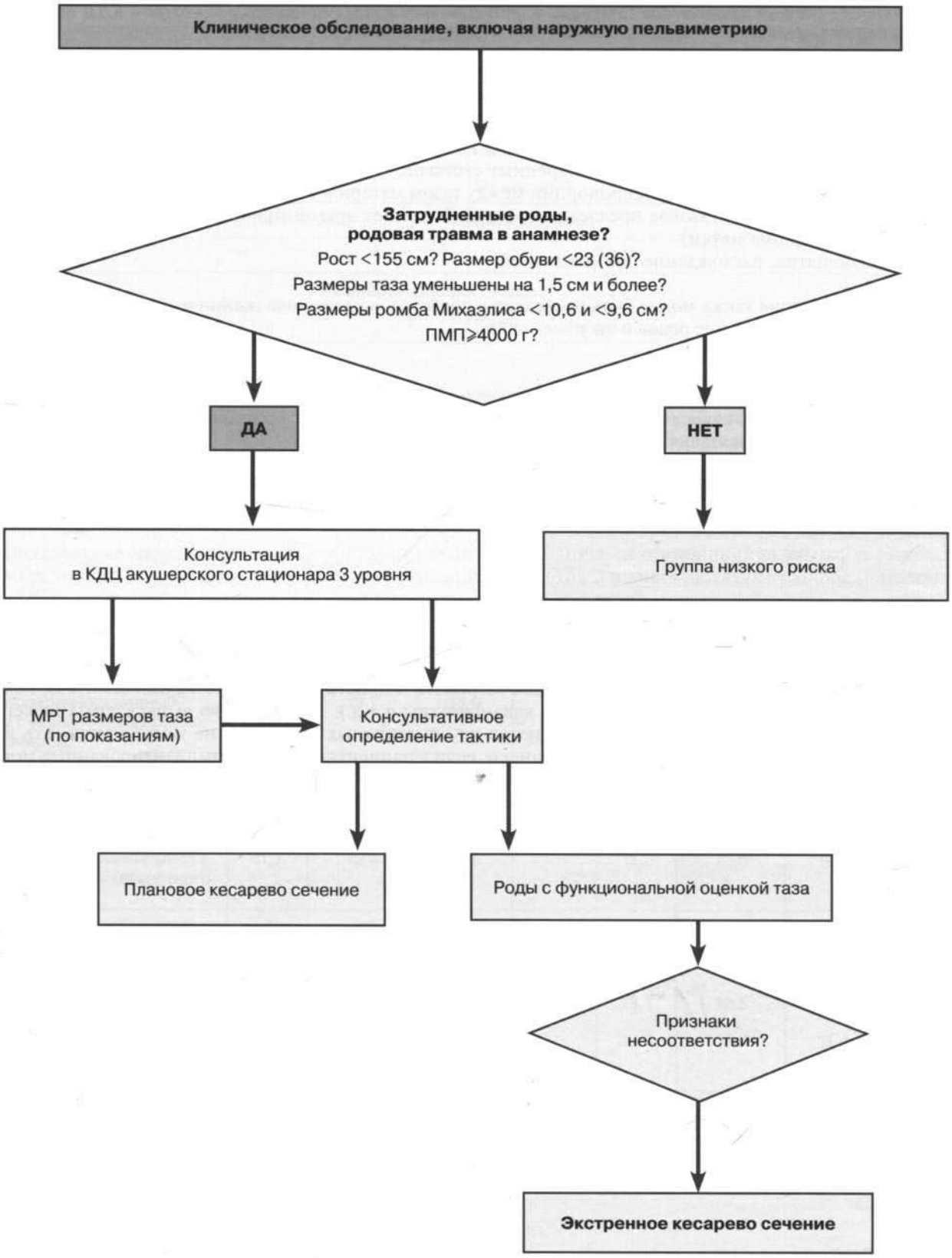
- При клиническом несоответствии между размерами плода и таза матери рекомендовано произвести родоразрешение путем операции кесарева сечения в экстренном порядке для предупреждения тяжелой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Профилактика

- Специфической профилактики не существует.
- Рекомендовано использовать индукцию родов в доношенном сроке беременности для снижения перинатальных осложнений и частоты кесарева сечения в соответствии с рекомендациями «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение». Индукция родов в доношенном сроке по сравнению с выжидательной тактикой связана с уменьшением перинатальной смертности и количества кесаревых сечений, хотя может сочетаться с увеличением частоты влагалищных операций. При этом по сравнению с выжидательной тактикой, индукция родов при повышенном риске осложнений, обусловленных взаимоотношением размеров таза матери и размеров плода, сочетается с уменьшением частоты осложнений для ребенка без увеличения частоты кесарева сечения или влагалищного оперативного родоразрешения.

Приложение 1

Алгоритм действий врача



Приложение 2

Показания для проведения магнитно-резонансной пельвиметрии (показания являются относительными и применяются с учетом клинической ситуации по результатам консультативного осмотра в КДЦ акушерского стационара 3 уровня)

1. Высокий риск перинатальной патологии: повторнородящие с осложненным течением и неблагоприятным исходом предыдущих родов (влагалищные оперативные роды, интранатальная смерть плода, родовая травма, нарушение неврологического статуса у ребенка или ранняя неонатальная смертность доношенных детей в результате родовой травмы).
2. Сужение наружных размеров таза более, чем на 1,5–2 см, травма таза в анамнезе, перенесенные рахит и полиомиелит, врожденный вывих тазобедренных суставов.
3. Признаки формирующейся диспропорции между тазом матери и головкой плода: неустойчивое положение, косое положение, тазовое предлежание плода (если нет другой причины: многоводие, аномалия развития матки, миома матки).
4. Симфизиопатия, расхождение лонных костей.

- МР-пельвиметрия также может быть проведена в послеродовом периоде (клинически узкий таз, родовая травма, затяжное течение родов и пр.).

Противопоказания к исследованию для МРТ (абсолютные и относительные)

Абсолютные противопоказания:

1. Наличие кардиостимулятора либо других электронных имплантируемых устройств (протез внутреннего уха, инсулиновая помпа и т.д.).
2. Наличие ферромагнитных инородных тел (например, осколок внутри или вблизи глазного яблока, клипсы на сосудах головного мозга и т.д.).

Следует обратить внимание, что на сегодняшний день существуют отдельные модели вышеуказанных устройств (кардиостимулятор, клипсы), которые специально разработаны и испытаны в сильном магнитном поле, и с данными моделями проводить МРТ возможно.

Остальные противопоказания являются относительными и к ним относят следующие:

1. Беременность в I триместре.
2. Наличие имплантированных металлических устройств и конструкций (системы остеосинтеза, искусственные клапаны сердца, протезы суставов, кава-фильтры и т.д.). Большинство выпускаемых на сегодняшний день подобных изделий изготавливаются из немагнитных сплавов и не могут причинить вред здоровью пациента во время исследования. Однако, если у пациентки имеются имплантированные металлические конструкции, либо устройства – необходимо провести консультацию врачом рентгенологом. Окончательное решение о возможности либо невозможности проведения исследования принимает врач рентгенолог на основании медицинской документации производителя имплантированного устройства.

Приложение 3

Образец таблицы размеров таза, используемой в заключении врача-рентгенолога (приведена нижняя граница нормальных размеров)

Размеры таза					
Прямые			**Поперечные**		
Входа	(N =11 см)		Наибольший входа	(N=13,5 см)	
Широкой части	(N=12,5 см)		Наибольший широкой части	(N=12,5 см)	
Узкой части	(N=11 см)		Межостный	(N=10,5 см)	
Выхода	(N=9,5 см)		Битуберозный	(N=11,5 см)	
Длина копчика					
Размеры головки плода					
Лобно-затылочный размер			Битемпоральный размер		

Типичные формы анатомического сужения таза (приведены средние значения типичных анатомических размеров)

Форма таза	Прямые размеры				Поперечные размеры			
	входа	широкой части	выхода	узкой части	входа	широкой части	меж-остный	биту-берез-ный
Нормальный таз	12,1	13,3	12,5	11,5	13,5	12,9	11,4	12,2
Поперечносуженный таз:								
а) поперечносуженный таз с увеличением прямых размеров;	12,5	13,7	13,0	*	12,4	11,7	10,1	11,3
б) поперечносуженный таз с увеличением прямого размера широкой части полости;	11,5	11,9	11,6	*	12,2	11,6	10,2	10,8
в) поперечносуженный таз с укорочением межостного размера	11,7	12,4	11,8		13,2	12,6	10,1	11,4
Плоский таз:								
а) простой плоский таз;	10,4	11,6	11,5	*	13,7	13,2	11,6	12,4
б) плоскорахитический таз;	10,4	12,8	12,1		13,1	12,5	10,7	11,2
в) таз с укорочением прямого размера широкой части полости	11,5	11,7	11,8		13,6	12,9	11,4	12,2
Общеравномерносуженный таз	11,0	12,1	11,8	*	12,0	11,5	10,2	10,8

* Значения прямого размера узкой части не используются в традиционной классификации патологических форм сужения таза и могут варьировать при различных формах данного патологического состояния.

Литература/References

Список литературы см. по ссылке *https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics*

Сведения об авторах:
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зимина Анна Овиковна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, врач акушер-гинеколог 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(905)706-84-81, anne-89@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-8555-144X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бабич Дмитрий Александрович, к.м.н., врач 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)295-05-05, babich.d@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

Authors' information:
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Head Specialist in Obstetrics of Ministry of Healthcare of Russia, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anna O. Zimina, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, obstetrician-gynecologist at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(905)706-84-81, anne-89@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8555-144X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dmitry A. Babich, MD, obstetrician gynecologist at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(903)295-05-05, d_babich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Working group on the development and revision of clinical recommendations https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

О.Р. БАЕВ, Р.Г. ШМАКОВ, А.О. КАРАПЕТЯН, Д.А. БАБИЧ

КРАТКИЙ АЛГОРИТМ «ЗАТРУДНЕННЫЕ РОДЫ [ДИСТОЦИЯ] ВСЛЕДСТВИЕ ПРЕДЛЕЖАНИЯ ПЛЕЧИКА»*

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

O.R. BAEV, R.G. SHMAKOV, A.O. KARAPETYAN, D.A. BABICH

CONCISE ALGORITHM "OBSTRUCTED LABOR [DYSTOCIA] DUE TO SHOULDER PRESENTATION"*

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

Дистоция плечиков (ДП) – остановка родов после рождения головки плода вследствие отсутствия самопроизвольного опускания плечевого пояса и неэффективности легких вспомогательных низводящих тракций при потугах в течение более 60 с.

Диагноз устанавливается на основании клинической картины:

- задержка рождения плечиков после рождения головки плода;
- отсутствие самопроизвольного опускания плечевого пояса;
- неэффективность легких вспомогательных низводящих тракций при потугах, которая продолжается более 60 с;
- бережное отклонение родившейся головки (не более чем на 30–40° от оси вниз) во время следующей потуги не сопровождается рождением плечика;
- симптом «черепахи» – головка плода родилась, но шея осталась плотно охваченной вульвой, подбородок втягивается обратно в промежность.

* создан на основе клинических рекомендаций РОАГ «Затрудненные роды [дистоция] вследствие предлежания плечика», 2020 [based on the RSOG Clinical Guidelines "Obstructed labor [dystocia] due to shoulder presentation", 2020].

Профилактика дистоции плечиков

1.	Рекомендовано учитывать повышенный риск ДП при влагалищных оперативных родах для своевременной диагностики данного осложнения
2.	Рекомендована индукция родов не позднее 38–39 недель беременности при сахарном диабете (СД) или гестационном сахарном диабете (ГСД) и плоде, крупном для данного срока гестации (масса тела плода >95% референтного интервала для данного срока гестации), не позднее 38–39 недель беременности
3.	Рекомендована индукция родов, если срок беременности >39 недель вне зависимости от наличия СД или ГСД при «зрелой» шейке матки (оценка по шкале Бишоп 8 баллов и более) и плоде, крупном для данного срока гестации (масса тела плода >95% референтного интервала)
4.	Рекомендовано плановое кесарево сечение в сроке 38–39 недель беременности при макросомии плода (предполагаемая масса плода ⩾4500 г)
5.	Рекомендовано плановое кесарево сечение для предотвращения повторной ДП, если в анамнезе имело место тяжелое осложнение ДП (например, мертворождение, паралич плечевого сплетения, перелом ключицы или плеча, асфиксия плода) при предполагаемой массе плода, равной или большей, чем была при предыдущих родах

Факторы риска дистоции плечиков в родах

1.	Дистоция плечиков в предыдущих родах
2.	СД, ГСД
3.	Высокий индекс массы тела (ИМТ) (>30 кг/м²)
4.	Избыточная прибавка массы тела во время беременности (>20 кг)
5.	Перенашивание беременности
6.	Влагалищные оперативные роды
7.	Затянувшийся второй период родов у первородящих с эпидуральной аналгезией и у повторнородящих

- В 48% ДП наблюдается при массе плода менее 4000 г.
- ДП трудно прогнозировать и заранее предотвратить в конкретной ситуации.

Лечение

Перечень начальных действий, направленных на разрешение

1.	Дать указание роженице прекратить тужиться
2.	Немедленно вызвать помощь (немедленно вызвать двух врачей-акушеров-гинекологов, владеющих навыками оказания медицинской помощи при ДП, акушерку, врача-неонатолога, детскую реанимационную бригаду, врача анестезиолога-реаниматолога и сестру-анестезистку)
3.	Не оказывать давление на дно матки
4.	Не тянуть за головку плода, чрезмерно отклонять головку в стороны и вниз для профилактики родового травматизма
5.	Не пересекать пуповину при обвитии для профилактики гипоксии плода
6.	Начинать оказание помощи при ДП с выполнения приемов первой линии

- Каждый из приемов не должен продолжаться более 30 с, что соответствует примерно двум попыткам выполнения приема.
- Суммарно время на выполнение приемов первой линии не должно превышать 5 минут.

Приемы первой линии для разрешения дистоции плечиков

Приемы первой линии		Техника выполнения
НАРУЖНЫЕ ПРИЕМЫ (возможно одновременное выполнение приемов МакРобертс и надлобкового давления)	**Прием МакРобертс**	Согнуть ноги роженицы в коленях в положении на спине и привести бедра максимально близко к груди
	Прием «надлобковое давление»	Давить над лоном на плечо со стороны спинки плода, в направлении к позвоночнику женщины и латерально. Движения – резкие, короткие и достаточно сильные. Возможно сочетание с внутренним ротационным приемом Рубина
При выполнении внутренних приемов рекомендован разрез промежности (эпизиотомия)		
ВНУТРЕННИЕ ПРИЕМЫ	**Прием Рубин**	Ввести два пальца со стороны спинки плода к переднему плечику и оказать на него давление, чтобы сместить плечевой пояс на 45° в соответствующий косой размер. При недоступности переднего плечика необходимо переместить пальцы в область заднего и, оказывая давление, смещать плечевой пояс на 45° в косой размер
	Прием «винт Вудса»	Ввести два пальца со стороны грудной клетки плода к заднему плечику и оказать на него давление для перевода заднего плечика в переднее (на 180°)
	Прием «обратный винт Вудса»	Ввести два пальца со стороны спинки плода к заднему плечику, чтобы столкнуть плечико в направлении, противоположном прямому «винту Вудса»
	Прием «извлечение задней ручки» (прием Жакмира)	Ввести одноименную руку по спинке плода, лопатке, по плечу до локтя. Большой палец погружается в локтевую ямку, четыре других пальца огибают локоть, при этом происходит сгибание ручки в локтевом суставе. Далее рука акушера двигается по предплечью, дойдя до запястья, захватывается кисть ручки плода в лучезапястном суставе, ручка выводится наружу «умывательным» движением вдоль груди к лицу. Сначала выводятся из влагалища кисть и предплечье задней ручки, затем плечевая часть и плечо
	Прием «захват заднего плечика плода»	Ввести руку во влагалище под заднее плечико плода, располагая большой палец на его передней поверхности, остальные 4 – на задней. Далее надо обхватить заднее плечико большим и указательным пальцем в кольцо через подмышечную впадину и произвести небольшое вытяжение заднего плечика наружу («движение пожимания плечом»), затем придержать головку плода и вытянутое плечико вместе (единым блоком «голова-шея») и провести его поворот на 180° в направлении груди плода
	Прием «задняя аксиллярная (слинговая) тракция»	Вокруг заднего плечика формируется слинг из пластиковой трубки. Далее осуществляются прямые тракции и рождается заднее плечико. Возможна помощь второй руки для выведения задней ручки, использование ротационных движений с помощью слинга. Вместо слинга возможна задняя аксиллярная тракция, осуществляемая средними пальцами обеих рук акушера
	Прием Гаскин	Женщина должна стать на четвереньки (в коленно-локтевое положение), опираясь на кисти рук и колени. С помощью осторожных тракций первым рождается заднее плечико. Данное положение женщины совместимо с выполнением вышеописанных приемов поворота плода, кроме приема МакРобертса и давления в надлобковой области

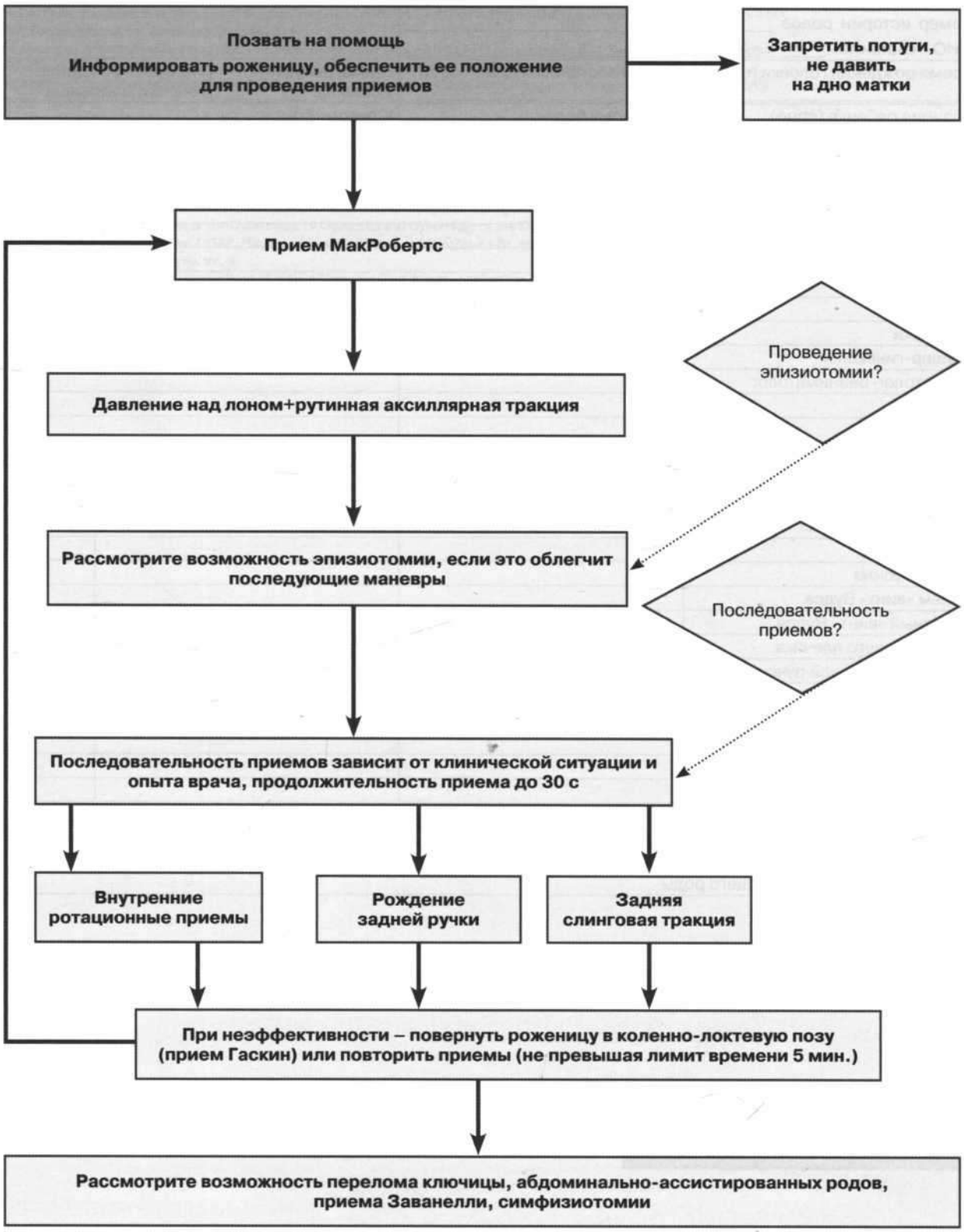
- При неэффективности вышеперечисленных приемов первой линии рекомендовано повторить их, не превышая суммарный период действий в 5 минут, или перейти к приемам второй линии.

Приемы второй линии для разрешения дистоции плечиков

Приемы второй линии	Техника выполнения
Прием «перелом ключицы плода»	Нащупать пальцем среднюю треть передней (верхней) ключицы плода и надавить пальцем снизу-вверх, в результате происходит перелом ключицы, и расстояние между плечиками плода уменьшается
Прием «симфизиотомия» (пересечение симфиза)	Операция проводится под местной анестезией. Пациентка находится в литотомической позиции с фиксацией разведенных ног не более чем на 80°. Мочевой пузырь опорожняют катетером. Указательный и средний пальцы одной руки вводят во влагалище, находят мочевой катетер и смещают его вместе с уретрой в сторону так, чтобы средний палец лежал прямо под суставной щелью лобкового симфиза. Скальпелем делают небольшой разрез на коже по средней линии на границе верхней и средней третей симфиза. Разрез продолжают через более глубокие слои, пока палец не почувствует кончик лезвия. Затем одним движением разрезают вниз 2/3 лобкового симфиза. После этого скальпель извлекают из раны и, повернув его на 180°, разрезают верхнюю треть. Разделение лонных костей не должно превышать ширину большого пальца или 2,5 см
Прием Заванелли (возвращение головки плода назад в родовые пути с последующим кесаревым сечением)	Осуществить поворот головки затылком кпереди (стреловидный шов в прямом размере), затем сгибание головки и осторожное введение ее назад в родовые пути. То есть выполняемые движения точно повторяют механизм рождения головки плода в обратном порядке. После вправления головки рука врача остается в родовых путях и продолжает постоянно давить кверху, удерживая головку внутри, пока операционная бригада не произведет кесарево сечение. Иногда при выполнении приема могут потребоваться острый токолиз и обезболивание
Прием «абдоминально-ассистированные роды»	Выполнить кесарево сечение в нижнем маточном сегменте с подтягиванием вверх переднего плечика, внутренним поворотом плода и установлением плечиков в косом размере таза. В результате облегчается опускание заднего плечика с последующим опусканием переднего и рождением плода через влагалище

Приложение 1.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ДИСТОЦИИ ПЛЕЧИКОВ ПЛОДА



Приложение 2.

Протокол-карта оказания помощи при ДП

Дата _____ Номер истории родов _____ ФИО пациентки _____		ФИО специалиста, заполнившего карту	
Время рождения головки плода _____	Время постановки диагноза ДП _____	Время рождения туловища _____	Интервал рождение головки /туловища _____
Позиция ребенка (лицо)	К правому бедру	К левому бедру	
Специалисты, присутствовавшие при рождении головки			
Акушерка			
Акушер-гинеколог			
Неонатолог			
Специалисты, оказывавшие помощьпри ДП			
Список	Время прибытия	Фамилия	
Акушерка			
Акушер-гинеколог			
Неонатолог-реаниматолог			
Применение приемов по разрешению ДП			
	Последовательность	Кто выполнял	Время
Прием МакРобертса			
Давление над лоном			
Эпизиотомия			
Прием Рубина			
Прием «винт» Вудса			
Обратный «винт» Вудса			
Захват заднего плечика			
Извлечение задней ручки			
Слинговая тракция			
Прием Гаскин			
Другое (указать):			
Состояние ребенка при рождении			
Оценка состояния по шкале Апгар на 1 мин	Оценка состояния по шкале Апгар на 5 мин	pH крови из артерии пуповины (при наличии возможности)	
ФИО, подпись врача, ведущего роды			

Литература/References

Список литературы см. по ссылке *https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics*

Сведения об авторах:
Баев Олег Родомирович, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель 1-го родильного отделения, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Карапетян Анна Овиковна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, врач родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(905)706-84-81; anne-89@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8555-144X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бабич Дмитрий Александрович, к.м.н., врач 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)295-05-05, babich.d@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

Authors' information:
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, Head Specialist in Obstetrics of Ministry of Healthcare of Russia, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anna O. Karapetyan, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, doctor at the Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(905)706-84-81, anne-89@mail.ru , https://orcid.org/0000-0001-8555-144X , 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dmitry A. Babich, MD, obstetrician gynecologist of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, d_babich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Working group on the development and revision of clinical recommendations https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

А.Н. МГЕРЯН, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА,
Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, Н.М. НАЗАРОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

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

A.N. MGERYAN, E.R. DOVLETKHANOVA, P.R. ABAKAROVA,
E.A. MEZHEVITINOVA, N.M. NAZAROVA, V.N. PRILEPSKAYA

PELVIC INFLAMMATORY DISEASE IN CLINICAL PRACTICE: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION

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

Определение	Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – заболевания воспалительного характера органов верхнего отдела женского репродуктивного тракта. Включают эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетания [1–4]. *Сальпингит* – воспалительное заболевание маточных труб. *Оофорит* – воспалительное заболевание яичников. *Тубоовариальный абсцесс* – гнойно-воспалительное образование с вовлечением яичника и маточной трубы. *Эндометрит* – воспалительное заболевание слизистой оболочки матки. *Параметрит* – воспалительное заболевание параметрия (околоматочной соединительной ткани, клетчатки). *Пельвиоперитонит* – воспалительное заболевание висцеральной и париетальной брюшины малого таза
МКБ-10	Шифры по Международной классификации болезней МКБ-10: N70.0 Острый сальпингит и оофорит. N70.9 Сальпингит и оофорит неуточненные. N71.0 Острые воспалительные заболевания матки. N71.1 Хронические воспалительные заболевания матки. N71.9 Воспалительная болезнь матки неуточненная. N73.0 Острый параметрит и тазовый целлюлит. N73.1 Хронический параметрит и тазовый целлюлит. N73.2 Параметрит и тазовая флегмона неуточненные. N73.3 Острый тазовый перитонит у женщин. N73.3 Хронический тазовый перитонит у женщин. N73.5 Тазовый перитонит у женщин неуточненный. N73.8 Другие уточненные воспалительные болезни женских тазовых органов. N73.9 Воспалительные болезни женских тазовых органов неуточненные

Эпидемиология	ВЗОМТ представляют серьезную проблему здравоохранения, оказывающую существенное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста, и занимают лидирующее положение в структуре общей гинекологической заболеваемости, являясь наиболее частой причиной госпитализации женщин [4, 7]. Ежедневно во всем мире население заражается более чем 1 млн инфекций, передающихся половым путем (ИППП), большинство из которых протекают бессимптомно [4, 9]. Ежегодно регистрируется около 374 млн новых случаев заражения одним из четырех излечимых ИППП: хламидиозом, гонореей, сифилисом и трихомониазом [4, 8, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется 448 млн новых случаев ВЗОМТ (до 60% от общего числа гинекологических заболеваний) [4]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), у более чем 1 млн женщин ежегодно диагностируется ВЗОМТ, из них примерно 2,5 млн – женщины репродуктивного возраста [5, 8, 9]. Пик заболеваемости приходится на возраст 17–28 лет и составляет 4–12%. Это связано с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции у молодых женщин [4–9]. ВЗОМТ является как клинической проблемой, так и проблемой общественного здравоохранения, поскольку может привести к бесплодию, а также явиться причиной потерь беременностей. Кроме того, исходами ВЗОМТ могут явиться хроническая тазовая боль, внематочная беременность, спаечный процесс в малом тазу [5–7]. Вышеперечисленные осложнения затрагивают каждую восьмую женщину с ВЗОМТ в анамнезе [6, 7]
Этиология и патогенез	Причиной развития ВЗОМТ чаще всего являются полимикробные ассоциации: условно-патогенные микроорганизмы (оппортунистические – облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные) и их ассоциации, в низких титрах присутствующие в составе нормальной микрофлоры влагалища и перианальной области (*Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Streptococcus spp.* и т.д.) [1, 7]. Преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций при нарушении барьерных механизмов защиты и локального иммунитета может способствовать хроническому течению вышеуказанных заболеваний, активации аутоиммунных процессов, а также нетипичным клиническим проявлениям в зависимости от особенностей синергизма между различными видами возбудителей [7–9]. К абсолютным патогенам, участвующим в развитии ВЗОМТ, относят *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis.* В настоящее время роль *Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в этиологии ВЗОМТ остается спорной, в сочетании с другими микроорганизмами они рассматриваются как возможные возбудители ВЗОМТ [1, 8, 9]. Несколько исследований показали взаимосвязь между ВЗОМТ и анаэробными бактериями, ассоциированными с бактериальным вагинозом (БВ), но остается неясным, влияет ли лечение БВ на снижение заболеваемости ВЗОМТ [8–10]. Воспалительный процесс развивается за счет ретроградного перемещения микроорганизмов из нижних отделов половых путей (восходящая инфекция), поражая верхние отделы репродуктивных органов [4, 5]. Другие пути заражения, такие как гематогенный и лимфатический, описаны, хотя встречаются гораздо реже. В остром периоде у пациенток могут развиваться эндометрит, сальпингит, тазовый перитонит или тубоовариальные абсцессы [4, 6]. Смешанный характер инфекции и высокая частота бесконтрольного многократного использования антибактериальных препаратов способствуют развитию антибиотикорезистентности, что усложняет лечение пациенток [4, 10]. В свою очередь, отсутствие своевременного лечения ВЗОМТ может привести к таким осложнениям, как хроническая тазовая боль, бесплодие, внематочная беременность, тубоовариальный абсцесс
Факторы риска	Факторы риска развития ВЗОМТ [1, 2, 11, 12]: • молодой возраст (до 25 лет) [2, 11]; • ранний возраст начала половой жизни (моложе 15 лет); • промискуитет (хаотичные половые сношения с многочисленными партнерами) [2, 11]; • смена полового партнера (в пределах последних 3 месяцев) [11]; • незащищенный половой акт; • ИППП у пациентки или ее партнера, в том числе в анамнезе [1, 2]; • ВЗОМТ в анамнезе; • акушерские и гинекологические операции и внутриматочные диагностические манипуляции [1, 2]; • введение внутриматочной спирали в течение последних 3 недель до появления симптомов, подозрительных на ВЗОМТ [12]

Классификация заболевания	***Классификация, предложенная Краснопольским В.И. и соавт., позволяет выделить следующие клинические формы ВЗОМТ [5].*** 1. Неосложненные: острый сальпингит, эндометрит, метроэндометрит. 2. Осложненные: пиосальпинкс, пиовар, параметрит, тубоовариальный абсцесс, абсцесс прямокишечно-маточного пространства, пельвиоперитонит, перитонит, сепсис. *По локализации:* • односторонний; • двусторонний. *По клиническому течению:* • острый – с выраженной клинической симптоматикой (менее 30 дней); • хронический – с неустановленной давностью заболевания или давностью более 30 дней. *По этиологическому фактору* ВЗОМТ разделяются на специфические и неспецифические [7]
Клиническая картина и жалобы	ВЗОМТ часто не диагностируются из-за большого разнообразия и тяжести симптомов [7, 13, 14]. Течение заболевания может быть бессимптомным. Многие женщины с трубным фактором бесплодия имеют гистологические признаки ВЗОМТ, несмотря на то, что у них в анамнезе нет указания на данный диагноз [14]. **Основным симптомом** ВЗОМТ является внезапное начало, появление жалоб на боли внизу живота или таза у сексуально активной женщины [14]. Иногда боль может быть двусторонней, усиливаться при половом акте, сопровождаться аномальным маточным кровотечением, учащенным мочеиспусканием, дизурией, избыточными выделениями из влагалища [2, 3, 16]. Симптомы могут быть слабовыраженными. Боль в правом подреберье, которая усиливается при движении и дыхании, может быть проявлением воспаления и спаек при перигепатите (синдроме Фитц–Хью–Кертиса), который является часто результатом хламидийной инфекции (возбудитель *Chlamydia trachomatis*) [2, 3]. В ряде случаев могут наблюдаться лихорадка или озноб, дизурия, рвота. Необходимо отметить, что данные симптомы не являются доминирующими и специфичными [15–17]. Большинство женщин с ВЗОМТ имеют признаки инфекции нижних отделов половых путей, такие как слизисто-гнойные выделения или увеличение количества лейкоцитов при микроскопии мазка влагалищного отделяемого [15–18]
Диагностика	Диагноз ВЗОМТ является клиническим, а визуализирующие и более инвазивные исследования предназначены для случаев диагностической неопределенности по поводу имеющихся осложнений (например, тубоовариальный абсцесс) [2, 11, 12, 14]. Диагноз ВЗОМТ может быть установлен в случае, если нет других причин вышеуказанных жалоб и проявлений. Группой риска по развитию ВЗОМТ являются сексуально активные женщины моложе 25 лет, а также пожилые женщины с ИППП в анамнезе, у которых присутствуют боли в нижней части живота или таза в сочетании с одним или несколькими клиническими вышеуказанными признаками ВЗОМТ. Предположительного диагноза достаточно для начала эмпирической антибактериальной терапии даже у пациентов с легкой симптоматикой. ***Возможность развития ВЗОМТ нельзя исключить у любой сексуально активной женщины! [8]*** Для улучшения диагностики ВЗОМТ выделены следующие объективные и субъективные симптомы, объединенные в предположительные, дополнительные и специфические критерии [7]. • **Предположительные критерии:** - болезненность при пальпации нижних отделов живота; - болезненные тракции шейки матки при бимануальном влагалищном исследовании; - болезненность при пальпации области придатков при бимануальном влагалищном исследовании. • **Дополнительные критерии:** - подъем температуры более 38,0°С; - большое количество лейкоцитов в вагинальном секрете; - слизисто-гнойные выделения из шейки матки; - повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ); - повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ); - положительный тест на *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*. • **Специфические критерии:** - биопсия эндометрия с патогистологическими признаками эндометрита; - обнаружение с помощью УЗИ или МРТ органов малого таза утолщенных, заполненных жидкостью маточных труб; - осумкованное образование в области яичников в сочетании со свободной жидкостью в малом тазу; - обнаружение признаков воспаления органов малого таза по данным лапароскопии.

Диагностика	**Всем пациенткам с подозрением на ВЗОМТ рекомендуется проводить:** - ***общий (клинический) анализ крови развернутый,*** у пациентки с ВЗОМТ может быть выявлен *лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (увеличение содержания палочкоядерных лейкоцитов), повышение уровня СОЭ [2, 4]. Однако отсутствие изменений в общем развернутом анализе крови не позволяет исключить инфекционный процесс и часто встречается при легкой и среднетяжелой формах ВЗОМТ [1–4, 7];* - ***исследование уровня СРБ в сыворотке крови [1–4, 7],*** *СРБ является информативным лабораторным маркером системного воспаления и отражает тяжесть воспалительного процесса, динамика его концентрации может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии [1–4, 7];* - ***в качестве маркера тубоовариального абсцесса может быть использовано повышение уровня прокальцитонина,*** *выше 0,33 нг/мл (чувствительность метода составляет 62%, специфичность 75%) [19];* - ***исследование крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С,*** *течение ВЗОМТ на фоне ВИЧ-инфекции может быть более тяжелым, возрастает риск образования тубоовариального абсцесса [1–3, 6];* - ***молекулярно-биологическое исследование отделяемого из половых путей на определение ДНК возбудителей ИППП (Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) [1–3, 6, 7],*** *отсутствие ИППП не исключает диагноз ВЗОМТ [1–3, 6, 7];* - ***микроскопическое исследование влагалищных мазков на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [1–3, 7],*** *биологический материал следует брать из цервикального канала или в процессе хирургического вмешательства (перитонеальная жидкость, содержимое абсцесса, фаллопиевых труб, эндометрия и др.) с помощью ватного тампона на предметное стекло;* - ***микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму*** (может быть использована, если определение ДНК возбудителей ИППП на месте невозможно), *повышение количества лейкоцитов в мазке может быть выявлено, однако неспецифично, так как нормальные значения уровня лейкоцитов могут определяться как при легком, так и хроническом течении инфекционного процесса [1–3, 7];* - ***микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [1, 2, 9, 15],*** *культуральное исследование позволяет выявить условно-патогенные микроорганизмы (Enterobacteriaceae, Streptococcus A и B групп, Enterococcus и др.) и более редкие возбудители ВЗОМТ (например, Actinomyces) [1, 9, 15];* - ***определение уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ) в крови для исключения эктопической беременности при наличии нарушений менструального цикла у пациентки с подозрением на ВЗОМТ [2, 7],*** *при отсутствии возможности срочного определения уровня бета-ХГЧ в крови может быть использован мочевой тест на беременность*
Дополнительные диагностические исследования	**Для дифференциальной диагностики:** • проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (по возможности трансвагинальным датчиком) [2, 4, 6, 7], - *отсутствие изменений при УЗИ не позволяет исключить ВЗОМТ [2, 4];* • проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациенток с распространенными формами и тяжелым течением ВЗОМТ, обширным спаечным процессом после ранее перенесенных операций с целью определения тактики ведения [2]; • проведение лапароскопии при неэффективности консервативного лечения и/или с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов малого таза [2, 3, 7], - *с целью исключения таких заболеваний как эктопическая беременность, острый аппендицит, дивертикулит, карцинома маточной трубы, рак яичника, инфильтративные формы эндометриоза и др. [3, 10];* проведение гистероскопии и биопсии эндометрия с дальнейшим патологоанатомическим исследованием биопсийного материала пациенткам с подозрением на хронический эндометрит и внутриматочные синехии, при бесплодии, двух и более неудачных попытках переноса эмбрионов, невынашивании беременности, аномальных маточных кровотечениях и др. [2, 7]

Лечение ВЗОМТ

Для лечения ВЗОМТ используется антимикробная, противовоспалительная, инфузионно-трансфузионная, антикоагулянтная, десенсибилизирующая терапия и др.

Основным компонентом в лечении ВЗОМТ является назначение антибактериальных препаратов.

Целью лечения является обеспечение элиминации всего спектра возможных возбудителей (гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др.) [2–7].

В процессе лечения необходимы тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата при отсутствии эффекта в течение 48–72 ч и/или развитии нежелательных побочных лекарственных реакций у пациентки [3, 9, 14, 16–18].

Лекарственная устойчивость представляет собой серьезную угрозу для снижения бремени ИППП во всем мире!

Амбулаторное лечение [2, 3, 9]

Рекомендуемые схемы	Цефтриаксон + Доксициклин *с или без* Метронидазол	250 мг в/м однократно + 100 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней *с или без* 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
	Офлоксацин *с или без* Метронидазол	200–400 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней *с или без* 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
	Офлоксацин + Метронидазол	400 мг перорально каждые 12 ч + 500 мг перорально каждые 12 ч в течение 14 дней (офлоксацин может быть заменен левофлоксацином 500 мг 1 раз в сутки)
	Левофлоксацин + Метронидазол	500 мг перорально каждые 24 ч + 500 мг перорально каждые 12 ч в течение 14 дней
Альтернативные схемы	Левофлоксацин *с или без* Метронидазол	500 мг перорально 1 раз в день *с или без* 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
	Офлоксацин *с или без* Метронидазол	200–400 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней *с или без* 500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
	Цефтриаксон + Азитромицин	500 мг в/м разовая доза + пероральный 1 г разовая доза с последующей второй дозой перорального азитромицина 1 г через 1 неделю
	Цефтриаксон + Азитромицин	250 мг в/м разовая доза + пероральный 1 г разовая доза с последующей второй дозой перорального азитромицина 1 г через 1 неделю
	Моксифлоксацин	400 мг перорально каждые 24 ч в течение 14 дней

Стационарное лечение [2, 9]		
Госпитализация для парентерального введения антибиотиков рекомендуется беременным или тяжело больным, у которых амбулаторное лечение оказалось неэффективным, при тубоовариальном абсцессе или если нельзя исключить необходимость неотложной хирургической помощи		
Рекомендуемые схемы	Клиндамицин + Гентамицин	900 мг в/в каждые 8 ч + 2 мг/кг в сутки с последующей поддерживающей до 1,5 мг/кг каждые 8 ч (можно 3–5 мг/кг каждые 24 ч)
	Доксициклин Клиндамицин	*с переходом:* на 100 мг перорально каждые 12 ч *или* 450 мг перорально каждые 6 ч
	Клиндамицин + Гентамицин	900 мг в/в каждые 8 ч + 2 мг/кг в сутки с последующей поддерживающей дозой 1,5 мг/кг каждые 8 ч (можно 3–5 мг/кг каждые 24 ч)
	Клиндамицин Доксициклин + Метронидазол	*с переходом:* на 450 мг перорально каждые 6 ч *или* 100 мг перорально каждые 12 ч + 500 мг перорально 2 раза в день каждые 12 ч
Альтернативные схемы	Ампициллин+[Сульбактам] + Доксициклин	3 г в/в каждые 6–8 ч + 100 мг перорально каждые 12 ч
	Офлоксацин + Метронидазол	400 мг в/в каждые 12 ч + 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней
	Азитромицин Метронидазол	в виде монотерапии в течение 1 недели (500 мг в/в для одной или двух доз с последующим приемом 250 мг каждые 24 ч перорально в течение 5–6 дней) *или* 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней в сочетании с 12-дневным курсом метронидазола
	Ципрофлоксацин + Доксициклин + Метронидазол	200 мг в/в каждые 12 ч + 100 мг в/в (или перорально) каждые 12 ч + 500 мг в/в каждые 8 ч в течение 14 дней

Комплексная терапия

Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и исход заболевания.

При длительно текущих воспалительных процессах проводимое лечение может не оказывать ожидаемого эффекта, так как воспаление – это полисистемное заболевание, которое поддерживается образованием провоспалительных медиаторов [16]. Основными из них являются циклооксигеназы. Циклооксигеназа II (ЦОГ-2) образуется под действием цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию, участвуя в синтезе простагландинов при воспалении [16].

Сексуально активные женщины имеют сниженную местную иммунологическую защиту – эволюционно сложенный механизм, направленный на обеспечение имплантации, но создающий благоприятную почву для развития инфицирования. Воздействие неблагоприятных факторов в период «окна уязвимости» повышает риск инфицирования и снижает эффективность проводимой терапии [10, 22].

Общее снижение иммунологической резистентности организма к инфекциям и наличие хронической эндогенной интоксикации являются предрасполагающими факторами повышения риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин.

Ведущая функция в формировании иммунитета принадлежит интерферонам, являющимся важнейшим компонентом врожденной неспецифической защиты организма от инфекций.

Это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказывающих эффективное терапевтическое воздействие и направленных на восстановление функции нарушенного иммунного статуса пациентки в целом или же на конкретное звено в иммунной системе, и является прямым посылом для использования иммуномодулирующих средств [20, 21].

При частых рецидивах, тяжелом течении заболевания, выраженной иммуносупрессии, неэффективности антибактериального лечения с целью повышения эффективности терапии целесообразно включение в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов.

Примером иммуномодулятора, сочетающего вышеперечисленные эффекты, является аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит) – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью, разрешенное к клиническому применению с 1997 г. Галавит – единственный иммуномодулятор с зарегистрированным противовоспалительным действием (код АТХ: L03, M01), являющийся препаратом, обладающим не только иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами, но и мембранопротективным, антиоксидантным и репарационным действиями. Выступает в роли модулятора провоспалительных и противовоспалительных механизмов, нормализуя фагоцитарную активность макрофагов, фибробластов, синовиоцитов и др., чем обеспечивает восстановление иммунитета, как адаптивного, так и врожденного [22, 23]

Противовоспалительная, иммуномодулирующая терапия	Схемы применения Галавита дополнительно к антибактериальной терапии. • *Порошок для внутримышечных инъекций 100 мг №5* Препарат вводят внутримышечно, перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или 0,9% раствора хлорида натрия. По 100 мг ежедневно 5 инъекций, затем по 100 мг через день 15 инъекций [22]. • *Суппозитории ректальные 100 мг №10* По 1 суппозиторию ежедневно в течение 5 дней, затем – по 1 суппозиторию через день – 15 суппозиториев [23].

Ряд авторов отметили эффективность применения Галавита в комплексной терапии острых ВЗОМТ за счет сочетания противовоспалительного и иммуномодулирующего действий препарата, что способствовало более быстрому клиническому излечению и сокращению в 1,6 раза длительности реабилитационного периода [24, 25]. Включение Галавита в комплексную терапию хронического эндометрита ускорило купирование симптомов заболевания, кроме того, был отмечен несомненный положительный эффект в восстановлении структурно-функциональных повреждений эндо- и миометрия у подавляющего большинства пациенток детородного возраста (99 и 94% соответственно) за счет коррекции иммунологических нарушений [26, 27]. Эффективность лечения ряда ИППП, имеющих хроническое рецидивирующее течение (хламидийная, микоплазменная инфекция), при дополнении к этиотропной антимикробной терапии иммуномодулятора Галавита значимо повышалась и обеспечивала достижение эрадикации более 90–95%, а также снижение частоты рецидивов [27, 28].

При частых рецидивах, тяжелом течении заболевания, выраженной иммуносупрессии, неэффективности антибактериального лечения целесообразно включение в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов.

Галавит способствует повышению эффективности антибактериальной терапии, сокращает частоту и длительность рецидивов, позволяет добиться стабильной ремиссии, увеличения длительности межрецидивного периода и снижает частоту развития осложнений, что может служить обоснованием для включения препарата в состав комплексных методов лечения [16, 29].

Литература/References

1. *Workowski K.A., Bolan G.A.*; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 54(RR-03): 1-37.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Inflammatory diseases of the female pelvic organs. 2021. (in Russian)].
3. *Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J.* 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int. J. STD AIDS. 2018; 29(2): 108-14. https://doi.org/10.1177/0956462417744099.
4. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). Available at http://www.who.int/ Accessed 22 August 2022.
5. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I. et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm. Rep. 2021; 70(4): 1-187. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
6. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Pelvic inflammatory disease. Guideline. 2019.
7. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.; 2020. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B.*, ed. Gynecology. National Guide. Moscow; 2020. (in Russian)].
8. *Yusuf H., Trent M.* Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. Ther. Clin. Risk Manag. 2023; 19: 183-92. https://doi.org/10.2147/TCRM.S350750.
9. *Curry A., Williams T., Penny M.L.* Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. Am. Fam. Physician 2019;100(6):357-64.
10. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. 30.11.2022. [Federal State Statistics Service. Incidence of the population with socially significant diseases. 30.11.2022. (in Russian)]. https://rosstat.gov.ru/folder/13721
11. *Селихова М.С., Солтыс П.А., Смольянинов А.А.* Роль гормональной контрацепции в сохранении репродуктивного потенциала пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(2):102-6. [Selikhova M.S., Soltys P.A., Smol'yaninov A.A. Hormonal contraception and its role for the maintenance of reproductive potential in women with pelvic inflammatory disease. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(2):102-6. (in Russian)].
12. *Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V., Franik S., Ross J.D.C.* Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Sex Transm. Infect. 2019; 95(1): 21-7. https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053693.
13. *Das B.B., Ronda J., Trent M.* Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. Infect. Drug Resist. 2016; 9: 191-7. https://doi.org/10.2147/IDR.S91260.
14. *Wiesenfeld H.C., Sweet R.L., Ness R.B., Krohn M.A., Amortegui A.J., Hillier S.L.* Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. Sex Transm. Dis. 2005; 32(7): 400-5. https://doi.org/10.1097/01.olq.0000154508.26532.6a.
15. *Patton D.L., Wolner-Hanssen P., Zeng W., Lampe M., Wong K., Stamm W.E., Holmes K.K.* The role of spermatozoa in the pathogenesis of Chlamydia trachomatis salpingitis in a primate model. Sex Transm. Dis. 1993; 20(4): 214-9.
16. *Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н.* Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Медицинский Совет. 2018; (7):40-4. [Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Mgeryan A.N. Medical aspects of pelvic inflammatory diseases. Medical Council. 2018; (7):40-4. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-40-44.
17. *Mikamo H., Iwasaku K., Yamagishi Y., Matsumizu M., Nagashima M.* Efficacyand safety of intravenous azithromycin followed by oral azithromycin for the treatment of acute pelvic inflammatory disease and perihepatitis in Japanese women. J. Infect. Chemother. 2014; 20(7): 429-35. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.04.001.
18. *Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А.* Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(4): 23-8. [Pestrikova T.Iu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015;15(4):2328. (in Russian)]. https://doi.org/10.17116/rosakush201515423-28.
19. *Kintner J., Lajoie D., Hall J., Whittimore J., Schoborg R.* Commonly prescribed β-lactam antibiotics induce C. trachomatis persistence/stress in culture at physiologically relevant concentrations. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2014; 4: 44. https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00044.
20. *Летяева О.И., Гизингер О.А.* Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом. Гинекология. 2011; 13(1): 40-5. [Letyaeva O.I., Gizinger O.A. Immunomodulatory therapy as a way to correct immunomicrobiological disorders of the urogenital tract in chlamydial infection complicated by bacterial vaginosis. Gynecology. 2011; 13(1): 40-5. (in Russian)].
21. *Медянникова И.В., Кравченко Е.Н.* Иммунокорригирующая терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела женской половой сферы. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 107-10. [Medyannikova I.V., Kravchenko Ye.N. Immunomodulatory therapy for inflammatory diseases of the lower female sphere. Obstetrics and Gynecology. 2010; (5): 107-10. (in Russian)].
22. Инструкция по медицинскому применению Галавит инъекции 100 мг. Регистрационный номер Р N000088/02. [Instructions for medical use of Galavit injection 100 mg. Registration number P N000088/02 (in Russian)].
23. Инструкция по медицинскому применению Галавит суппозитории ректальные 100 мг. Регистрационный номер Р N000088/03. [Instructions for medical use Galavit suppositories rectal 100 mg. Registration number P N000088/03. (in Russian)].
24. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Кагламанова Ж.А.* Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4(2): 34-7. [Strizhakov A.N., Davydov A.I., Kagramanova Zh.A. A pathogenetic justification of immune correcting therapy of patients with acute inflammation of uterine adnexa. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2005; 4(2): 34-7. (in Russian)].

25. *Уракова Н.А., Ипатова Т.В.* Иммунотерапия как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 1(2): 120-3. [Urakova N.A., Ipatova T.V. Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of comprehensive treatment of pelvic inflammatory diseases. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):120-3. (in Russian)]. https://doi.org/ 10.32364/2618-8430-2018-1-2-120-123.
26. *Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В., Мельник Т.Н., Липовенко Л.Н., Позднякова Т.И.* Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2004; 5: 26-9. [Krasnopolsky V.I., Serova O.F., Tumanova V.A., Zarochentseva N.V., Melnik T.N., Lipovenko L.N., Pozdnyakova T.I. Impact of infections on the female reproductive system. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2004; 5: 26-9. (in Russian)].
27. *Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В.* Иммуномодулирующая терапия программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 6(1): 36-8. [Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulatory therapy in a rehabilitation program in patients with chronic endometritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2006; 6(1): 36-8. (in Russian)].
28. *Загртдинова Р.М., Боголюбская А.Л., Димакова Е.В.* Оптимизация лечения урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин. Акушерство и гинекология. 2014; 9: 103-7. [Zagrtdinova R.M., Bogolyubskaya A.L., Dimakova E.V. Optimization of urogenital Mycoplasma infection treatment in women. Obstetrics and Gynecology. 2014; (9): 103-7. (in Russian)].
29. *Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В.* Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(3): 17-20. [Serov V.N., Tsaregorodtseva M.V., Koroleva A.V. Role of the immunomodulatory effect of Galavit in the treatment of patients with chronic small pelvic inflammatory diseases of chlamydial genesis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2011; 11(3): 1720. (in Russian)].

Сведения об авторах:
Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, a_ mgeryan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., с.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, p_abakarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., в.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_mejevitinova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назарова Ниса Мирзоевна, д.м.н., в.н.с., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya @oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anna N. Mgeryan, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, a_mgeryan@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elmira R. Dovletkhanova, PhD, Senior Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Patimat R. Abakarova, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, abakarova2002@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elena A. Mezhevitinova, PhD, Leading Researcher, Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, mejevitinova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Nisa M. Nazarova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

8 800 707 71 81

БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ

GALAVIT.RU

ГАЛАВИТ — ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГАЛАВИТ®

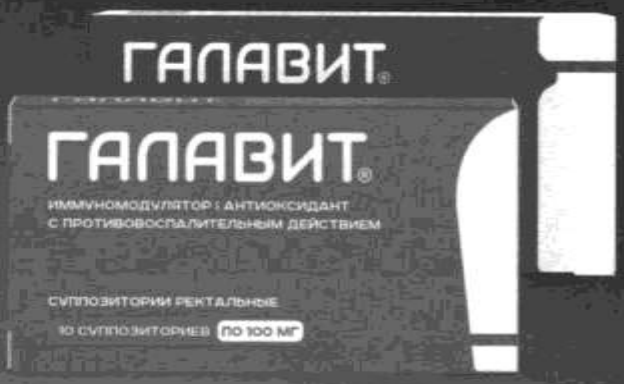
ИММУНОМОДУЛЯТОР С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ СТОЙКОЙ ЭЛИМИНАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ[1,2]

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И РЕЦИДИВОВ[1]

СПОСОБСТВУЕТ СОКРАЩЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И УСКОРЕНИЮ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ[1,2]

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ[3]



1. Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе. Медицинский совет. 2022;16(16):2–9. **2.** Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2019; 21 (3): 30–34 **3.** Усовецкий И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавит в лечении урогенитальных инфекций / И.А. Усовецкий // Terra Medica. – 2004. - №2.-С.21-22.

РУ Р N000088/02, Р N000088/03. Для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

РЕКЛАМА

ОРДИНАТОРСКАЯ СЭЛВИМ

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА, А.Н. МГЕРЯН,
Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

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

E.R. DOVLETKHANOVA, P.R. ABAKAROVA, A.N. MGERYAN,
E.A. MEZHEVITINOVA, V.N. PRILEPSKAYA

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

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

Применение витамина D у пациенток с CIN I/II/III в период динамического наблюдения

Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения, CIN классифицируют как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести – LSIL и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести – HSIL [1].

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени. LSIL включает койлоцитоз, CIN I и кондиломы шейки матки.

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени. HSIL включает CIN II (умеренная дисплазия), CIN III (тяжелая дисплазия и преинвазивный рак (CIS))

Коды по МКБ-10	N 87 Дисплазия шейки матки N 87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки N 87.1 Умеренная дисплазия шейки матки N 87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках N 87.9 Дисплазия шейки матки неуточненная

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) – предраковое поражение, встречающееся у женщин репродуктивного возраста, характеризующееся нарушением созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия шейки матки.

CIN инициируются персистирующей инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВР), которая поддерживает прогрессию повреждений эпителия до инвазии. Около 90% случаев CIN и 99% случаев рака шейки матки возникают у ВПЧ-положительных пациенток [2–4].

ВПЧ является основной, хотя и недостаточной причиной рака шейки матки. Помимо присутствия ВПЧ, с возникновением рака шейки матки связаны дополнительные множественные факторы риска, такие как сексуальные отношения в раннем возрасте, большое количество половых партнеров, длительный прием оральных контрацептивов или других гормональных препаратов, подавление и изменение иммунитета.

Развитие ВПЧ в организме человека, тяжесть ВПЧ-ассоциированных заболеваний неразрывно связаны с состоянием как системного, так и локального иммунитета «хозяина». На состояние иммунитета оказывают влияние множество факторов, в том числе недостаток или дефицит определенных витаминов [5].

В исследовании, опубликованном в 2021 г., было отмечено, что к группе риска по развитию CIN относятся пациенты с нарушениями фолатного цикла и низким уровнем витамина B_{12}. Уровни витамина B_{12} у пациентов с ВПЧ ВР были значительно ниже, чем у пациентов с отрицательным ВПЧ-тестом [6].

Ряд научных исследований показывают важную роль витамина D в формировании иммунитета и, как следствие, повышении процента регрессии CIN I и снижении риска рецидива CIN II/III после эксцизии. С целью профилактики ВПЧ-ассоциированных неопластических изменений шейки матки необходимо поддерживать достаточный уровень 25(OH)D в сыворотке крови для функциональной активности противовирусной системы иммунитета [7–9]

Этиология	ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 30, 31, 33, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 57–59, 61, 62, 64, 67–70-й типы. ВПЧ поражает базальные и незрелые метапластические клетки многослойного плоского эпителия. Репликация ДНК-вируса и синтез капсидных белков изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии. Встраиваясь в геном клетки, вирус трансформирует нормальные клетки эпителия до CIN II–III/CIS *(cancer in situ)* [2–3]
Кофакторы	Ранний дебют половой жизни (до 18 лет); большое число половых партнеров; инфекции, передаваемые половым путем; вульвовагиниты; бактериальный вагиноз; курение (никотин и другие компоненты дыма обнаруживаются в отделяемом цервикального секрета); длительное использование гормональной контрацепции; травмы шейки матки; пренебрежение методами барьерной контрацепции; генетическая предрасположенность; наличие иммунокомпрометирующих заболеваний (гепатит B, C, ВИЧ), иммуносупрессивная терапия [2–5]
Жалобы	Специфические жалобы отсутствуют
Диагностика	
Цитологическое исследование шейки матки	• Является первоочередным методом скрининга, согласно нормативным документам РФ [1]. • Признано классическим методом и рекомендовано ВОЗ для проведения в масштабах национальных программ [1, 4, 13]
ВПЧ-тестирование	• ВПЧ-тестирование: ПЦР в режиме реального времени, позволяющее идентифицировать генотип ВПЧ [1, 4]
Кольпоскопия	• Высокоинформативный метод ранней диагностики заболеваний шейки матки. • Не скрининговый, часто субъективен. • Требует квалифицированной подготовки специалистов. • Кольпоскопическое заключение зависит от опыта врача. *Для LSIL характерны слабовыраженные изменения: медленно проявляющаяся ацето-белость, нежная мозаика, нежная пунктация [4].* *Для HSIL характерны более выраженные изменения: быстрое появление плотного ацетобелого эпителия, грубой мозаики, грубой пунктации [4]*
Биопсия шейки матки	• Прицельная, при необходимости – мультифокальная с последующим гистологическим исследованием биоптата. • Получение эндоцервикального образца (в случае *неполной визуализации стыка при LSIL и обязательное исследование при HSIL*) [10–11, 14]
Гистологическое исследование биоптата	• Имеет уровень «золотого стандарта» диагностики предрака и рака шейки матки [10, 11]. • Не является скрининговым методом. • Используется в клинической практике на этапе окончательной постановки диагноза

Иммуноцитохимическое/ иммуногистохимическое исследование (ИЦХ/ИГХ) определение биомаркеров – двойное иммуноокрашивание p16 (INK4a)/Ki-67	ИЦХ рекомендуется индивидуально при аномальной цитологии (ASCUS, ASC-H, LSIL) как дополнение к гистологическому методу исследования, для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки. *Рекомендовано как дополнительный тест в случаях получения сомнительных результатов цитологических мазков у пациенток моложе 30 лет [4, 11, 13]*
Материал для исследования	• Соскобы с шейки матки для цитологического исследования, определения ДНК-ВПЧ, ИЦХ-исследования [4, 11]. • Биоптат шейки матки с последующим гистологическим исследованием (и ИГХ-исследованием по показаниям) [11]
Ведение женщин с LSIL	
Молодые и/или планирующие беременность пациентки	С морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля 1 раз в 6 месяцев и ВПЧ-тестирования 1 раз в 12 месяцев. Деструктивное лечение рекомендуется в случае отсутствия регрессии через 18–24 месяцев [11, 13]
Беременность	Тактика такая же, как и у небеременных женщин различных возрастных категорий. Беременным старшего возраста (35 лет и старше) рекомендовано проведение кольпоскопии. При отсутствии подозрения на инвазивное поражение – повторное обследование *не ранее*, чем через 6 недель после родов [11, 13]
Женщины в постменопаузе	Проведение ВПЧ-тестирования и кольпоскопии, по результатам которых планируется дальнейшая тактика
Пациентки с иммуно-компрометирующими заболеваниями	Проведение ВПЧ-тестирования и кольпоскопии, по результатам которых планируется дальнейшая тактика [11, 13]
Активное ведение пациенток с CIN I с применением эксцизии или аблации может быть рекомендовано: *- при персистенции CIN I более 18 месяцев;* *- возрасте пациентки старше 35 лет;* *- неполной визуализации стыка;* *- обширном поражении;* *- невозможности дальнейшего динамического наблюдения*	
Лечение	**Эксцизионные методы** (радиоволновая хирургия, ДЭК и др.). **Аблативные методы** (CO_2-лазер, криодеструкция и др.)

Назначение витамина D пациенткам с LSIL в период динамического наблюдения может повысить шанс элиминации ВПЧ, а также снизить риск рецидива у пациенток с HSIL после эксцизионных методов лечения [8–11]. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включили пациенток в возрасте 18–55 лет с диагнозом CIN I, выставленным на основе специфических диагностических процедур (кольпоскопии, биопсии, гистологического исследования). Участниц поровну распределили в 2 группы: в 1-й пациенткам назначали витамин D в дозе 50 000 МЕ 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев, что эквивалентно ~4000 МЕ в сутки, во 2-й — плацебо. Через полгода у большинства женщин первой группы наблюдали регрессию CIN I по сравнению с группой плацебо (84,6 и 53,8% соответственно) [8].

Компенсация дефицита витамина D имеет большое значение в программе профилактики предраковых заболеваний и рака шейки матки [9, 10].

До 70–80% населения в РФ могут иметь дефицит витамина D. Согласно клиническим рекомендациям РАЭ, при невозможности провести анализ на витамин D у пациентов без факторов риска (ожирение и пр.) безопасно применение витамина D в дозировках не выше 4000 МЕ в день в течение полугода, с факторами риска – не выше 10 000 МЕ в день в течение полугода [16].

При подтвержденном дефиците (анализ крови на витамин D (25(OH)D)) ежедневная дозировка колекальциферола достигает 8000 МЕ или 50 000 МЕ в неделю на период 2 месяцев.

В качестве профилактики при достаточном уровне витамина D рекомендован прием колекальциферола 2000 МЕ в сутки или 10 000 МЕ в неделю, у пациенток с индексом массы тела выше 30 кг/м^2 – 3000–6000 МЕ витамина D в сутки длительно [16, 17]

Профилактика	**ФортеДетрим (колекальциферол), капсулы № 30 с дозировкой 4000 или 10 000 МЕ.** Единственный лекарственный препарат в РФ с лечебными дозировками (выше 2000 МЕ в капсуле), зарегистрированный в статусе лекарственного средства [17]. Показания к применению: лечение и профилактика дефицита и недостаточности витамина D у взрослых. ***Схемы коррекции и поддержания уровня витамина D согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов "Дефицит витамина D" (2021)*** **Коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл):** 6000–8000 МЕ (2 капсулы Фортедетрим 4 000 МЕ) в день в течение 8 недель внутрь; 50 000 МЕ (5 капсул Фортедетрим 10 000 МЕ) еженедельно в течение 8 недель внутрь; 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь; 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь. **Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D 20–29 нг/мл):** 6000–8000 МЕ (2 капсулы Фортедетрим 4 000 МЕ) в день в течение 4 недель внутрь; 50 000 МЕ (5 капсул Фортедетрим 10 000 МЕ) еженедельно в течение 4 недель внутрь; 200 000 МЕ однократно внутрь; 150 000 МЕ однократно внутрь. **Поддержание уровня витамина D>30 нг/мл:** 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь; 6000–14 000 МЕ (1 капсула Фортедетрим 10 000 МЕ) однократно в неделю внутрь
Наблюдение	Цитологическое исследование – 1 раз в 6 месяцев; ВПЧ-тест – 1 раз в 12 месяцев. При получении двух негативных результатов (NILM) рекомендован рутинный скрининг
Ведение женщин с HSIL	
Молодые и/или планирующие беременность пациентки	– с морфологически подтвержденным диагнозом HSIL (CIN II–III): • HSIL и ВПЧ (+/-) старше 25 лет – кольпоскопия и петлевая эксцизия или конизация; • HSIL и ВПЧ (+/-) младше 25 лет – кольпоскопия и биопсия шейки матки
Беременность	У беременных с гистологическим заключением CIN II–III рекомендованы дополнительные кольпоскопические и цитологические исследования с интервалом не чаще, чем каждые 12 недель (3 месяца). Повторная биопсия рекомендуется только в случае подозрения на инвазивный процесс (если внешний вид поражения ухудшается или если цитология указывает на инвазивный рак). Диагностическая эксцизионная процедура рекомендуется только при подозрении на инвазию. Если не выявлен инвазивный рак – лечение неприемлемо. Кольпоскопия и цитологическое исследование с целью решения вопроса о дальнейшей тактике ведения проводятся не ранее чем через 6 недель после родов [12, 14]
Пациентки с иммуно-компрометирующими заболеваниями	Рекомендуются наблюдение после хирургического лечения HSIL с проведением цитологического исследования и ПЦР на ВПЧ ВР с целью раннего выявления рецидива в соответствии с клиническими рекомендациями [12, 14]
Лечение	Рекомендуется проводить хирургическое лечение при HSIL (CIN II, CIN III) – эксцизию шейки матки или конизацию (обширную петлевую эксцизию зоны трансформации (LLETZ) или холодный нож) с обязательным последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса

При эксцизии необходимо иссечь всю зону трансформации с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При полной визуализации стыка эпителиев, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм. При неполной визуализации стыка эпителиев глубина иссечения увеличивается до 10 мм, а при наличии эндоцервикального компонента – до 15 мм (конизация) [12, 14]. *У женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при p16 негативном результате ИГХ-исследования допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет [12, 14, 15].* *В случае отсутствие регресса перейти к активной тактике (эксцизия шейки матки). У пациенток с диагнозом CIN II в биоптате при p16-позитивном результате ИГХ-исследования рекомендована безотлагательная эксцизия шейки матки [14, 15].* ***Объем хирургического вмешательства считается адекватным, если при патологоанатомическом подтверждении диагноза отсутствуют опухолевые клетки в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала [12, 14]***	
Наблюдение	После хирургического лечения HSIL проводятся цитологическое исследование шейки матки и ВПЧ-тестирование. Первое цитологическое исследование проводится через 3 месяца после хирургического лечения, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее – ежегодно в течение 20 лет [14]. *Согласно Клиническим рекомендациям, цитологическое исследование целесообразно дополнить ВПЧ-тестированием [12].* Для лечения рецидива CIN II/III предпочтительным методом является конизация, в некоторых случаях возможна гистерэктомия [12, 14]
Причины рецидивов	Персистенция ВПЧ ВР. Повторное инфицирование ВПЧ ВР
Было исследовано и разработано несколько терапевтических стратегий для лечения рака, направленных на регуляцию метаболизма и активности витамина D. Прием витамина D3 в течение 6 месяцев среди женщин с CIN I/II/III оказал благотворное влияние на рецидив CIN I/II/III [8–11]. С целью оценки влияния препаратов витамина D на рецидивы и метаболический статус пациенток с CIN II или III было проведено исследование, в котором приняли участие пациентки 25–65 лет с установленным CIN II–III после выполнения эксцизии. Всех женщин распределили в 2 группы – принимающих витамин D (50 000 МЕ 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев, что эквивалентно ~4000 МЕ в сутки) и плацебо. Частота рецидивов CIN I/II/III в группах составила 18,5 и 48,1%, а CIN II–III – 3,7 и 14,8% соответственно [9]. В проведенных исследованиях авторами рекомендовано назначение приема витамина D в лечебных (при наличии дефицита) и/или профилактических дозах с учетом наличия у пациенток факторов риска. Для оценки статуса пациента по витамину D измеряются концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с целью последующего выбора схемы применения препарата [8–11]	

Профилактика рецидива	**ФортеДетрим (колекальциферол), капсулы № 30 с дозировкой 4000 или 10 000 МЕ.** Единственный лекарственный препарат в РФ с лечебными дозировками (выше 2000 МЕ в капсуле) в статусе лекарственного средства. Показания к применению: лечение и профилактика дефицита и недостаточности витамина D у взрослых [17]. ***Схемы коррекции и поддержания уровня витамина D согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов "Дефицит витамина D" (2021)*** **Коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл):** 6000–8000 МЕ (2 капсулы Фортедетрим 4 000 МЕ) в день в течение 8 недель внутрь; 50 000 МЕ (5 капсул Фортедетрим 10 000 МЕ) еженедельно в течение 8 недель внутрь; 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь; 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь. **Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D 20–29 нг/мл):** 6000–8000 МЕ (2 капсулы Фортедетрим 4 000 МЕ) в день в течение 4 недель внутрь; 50 000 МЕ (5 капсул Фортедетрим 10 000 МЕ) еженедельно в течение 4 недель внутрь; 200 000 МЕ однократно внутрь; 150 000 МЕ однократно внутрь. **Поддержание уровня витамина D >30 нг/мл:** 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь; 6000–14 000 МЕ (1 капсула Фортедетрим 10 000 МЕ) однократно в неделю внутрь
Первичная профилактика	**Вакцинация** Как первичную профилактику ВОЗ рекомендует включить плановую вакцинацию против папилломавирусной инфекции в национальные программы иммунизации. В России сертифицированы 2 вакцины – двухвалентная и четырехвалентная. По данным позиционной статьи ВОЗ, при трехдозовой схеме введения имеющиеся вакцины против ВПЧ обеспечивают некоторую перекрестную защиту [18–20]. ***Необходимо отметить, что проведение вакцинации против ВПЧ не изменяет принципы скрининговой программы***

Назначение витамина D пациенткам с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями в период динамического наблюдения может повысить шанс самоэлиминации ВПЧ, пациенткам с HSIL после эксцизии – снизить риск рецидива.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, женщинам с CIN I необходимо динамическое наблюдение в течение 18–24 месяцев. В этот период следует рекомендовать им до 4000 МЕ колекальциферола в сутки на срок до 6 месяцев с целью увеличения количества пациенток с регрессией CIN I. При CIN II/III показано оперативное вмешательство, после которого для снижения риска рецидива можно применять те же 4000 МЕ витамина D в сутки в течение 6 месяцев.

ФортеДетрим позволяет пациенткам компенсировать подтвержденный анализом дефицит витамина D при его наличии или поддерживать необходимый уровень, применяя максимально удобные схемы согласно клиническим рекомендациям – с приемом минимального количества капсул. При невозможности провести анализ на витамин D имеющиеся дозировки ФортеДетрима также позволяют закрыть потребность в необходимых безопасных дозировках у пациенток как с факторами риска, так и без них [8–11]

Литература/References

1. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. *zur Hausen H.* Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. Virology. 2009; 384(2): 260-5. https://dx.doi.org/ 10.1016/ j.virol.2008.11.046.

3. *Elit L., Levine M.N., Julian J.A., Sellors J.W., Lytwyn A., Chong S. et al.* Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical Intraepithelial neoplasia: randomized trial in Canada and Brazil. Cancer. 2011; 117(7): 1438-45. https://dx.doi.org/10.1002/cncr.25635.
4. *Прилепская В.Н., Сухих Г.Т.*, ред. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных неоплазий. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 80с. [Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T., ed. Diagnosis, treatment and prevention of cervical neoplasia. Moscow: MEDpress-inform; 2020. 80p. (in Russian)].
5. *Asiaf A., Ahmad S.T., Mohammad S.O., Zargar M.A.* Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. Eur. J. Cancer. Prev. 2014; 23(3): 206-24. https://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f273.
6. *Yenigul N.N., Yilmaz F.Y., Ayhan I.* Can Serum Vitamin B_{12} and Folate Levels Predict HPV Penetration in Patients with ASCUS? Nutr. Cancer. 2021; 73(4): 602-8. https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2020.1807030.
7. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А.* О противовирусных эффектах витамина D. Медицинский Совет. 2020; (3): 152-8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. About antiviral effects of vitamin D. Medical Council. 2020; (3): 152-8. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
8. *Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F., Aghadavod E., Karamali M., Kashanian M., Asemi Z.* Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm. Cancer. 2017; 8(1): 58-67. https://dx.doi.org/10.1007/s12672-016-0278-x.
9. *Vahedpoor Z., Mahmoodi S., Samimi M., Gilasi H.R., Bahmani F., Soltani A. et al.* Long-term vitamin D supplementation and the effects on recurrence and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Nutr. Metab. 2018; 72(2): 151-60. https://dx.doi.org/10.1159/000487270.
10. *Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К.* Влияние приема витамина D у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; (4): 17-23. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. The effect of vitamin D in patients with HPV-associated cervical diseases. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022; (4): 17-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.46393/27826392_2022_4_17.
11. *Li D., Liu Y., Kong D., Papukashvili D., Rcheulishvili N., Zhao H. et al.* Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of CIN2+ in Shanxi Population. Biomed Res. Int. 2022; 2022: 6875996. https://dx.doi.org/10.1155/2022/6875996.
12. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. 2020–2021–2022 (31.05.2021). Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical erosion and ectropion. 2020-2021-2022 (31.05.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)].
13. *Castle P.E., Gage J.C., Wheeler C.M., Schiffman M.* The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. Obstet. Gynecol. 2011; 118(6): 1222-9. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318237caf4.
14. *Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K., Katki H.A., Kinney W.K., Schiffman M., Solomon D., Wentzensen N., Lawson H.W.*; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J. Low Genit. Tract Dis. 2013; 17(5 Suppl 1): S1-S27. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e318287d329.
15. *Cox J.T., Schiffman M., Solomon D.*; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188(6): 1406-12. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.461.
16. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А.* Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24(4): 4-26. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Povaliaeva A.A., Rozhinskaya L.Ya. et al. Draft Federal Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021; 24(4): 4-26. (in Russian)]. https://doi.org/10.14341/osteo12937.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата ФортеДетрим. [Instructions for medical use of the drug ForteDetrim. (in Russian)].
18. WHO. Vaccines in national immunization programme update. 10 October 2019. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/
19. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Брико Н.И., Лопухов П.Д., Сухих Г.Т., Уварова Е.В., Прилепская В.Н., Поляков В.Г., Гомберг М.А., Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Белоцерковцева Л.Д., Мельникова А.А., Батыршина Л.Р.* Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(2): 107-17. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Selimzianova L.R., Chemakina D.S., Lobzin Yu.V., Kharit S.M., Briko N.I., Lopukhov P.D., Sukhikh G.T., Uvarova E.V., Prilepskaya V.N., Polyakov V.G., Gomberg M.A., Krasnopolskiy V.I., Zarochentseva N.V., Kostinov M.P., Belotserkovtseva L.D., Melnikova A.A., Batyrshina L.R. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines. Current Pediatrics. 2017; 16(2): 107-17. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1711.
20. Вакцины против вируса папилломы человека: документ по позиции ВОЗ – май 2017. [Human papillomavirus vaccines: WHO position paper - May 2017]. https://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Сведения об авторах:
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., с.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, p_abakarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, a_ mgeryan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., в.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_mejevitinova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya @oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
ELmira R. Dovletkhanova, PhD, Senior Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Patimat R. Abakarova, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, abakarova2002@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Anna N. Mgeryan, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, a_mgeryan@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elena A. Mezhevitinova, PhD, Leading Researcher, Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, mejevitinova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

ФортеДетрим

Лечение дефицита и недостаточности витамина D

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НА ПРАКТИКЕ

- ✔ Первый лекарственный препарат витамина D с дозировкой 4000 и 10 000 МЕ в России[1,2]
- ✔ Сафлоровое масло в составе для оптимального усвоения витамина D*
- ✔ Минимальное количество капсул[3] для достижения необходимой насыщающей дозы для взрослых**
- ✔ 1 капсула 4000 МЕ в день для поддержания адекватного уровня витамина D у пациентов с ИМТ ≥30 кг/кв.м[4]

Минимум капсул для насыщающей дозы

Максимально простой состав: колекальциферол и сафлоровое масло[2]

* Сафлоровое масло на 80% состоит из длинноцепочечных (ДЦ) триглицеридов (ТГ). ДТГ обеспечивают более полное усвоение витамина D по сравнению со среднецепочечными ТГ: Biopharmaceutics & drug disposition, vol. 11, 807-815 (1990) absorption of a pharmacological dose of vitamin d, from two different lipid vehicles in man: comparison of peanut oil and a medium chain triglyceride inger holmberg, lage akesnes, tomas berlin, bengt lindbacks, justine zemgals and bjorn lindeke

**Суммарные насыщающие дозы согласно КР РАЭ 2022: для лечения дефицита 400 000 – 448 000 МЕ = 2 капсулы 4000 МЕ в день или 5 капсул 10 000 МЕ в неделю в течение 8 недель, для лечения недостаточности 200 000 – 224 000 МЕ = 2 капсулы 4000 МЕ в день или 5 капсул 10 000 МЕ в неделю в течение 4 недель

1. Лекарственный препарат витамина D в дозировке выше 2000 МЕ в таблетке/капсуле/капле по данным сайта https://grls.rosminzdrav.ru/ на 17.01.2023
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фортедетрим
3. Клинические рекомендации РАЭ 2022 «Дефицит витамина D» при сравнении с количеством таблеток/капсул продуктов витамина D с дозировкой ниже 4000 МЕ
4. Клинические рекомендации РАЭ 2022 «Дефицит витамина D»

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о людях

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, г.о. Богородский, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29.
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru

П.Р. АБАКАРОВА, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, А.Н. МГЕРЯН,
Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, Н.М. НАЗАРОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

АНОГЕНИТАЛЬНАЯ ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

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

P.R. ABAKAROVA, E.R. DOVLETKHANOVA, A.N. MGERYAN,
E.A. MEZHEVITINOVA, N.M. NAZAROVA, V.N. PRILEPSKAYA

ANOGENITAL HERPETIC INFECTION: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION

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

МКБ-10	Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10 – А60 А60.0 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта А60.1 Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки А60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная
Определение	Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа [1]

Этиология и патогенез	Возбудитель аногенитальной герпетической инфекции – ВПГ II типа и/или ВПГ I типа, относится к ДНК-содержащим вирусам подсемейства альфа-герпесвирусов семейства *Herpesviridae* и обладает тропизмом к эпителиальным и нервным клеткам (дерматонейротропностью). После инфицирования полный цикл репродукции ВПГ проходит в эпителиоцитах, далее вирусы проникают в кровяное русло и лимфатическую систему, внедряются в нервные окончания кожи и слизистых оболочек. Продвигаясь центростремительно по аксоплазме, ВПГ достигает периферических, затем сегментарных и региональных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где сохраняется пожизненно в нервных клетках (латенция в виде безоболочечных L и PREP-частиц). Под воздействием триггерных факторов (стрессовых ситуаций, ультрафиолетового или радиоактивного облучения, иммунодефицитных состояний и др.) происходит реактивация вируса и манифестация заболевания
Эпидемиология	Аногенитальная герпесвирусная инфекция – наиболее распространенное эрозивно-язвенное заболевание половых органов. Ежегодно аногенитальным герпесом заболевают около 500 000 человек. До 70% случаев передачи ВПГ происходит при бессимптомном течении инфекционного процесса у инфицированного лица [1]. В Российской Федерации заболеваемость аногенитальной герпетической вирусной инфекцией в 2021 г. составила 8,3 случая на 100 тыс. населения [2]
Пути инфицирования	Инфицирование возможно при любых формах половых контактов с больным герпетической инфекцией (генитогенитальные, генитоанальные, орогенитальные контакты) как при наличии клинической симптоматики у партнера, являющегося источником заболевания, так и при ее отсутствии, но в период выделения вируса (в продромальный период и при рецидиве заболевания). Инфицирование детей возможно трансплацентарным (редко), интранатальным, половым, контактно-бытовым (при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми) путями, а также путем аутоинокуляции
Классификация заболевания	В клинической практике различают: первичный клинический эпизод аногенитального герпеса, рецидивирующий аногенитальный герпес и первичный эпизод латентно текущей инфекции ВПГ. *По тяжести течения:* легкое (1–2 обострения в течение года), средней тяжести (3–5 обострений в течение года), тяжелое (6 и более обострений в течение года) течение [3]. *По клинической картине:* типичный и атипичный аногенитальный герпес. *По локализации:* герпетический уретрит, герпетический вагинит, герпетический вульвит, герпетический цервицит, герпетический цистит, герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки
Диагностика	• ПЦР, ПЦР-РВ – идентификация ДНК возбудителя в биоматериале с последующим определением типа вируса; • ИФА – выявление наличия антител IgG и IgM (качественный ИФА) и подсчет их концентрации (количественный ИФА) [4]
Материал для исследования	Содержимое везикул, биологические жидкости организма (слизь, моча, секрет предстательной железы), соскобы со дна эрозий или язвы, слизистой оболочки уретры, влагалища, цервикального канала, прямой кишки, пробы крови
Оценка жалоб и клинических симптомов	***Субъективные симптомы:*** болезненные высыпания в области половых органов и/или в перианальной области; зуд, боль, парестезии в области поражения; диспареуния; при локализации высыпаний в области уретры – зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); при вагинальной локализации высыпаний – слизисто-гнойные вагинальные выделения; общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушения сна), возникающие чаще при первом эпизоде заболевания, чем при его рецидиве. ***Объективные симптомы:*** гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек в области поражения; единичные или множественные везикулезные элементы с прозрачным содержимым на гиперемированном основании; после вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2–4 мм; рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов; увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов

Лечение аногенитальной герпетической инфекции	
Лечение первичного клинического эпизода аногенитального герпеса	• ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7–10 дней, *или* • ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней, *или* • валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, *или* • фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней
Лечение рецидива аногенитального герпеса	**Эпизодическая терапия:** • ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней, *или* • ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней, *или* • ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней, *или* • валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, *или* • валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня, *или* • фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней, *или* • фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня. **Супрессивная терапия:** • валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально, *или* • валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально • валацикловир 1 г в сутки перорально, *или* • фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально, *или* • ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально. Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. ***Показаниями к назначению супрессивной терапии являются:*** тяжелое, с частыми рецидивами (более 6 раз в год), осложненное течение, тяжелые продромальные симптомы; выраженная иммуносупрессия; нарушение психоэмоционального состояния в связи с возможностью передачи ВПГ. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам [1, 4]
Противовирусная и иммуномодулирующая терапия	При частых рецидивах, тяжелом течении заболевания, выраженной иммуносупрессии, для повышения эффективности терапии препаратами нуклеозидов целесообразно включение в комплексную терапию интерферонов, неспецифической противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Одним из иммуномодуляторов, воздействующих на клеточное звено иммунитета, является аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит) – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью. Препарат обладает не только иммуномодулирующим и противовоспалительным, но и мембранопротективным, антиоксидантным и репарационным действиями. Применение Галавита в комплексной терапии рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекции способствует повышению эффективности противовирусной терапии, сокращает частоту и длительность рецидивов, позволяет добиться стабильной ремиссии, увеличения длительности межрецидивного периода и снижает частоту развития осложнений [5, 6]. По данным Михайловой О.И., Кан Н.Е. и соавт., включение Галавита в комплексную терапию пациенток с генитальным герпесом при проведении прегравидарной подготовки способствовало улучшению клинического статуса пациенток, увеличению межрецидивного периода на этапе планирования беременности и в течение гестационного периода, снижению тяжести продромальных симптомов, уменьшению продолжительности и интенсивности рецидивов заболевания, а также более благоприятному течению беременности и улучшению перинатальных исходов [7]. ***Схема применения*** • *Порошок для внутримышечных инъекций 100 мг №5* Препарат вводят внутримышечно, перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или 0,9% раствора хлорида натрия. По 100 мг ежедневно 5 инъекций, затем по 100 мг через день 15 инъекций [8]. • *Суппозитории ректальные 100 мг № 10* По 1 суппозиторию ежедневно в течение 5 дней, затем по 1 суппозиторию через день – 15 суппозиториев [9]

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ АНОГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Лечение аногенитального герпеса

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7–10 дней

или

- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней

или

- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7–10 дней

или

- фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней

Лечение рецидива генитального герпеса

Эпизодическая терапия:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней

или

- ацикловир 800 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней

или

- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней

или

- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 3 дней

или

- валацикловир 1,0 г перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней

или

- фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней

или

- фамцикловир 500 мг перорально 1 раз в сутки, затем 250 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней

или

- фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня

Супрессивная терапия:

- валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально

или

- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально

или

- ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально.

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально

Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия)

Схема применения:

- **Порошок для внутримышечных инъекций 100 мг №5**

  Препарат вводят внутримышечно, перед введением препарат разводят в 2 мл воды для инъекций или 0,9% раствора хлорида натрия.
  По 100 мг ежедневно 5 инъекций, затем по 100 мг через день 15 инъекций.

- **Суппозитории ректальные 100 мг №10**

  По 1 суппозиторию ежедневно в течение 5 дней, затем – по 1 суппозиторию. через день –15 суппозиториев

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Anogenital herpetic viral infection. Moscow; 2021. (in Russian)].
2. *Кубанов А.А., Богданова Е.В.* Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 98(5): 18-33. [Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2019–2021 in the Russian Federation. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2022; 98(5): 18-33. (in Russian)]. https://doi.org/10.25208/vdv1337.
3. *Перламутров Ю.Н.*, ред. Диагностика и лечение генитальной герпетической инфекции. Учебно-методическое пособие. М.; 2019. [Perlamutrov Yu.N., ed. Diagnosis and treatment of genital herpetic infection. Educational and methodological manual. Moscow; 2019. (in Russian)].
4. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. https://files.medelement.com/uploads/materials/99750200317e4a43834398fad1bbd0be.pdf
5. *Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н.* Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. Новые лекарственные средства. 2003; 3: 23-7. [Shulzhenko A.E., Zuikova I.N. Galavit in therapy of chronic recurrent herpesvirus infection. New Drugs. 2003; (3): 23-7. (in Russian)]. https://www.galavit.ru/docs/ginekologiya/shulzhenko_2003.pdf
6. *Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.* Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. Медицинский совет. 2021; (3):144-51. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tyutyunnik N.V., Soldatova E.E. Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes. Medical Council. 2021; (3): 144-51. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-144-151.
7. *Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л.* Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе. Медицинский совет. 2022; (16): 108-15. [Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L. Influence of pregravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes. Medical Council. 2022; (16): 108-15. (in Russian)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115.
8. Инструкция по медицинскому применению Галавит инъекции 100 мг. Регистрационный номер Р N000088/02. [Instructions for medical use Galavit injections 100 mg. Registration number P N000088/02. (in Russian)].
9. Инструкция по медицинскому применению Галавит суппозитории ректальные 100 мг. Регистрационный номер Р N000088/03. [Instructions for medical use Galavit rectal suppositories 100 mg. Registration number P N000088/03. (in Russian)].

Сведения об авторах:
Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, p_abakarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., с.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, a_ mgeryan@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., в.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-30-44, e_mejevitinova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., в.н.с., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya @oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Patimat R. Abakarova, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, abakarova2002@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elmira R. Dovletkhanova, PhD, Senior Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, e_dovletkhanova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Anna N. Mgeryan, PhD, Researcher, Scientific Polyclinic Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, a_mgeryan@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Elena A. Mezhevitinova, PhD, Leading Researcher, Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, mejevitinova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Niso M. Nazarova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-14-03, grab2@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-69-34, v_prilepskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.