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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

5 /2023

■ Тысячный О.В., Баев О.Р., Приходько А.М., Кепша М.А. Частота кесарева сечения и неонатальные исходы в зависимости от тактики ведения беременности с плодом крупным к сроку гестации

■ 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

■ Курцер М.А., Мальмберг О.Л., Григорьян А.М., Самсонова О.А., Мкртычян Б.Т., Шаманова М.Б., Нормантович Т.О., Мамаева А.В., Латышкевич О.А., Гапоненко Е.А., Сысолятина Е.В. Первый опыт внутриутробной баллонной вальвулопластики при аортальном стенозе

Scientific and practical journal

AKUSHERSTVO AND GINEKOLOGY

(Moscow)

■ Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Prikhodko A.M., Kepsha M.A. The frequency of caesarean section and neonatal outcomes depending on management strategy for large-for-gestational-age pregnancy

■ 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

■ Kurtser M.A., Malmberg O.L., Grigoryan A.M., Samsonova O.A., Mkrtychyan B.T., Shamanova M.B., Normantovich T.O., Mamaeva A.V., Latyshkevich O.A., Gaponenko E.A., Sysolyatina E.V. The first experience with intrauterine balloon vulvoplasty in aortic stenosis

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

5 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Научный редактор
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н., Оренбург

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 31.05.2023

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

Размещение рекламы:
ООО "Бионика Медиа Инновации"

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

Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

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

Арт-директор: М.А. Лындина

Отдел дизайна и верстки:
М.Н. Григорьева, М.И. Полякова

Корректор – Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Свободная цена

Индексы по каталогу «Почта России»
ПР282 – подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Тираж 10 000 экз. Отпечатано в ООО "Салон оперативной печати", 300041, Тульская обл., г. Тула, ул. Сойфера, дом 6, литера Д, офис 2.16/эт.2

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

© ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

5 /2023

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

Science Editor
V.A. AKSENOV
MD, PhD, Orenburg

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

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

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

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

FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 31.05.2023

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

© Bionika Media Innovations Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Высоких М.Ю. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе преждевременных родов 5

Гасанбекова А.П., Франкевич Н.А., Франкевич В.Е. Задержка внутриутробного развития: метаболомика как новый подход в решении старой проблемы 12

Белый Л.Е. Перспективы применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей у женщин 21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тысячный О.В., Баев О.Р., Приходько А.М., Кепша М.А. Частота кесарева сечения и неонатальные исходы в зависимости от тактики ведения беременности с плодом, крупным к сроку гестации 29

Никитина Н.А., Сидорова И.С., Зиганшин Р.Х., Кирьянова М.А., Агеев М.Б. Кластерный анализ протеома плазмы крови у беременных с преэклампсией 37

Аверкова В.Г., Юреневa С.В. Оценка качества жизни пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, принимающих заместительную гормональную терапию 50

Шалина Р.И., Ананкина А.А., Осипов А.Н., Титов В.Ю., Спиридонов Д.С. Чувствительность и специфичность метаболитов оксида азота в плазме крови для диагностики внутриутробной пневмонии при несвоевременном излитии околоплодных вод и преждевременных родах 59

Красный А.М., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л., Панасенко Е.А., Садекова А.А. Фенотипический профиль мононуклеарных клеток периферической крови при преэклампсии 68

Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Алёшкина Е.В, Гаспаров А.С., Башкирова Е.С., Леффад М.Л. Дополнительные факторы инфертильности при интрамуральной миоме матки 75

Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Батрак Н.В., Афонина В.А. Роль синтазы жирных кислот в развитии макросомии у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем, диагностированным во II триместре беременности 84

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 92

ОБМЕН ОПЫТОМ

Алимова Х.П., Воитова Г.А. Структурный анализ нарушений психологического состояния беременных с пневмонией COVID-19 100

Локшин В.Н., Аскар Е., Рыбина А.Н., Абшекенова А.Т., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. Опыт применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации 108

Хашукоева А.З., Маркова Э.А., Беслангурова З.А., Ляфишева Д.М., Шокулова З.Х. Периоперационная санация женщин с неспецифическим вульвовагинитом и бактериальным вагинозом 115

Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И., Иванец Т.Ю., Донников А.Е., Андреев А.О. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазола в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза 124

CONTENTS

REVIEWS

Medzhidova M.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Vysokikh M.Yu. Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of premature birth 5

Gasanbekova A.P., Frankevich N.A., Frankevich V.E. Intrauterine malformation: metabolomics as a new approach to solving the old problem 12

Belyi L.E. Prospects for using D-mannose in the prevention and treatment of urinary tract infection in women 21

ORIGINAL ARTICLES

Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Prikhodko A.M., Kepsha M.A. The frequency of caesarean section and neonatal outcomes depending on management strategy for large-for-gestational-age pregnancy 29

Nikitina N.A., Sidorova I.S., Ziganshin R.Kh., Kir'yanova M.A., Ageev M.B. Plasma proteome cluster analysis in pregnant women with preeclampsia 37

Averkova V.G., Yureneva S.V. Quality of life in patients with premature ovarian insufficiency treated with hormone replacement therapy 50

Shalina R.I., Anankina A.A., Osipov A.N., Titov V.Yu., Spiridonov D.S. Sensitivity and specificity of plasma nitric oxide metabolites for the diagnosis of intrauterine pneumonia in preterm prelabor rupture of membranes 59

Krasnyi A.M., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L., Panasenko E.A., Sadekova A.A. Phenotypic profile of peripheral blood mononuclear cells in preeclampsia 68

Dubinskaya E.D., Kolesnikova S.N., Alyoshkina E.V., Gasparov A.S., Bashkirova E.S., Leffad M.L. Supplementary infertility factors in patients with intramural uterine fibroids 75

Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V., Batrak N.V., Afonina V.A. The role of fatty acid synthase in the development of fetal macrosomia in women with gestational diabetes mellitys and threatened late miscarriage in the second trimester of pregnancy 84

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 92

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Alimova Kh.P., Voitova G.A. The structural analysis of mental disorders in pregnant women with COVID-19 pneumonia 100

Lokshin V.N., Askar E., Rybina A.N., Abshekenova A.T., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. Experience with bovhyaluronidase azoximer used in the combination treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures 108

Khashukoeva A.Z., Markova E.A., Beslangurova Z.A., Lyafisheva D.M., Shokulova Z.Kh. Perioperative sanitation of women with nonspecific vulvovaginitis and bacterial vaginosis 115

Bayramova G.R., Savicheva A.M., Tapilskaya N.I., Ivanets T.Yu., Donnikov A.E., Andreev A.O. Efficacy and safety of fenticonazole in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis 124

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Черниха Г.Е., Пронина В.А. Долгосрочная гормонотерапия эндометриоза: как сделать правильный выбор? 132

Колодина М.И., Титова М.С., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Применение транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери и связанных с ней осложнений при проведении гистерэктомии 140

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В., Макарова М.А. Особенности течения и исходов беременности при артериите Такаясу 147

Курцер М.А., Мальмберг О.Л., Григорьян А.М., Самсонова О.А., Мкртычян Б.Т., Шаманова М.Б., Нормантович Т.О., Мамаева А.В., Латышкевич О.А., Гапоненко Е.А., Сысолятина Е.В. Первый опыт внутриутробной баллонной вальвулопластики при аортальном стенозе 153

Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Габидуллина Р.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Ших Е.В., Ярмолинская М.И. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов 159

Баранов И.И., Нестерова Л.А. Итоги работы II Конгресса «Право на жизнь» 177

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Chernukha G.E., Pronina V.A. Prolonged hormonal therapy for endometriosis: how to make the right choice? 132

Kolodina M.I., Titova M.S., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Use of tranexamic acid to reduce blood loss and associated complications during hysterectomy 140

CLINICAL NOTES

Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V., Makarova M.A. The characteristics of the course and outcomes of pregnancy in Takayasu's arteritis 147

Kurtser M.A., Malmberg O.L., Grigoryan A.M., Samsonova O.A., Mkrtychyan B.T., Shamanova M.B., Normantovich T.O., Mamaeva A.V., Latyshkevich O.A., Gaponenko E.A., Sysolyatina E.V. The first experience with intrauterine balloon vulvoplasty in aortic stenosis 153

Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Gabidullina R.I., Dubrovina S.O., Kozachenko A.V., Podzolkova N.M., Smetnik A.A., Tapilskaya N.I., Uvarova E.V., Shikh E.V., Yarmolinskaya M.I. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists 159

Baranov I.I., Nesterova L.A. Results of the Second 'Right to Life' Congress 177

УТОЧНЕНИЕ

Авторский коллектив и редакция журнала приносят свои извинения за допущенную неточность. Правильной публикацией под № 2 в списке литературы статьи *Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Колотилова М.Л., Барыкина О.П., Скрябин Н.В., Курбатская О.Н. Неразвивающаяся беременность в рубце на матке после кесарева сечения: сложности диагностики*, опубликованной в № 2-2023, на стр. 164, считать следующую:

2. *Барановская Е.И.* Эктопия плодного яйца и гетеротопическая беременность. Медицинские новости. 2018; 4: 9-11. [Baranouskaya A.I. Ectopia of gestational sac and heterotopic pregnancy. Meditsinskie novosti/Medical news. 2018; 4: 9-11. (in Russian)].

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2023

М.К. МЕДЖИДОВА, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, М.Ю. ВЫСОКИХ

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

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

Патофизиология преждевременных родов остается недостаточно изученной. Одними из механизмов их развития рассматриваются митохондриальная дисфункция и дисбаланс между повышенным окислительным стрессом и нарушением антиоксидантной защиты. К изменению и нарушению функции митохондрий на молекулярном уровне приводят: снижение переноса основных метаболитов в митохондрии; изменения или потеря поддержания электрического и химического трансмембранного потенциала внутренней митохондриальной мембраны. В результате этих модификаций окислительное фосфорилирование становится менее эффективным, соответственно, приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата. Деление и создание новых митохондрий, удаление и полная деградация дисфункциональных митохондрий (митофагия) могут влиять на функции плаценты, включая ее развитие, обмен питательными веществами и выделение гормонов. Модификации митохондриальной функции могут опосредовать или уменьшать влияние неблагоприятных условий гестации на плацентарную функцию и, следовательно, риск возникновения осложнений беременности, в том числе реализацию преждевременных родов.

***Заключение:** Выявление молекулярных путей, ответственных за элиминацию дисфункциональных митохондрий, может играть ключевую роль и являться одним из звеньев патогенеза преждевременных родов.*

***Ключевые слова:** преждевременные роды, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, антиоксидантная защита, митохондриальная ДНК.*

Вклад авторов: Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Высоких М.Ю. – концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Высоких М.Ю. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 5-11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.31

©A group of authors, 2023

M.K. MEDZHIDOVA, V.L. TYUTYUNNIK, N.E. KAN, M.YU. VYSOKIKH

ROLE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PREMATURE BIRTH

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

The pathophysiology of premature birth remains insufficiently studied. One of the mechanisms of is development is considered to be mitochondrial dysfunction and an imbalance between increased oxidative stress and impaired antioxidant protection. At the molecular level, the changed and impaired mitochondrial function is caused by a reduction in the metachondrial transfer of major metabolites; by a change or a loss in maintaining the electric and chemical transmembrane potential of the inner mitochondrial membrane. In consequence of these modifications, oxidative phosphorylation becomes less effective, accordingly causes a reduction in ATP production. The division and creation of new mitochondria, митохондрий, the removal and complete degradation of dysfunctional mitochondria (mitophagia) can affect the function of the placenta, including its development, nutrient exchange and hormonal release. The modifications of mitochondrial function may be mediated or may lower the impact of poor gestational conditions on placental function, therefore the risk of pregnancy complications, including premature birth.

***Conclusion:** Identification of molecular pathways responsible for the elimination of dysfunctional mitochondrial may play a key role and be one of the components of the pathogenesis of premature birth.*

Keywords: *premature birth, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, antioxidative protection, mitochondrial DNA.*

Authors' contributions: Medzhidova M.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Vysokikh M.Yu. – concept and development of the design of the investigation, obtaining the data to be analyzed, collection of publications, processing and analysis of material on the topic, writing the text of the manuscript, editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Medzhidova M.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Vysokikh M.Yu. Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of premature birth. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 5–11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.31

Согласно данным статистики последних 10 лет, частота преждевременных родов в России сохраняется в пределах 7–12% [1, 2], во многих развитых странах, включая Европу, находится в пределах 5–9% [3]. По данным Общества акушеров-гинекологов США, отмечается рост их частоты до 12–13% [4]. Спонтанное начало преждевременных родов отмечается в 40–45%, при этом 25–30% случаев сочетаются с преждевременным разрывом плодных оболочек, 30–35% составляют индуцированные преждевременные роды в связи с угрозой здоровью матери и/или плода [1, 2].

В современном научном мире отсутствует единое понимание патогенеза и предрасполагающих факторов риска развития преждевременных родов [3–7]. Исторически сложилось мнение, что при угрожающих преждевременных родах проводится терапия, направленная на пролонгирование беременности (гестагены, серкляж, токолиз, антибактериальные препараты, антикоагулянты, глюкокортикоиды и др.) [8]. Тем не менее упомянутая выше терапия не позволяет добиться значимого снижения частоты преждевременных родов, так как в большинстве случаев их генез остается невыясненным. Около 15 млн детей рождаются преждевременно каждый год по всему миру, и данный факт является наиболее распространенной причиной младенческой заболеваемости и смертности [9]. Дети, рожденные преждевременно, имеют тяжелые последствия для здоровья в виде долговременной неврологической симптоматики, метаболических и когнитивных расстройств, приводящих к инвалидизации, что, несомненно, определяет значимость и необходимость поиска причин, а также методов профилактики данного осложнения беременности [10].

Известно, что в III триместре гестации плод проходит ключевые этапы развития и роста, необходимые для формирования систем определенных органов. Такие органы, как головной мозг, легкие и печень, проходят свой основной антенатальный этап развития в последние недели гестации [11].

В связи с вышеизложенным прогнозирование, предотвращение и снижение частоты преждевременных родов являются комплексной проблемой, как медицинской, так и социально-экономической, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и сопряженной с материально-экономическими затратами.

В последние годы особое внимание ученых направлено на изучение нарушения функции митохондрий как пускового механизма в патогенезе преждевременных родов [12]. Многие генетически модифицированные клеточные линии и организмы, которые были созданы для изучения физиологических и патологических механизмов, часто демонстрируют особенности, которые предполагают нарушение энергетического метаболизма или митохондриальную дисфункцию. Это подтверждается множеством недавних работ, связывающих данную патологию с определенными заболеваниями [13–25].

Определения «митохондриальная функция» и «дисфункция» используются в биоэнергетике и клеточной биологии, но единое понимание затруднено, так как в разных исследованиях, посвященных изучению этой проблемы, имеются разные цели [26].

Основной функцией митохондрий является генерация аденозинтрифосфата (АТФ) путем окислительного фосфорилирования; при этом дополнительными функциями являются генерация и детоксикация активных форм кислорода (АФК), участие в апоптозе, регуляция цитоплазматического и митохондриального матричного кальция, синтез и катаболизм метаболитов и транспорт самих органелл внутри клетки. Отклонение во всех этих процессах можно назвать митохондриальной дисфункцией [27].

Митохондрии являются важными органеллами и отвечают за выработку энергии для выживания клеток, следовательно, «дисфункциональные» или поврежденные митохондрии связаны с широким спектром патологий, особенно в тканях с высокими энергетическими потребностями [13]. Поскольку митохондрии имеют решающее значение для поддержания энергетического уровня и выживания клеток, митохондриальный гомеостаз строго регулируется митохондриальным биогенезом и митофагией [14–16]. Митохондриальный биогенез является динамическим процессом и обладает характеристиками, которые необходимы как для поддержания здоровья митохондриальной сети, так и для клеточных потребностей.

Некоторыми исследователями было показано, что накопление поврежденных митохондрий связано с широким спектром патологий, от неврологических до нарушений опорно-двигательного аппарата. Известно, что ряд хронических и метаболических заболеваний обусловлен нарушением функции митохондрий [28].

Исследования показали, что митохондриальная дисфункция и накопление АФК могут являться пусковым механизмом в развитии преждевременных родов, однако исследований в этой области

очень мало и результаты их противоречивы [29]. Дефект в механизме контроля качества митохондрий может быть ответственным за патофизиологию преждевременных родов. Следовательно, пути, связанные с дисфункцией митохондрий, и, как следствие, развитие преждевременных родов все еще нуждаются в более глубоком изучении. Исследование функции митохондрий поможет выявить патофизиологию преждевременных родов и связанных с ними перинатальных осложнений.

Существует два основных пути, которые позволяют сохранить содержание и качество митохондрий в клетках. К ним относятся: митохондриальный биогенез – процесс, посредством которого клетки увеличивают количество митохондрий, и митофáгия – селективное разрушение митохондрий путем аутофагии. Регуляция этих противоположных путей позволяет клеткам адаптироваться к потребности в энергии и реагировать как на внутриклеточный, так и на внеклеточный стресс [24]. Митохондрии имеют собственный кольцевой геном, который кодирует 13 основных белков дыхательных комплексов. Однако большинство митохондриальных белков кодируются ядерной ДНК, синтезируемой в цитозоле (внутриклеточной жидкости) и импортируемой в митохондрии. Несколько факторов транскрипции активируются для контроля биогенеза митохондрий в ответ на различные стимулы, включая доступность питания, гормоны, факторы роста и изменения температуры. Ядерные респираторные факторы (NRF1 и NRF2), связанные с эстрогеном рецепторы (ERR-α и ERR-β) и γ-коактиватор рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-α (PGC-1), являются одними из ключевых регуляторов митохондриального биогенеза. NRF1 и NRF2 управляют экспрессией необходимых ядерных генов, кодирующих белки, связанные с функционированием митохондрий. Кроме того, белки фактора транскрипции А и фактора транскрипции В являются важными регуляторами транскрипции и репликации митохондриальной ДНК и регулируются как NRF1, так и NRF2 [15, 24, 25]. Другая группа ядерных гормональных рецепторов, включающая связанные с эстрогеном рецепторы ERR-α, -β и -γ, может стимулировать биогенез митохондрий. В основном они регулируют транскрипцию генов, участвующих в цикле Кребса, окислении жирных кислот, слиянии и делении митохондрий. Кроме того, PGC-10, член рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PAR), служит коактиватором и регулирует активность широкого спектра транскрипционных факторов, связанных с митохондриальной пролиферацией [16, 24].

Поскольку поврежденные митохондрии могут нарушать клеточный гомеостаз, для обеспечения нормального функционирования клеток развились несколько механизмов контроля качества, включая выработку АТФ [30].

Слияние митохондрий представляет собой соединение двух митохондрий через интерфейсы их внешней и внутренней мембран. Этот механизм позволяет дисфункциональным митохондриям обмениваться метаболитами и белками, чтобы справляться с окислительным стрессом и улучшать их общую дыхательную функцию [31]. Однако слияние митохондрий является защитным механизмом и является селективным для поляризованных и активных митохондрий. Если митохондрии сильно повреждены или деполяризованы, они становятся мишенью аутофагии для переваривания и элиминации [32].

Аутофагия представляет собой эволюционно законсервированный механизм контроля качества, с помощью которого секвестрированные цитоплазматические компоненты и органеллы упаковываются в двухмембранные везикулы для транспортировки в лизосомы для деградации. Этот путь позволяет клеткам устранять нежелательные, опасные и поврежденные компоненты, включая дисфункциональные митохондрии. В зависимости от компонента, подлежащего деградации, аутофагия может быть селективной или неселективной. При неселективной аутофагии фагофор изолирует большие участки цитоплазмы для деградации. Этот вид аутофагии обычно возникает во время голодания при низком уровне питания. Однако избирательная аутофагия является результатом эволюционной адаптации аутофагосом к количеству и целостности клеточных органелл, таких как ER, рибосомы, пероксисомы и митохондрии. Рецепторы селективной аутофагии (SAR) необходимы для идентификации груза и прикрепления груза к фагофору. Белковые изменения, в первую очередь фосфорилирование, убиквитинирование, ацетилирование и олигомеризация, контролируют активность SAR [33–35].

Митофагией называют избирательное разрушение поврежденных митохондрий, во время которого часть митохондриальной сети постепенно поглощается двухмембранной аутофагосомой, называемой митофагосомой. Это процесс, который включает множество молекулярных путей и строго регулируется. Чтобы облегчить митофагию, должны быть соблюдены определенные предпосылки после повреждения митохондрий, такие как деление митохондриальной сети, подготовка митохондрии к распознаванию и поглощение митохондрии посредством образования аутофагосомы [17]. Affourtit C. et al. [36] лучшим показателем функции митохондрий в изолированных митохондриях считают «митохондриальный респираторный контроль».

Патофизиология преждевременных родов остается недостаточно изученной и как один из механизмов может развиваться в результате дисбаланса между повышенным окислительным стрессом и нарушением антиоксидантной защиты. Прооксиданты и АФК вырабатываются в более высоких количествах на более поздних стадиях здоровой неосложненной беременности, они эффективно контролируются накоплением антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза, глутатион, токоферолы, каротиноиды и аскорбиновая кислота [37]. Однако при преждевременных родах баланс между про- и антиоксидантами нарушается [38, 39].

Так как в плаценте были идентифицированы множественные источники АФК, в нескольких исследованиях изучалась роль митохондриальной дисфункции и АФК при преждевременных родах [40, 41]. Митохондриальная дисфункция снижает

потребление кислорода и увеличивает выработку супероксида. Плацента играет решающую роль в исходах беременности для матери и плода, в дополнение к ее эндокринной функции, способствующей пролонгированию беременности и благополучным исходам для матери и плода. Благодаря широкому спектру функций плацента является высокоактивным органом, который зависит от функционирующих митохондрий для получения энергии [42]. Как уже указывалось, митохондрии представляют собой динамичные органеллы с собственным метаболизмом, постоянно подвергающиеся слиянию и делению в соответствии с клеточными потребностями и изменениями. Митохондрии также представляют собой основной источник энергии, обеспечивающий имплантацию и развитие плаценты.

Погорелова Т.Н. и соавт. [43] при исследовании образцов плацент при преждевременных родах установили избыточный уровень продукции АФК, а также нарушение антиоксидантной защиты и снижение уровней экспрессии различных антиоксидантных ферментов. Согласно исследованиям, проведенным Yildirim R.M. et al. [44] и Lu M. и Sferruzzi-Perri A.N. [45], изучающим влияние митохондриальной дисфункции на развитие преждевременных родов, было показано, что слияние митохондрий позволяет дисфункциональным митохондриям пополнять свое клеточное содержимое путем замены более здоровых митохондрий, тогда как деление происходит, когда митохондрии повреждены или подвержены высокому уровню стресса.

При анализе уровней экспрессии ответственных за слияние белков митофузина-1 (MFN1), митофузина-2 (MFN2) было показано значительное снижение уровня белков, связанных со слиянием в плацентах при преждевременных родах, по сравнению с плацентами при своевременных родах, тогда как статистических различий в уровнях белков, связанных с делением, DRP1 и Fis1 при преждевременных родах не наблюдалось [46].

В исследовании Grawford N. et al. [47], посвященном изучению связи между экспрессией MFN2 и преждевременными родами, были измерены уровни АТФ, чтобы доказать дисфункцию митохондрий. Результаты показали, что уровни экспрессии как АТФ, так и MFN2 были снижены по сравнению с контролем.

В отличие от этих выводов, Курносенко И.В. и соавт. [48] при исследовании плацент при преждевременных родах обнаружили значительно более высокие уровни DRP1. Авторами также было выявлено, что деление митохондрий сопровождалось увеличением количества церамидов в плацентах при преждевременных по сравнению со своевременными родами.

Ремнева О.В. и соавт. [49] проанализировали изображения плаценты после преждевременных родов с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Результаты показали значительно повышенное деление митохондрий в тесной связи с эндоплазматическим ретикулумом, что также подтверждается повышением уровня MFN2 в образцах, собранных из плаценты, по сравнению с контролем [50].

Приведенные исследования показывают, что данные, полученные в отношении уровней экспрессии генов, ответственных за слияние, деление и биогенез митохондрий, противоречивы; поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

К изменению и нарушению функции митохондрий приводят: снижение переноса основных метаболитов в митохондрии; изменения в процессе поддержания электрон-транспортной цепи или потеря поддержания электрического и химического трансмембранного потенциала внутренней митохондриальной мембраны. В результате этих модификаций окислительное фосфорилирование становится менее эффективным, что приводит к снижению выработки АТФ. Деление, удаление и полная деградация дисфункциональных митохондрий (митофагия), слияние частично дисфункциональных митохондрий – динамичный процесс, приводящий к различным изменениям [32].

На протяжении всей беременности митохондрии, которые играют ключевую роль в клетках, управляют физиологией плаценты, включая ее развитие, обмен питательными веществами и выделение гормонов. Модификации митохондриальной функции могут опосредовать или уменьшать влияние неблагоприятных условий гестации на плацентарную физиологию и, следовательно, риск возникновения проблем с беременностью. В процессе развития плацентарные митохондрии адаптируются к возрастающим потребностям плода. Также плацентарные митохондрии человека адаптируются в процессе развития в ответ на гипоксию для поддержки роста плода [51].

Остается много неизвестного в отношении гестационных изменений при плацентарном окислительном стрессе и экспрессии митохондриальных белков, хотя нарушение слияния митохондрий, наряду с аутофагией и дефицитом метаболизма липидов, было показано в исследованиях человека [46].

Связь между вероятными причинами или дефектной элиминацией нефункциональных митохондрий и преждевременными родами еще предстоит выяснить. Ассоциация митохондрий и механизма производства энергии изучалась многими исследователями, но, тем не менее, связь между митофагией и преждевременными родами требует дальнейшего изучения [52].

Заключение

Таким образом, вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что необходимы дальнейшие исследования для выявления механизма митофагии и ее связи с перинатальной патологией. Выявление молекулярных путей, ответственных за элиминацию дисфункциональных митохондрий, может играть ключевую роль в патогенезе преждевременных родов.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М.; 2020. 54с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Premature birth. Clinical guidelines. Moscow; 2020. 54p. (in Russian)].
2. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Плеханова Е.Р., Выхристюк Ю.В., Лебедев Е.В.*

Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012; 8-2: 4-10. [Savelyeva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Klimenko P.A., Sichinava L.G., Panina O.B., Plekhanova E.R., Vykhristyuk Yu.V., Lebedev E.V. Premature birth as the most important problem of modern obstetrics. Obstetrics and Gynecology. 2012; (8-2): 4-10. (in Russian)].

3. *Chang H.H., Larson J., Blencowe H., Spong C.Y., Howson C.P., Cairns-Smith S.* et al.; Born Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. Lancet. 2013; 381(9862): 223-34. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61856-X.
4. *Hallman D.M., Holtermann A., Björklund M., Gupta N., Nørregaard Rasmussen C.D.* Sick leave due to musculoskeletal pain: determinants of distinct trajectories over 1 year. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2019; 92(8): 1099-108. https://dx.doi.org/10.1007/s00420-019-01447-y.
5. *Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г.* Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 82-7. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A., Timokhina E.V., Kukina P.I., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. Obstetrics and Gynecology. 2020; (2): 82-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87.
6. *Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E., O'Brien J.M., Cetingoz E., Creasy G.W.* et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(2): 161-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576.
7. *Frey H.A., Klebanoff M.A.* The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin. Fetal Neonatal Med. 2016; 21(2): 68-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011.
8. *Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Емельянова Е.С.* Преждевременные роды: как управлять токолизом? Акушерство и гинекология. 2019; 6: 102-7. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G., Emelyanova E.S. Preterm birth: how to manage tocolysis? Obstetrics and Gynecology. 2019; (6): 102-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.102-107.
9. *Waluni S.R.* Global burden of preterm birth. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 150(1): 31-3. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13195.
10. *Плотоненко З.А., Сенькевич О.А., Овчинникова О.В.* Особенности метаболического и неврологического статуса детей, рожденных от ранних преждевременных родов, в 38–40 нед постконцептуального возраста: наблюдательное исследование с проспективной оценкой исходов. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 10-7. [Plotonenko Z.A., Senkevich O.A., Ovchinnikova O.V. Features of the metabolic and neurological status of children born from early preterm birth at 38–40 weeks of postconceptual age: an observational study with a prospective assessment of outcomes. Neonatology: News, Opinions, Training. 2020; 8(4): 10-7. (in Russian)].
11. *Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А.* Неврологические нарушения и расстройства психического развития у детей, рожденных недоношенными (с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(12): 129. [Zavadenko N.N., Davydova L.A. Neurological and neurodevelopmental disorders in preterm-born children (with extremely low, very low or low body weight). Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019; 119(12): 129. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911912112.
12. *Супрун С.В., Кудерова Н.И., Супрун Е.Н., Морозова О.Н., Евсеева Г.П., Лебедько О.А.* Комплексная оценка митохондриальных изменений иммунокомпетентных клеток крови у беременных женщин при срочных и преждевременных родах. Медицинская иммунология. 2021; 23(3): 557-68. [Suprun S.V., Kuderova N.I., Suprun E.N., Morozova O.N., Evseeva G.P., Lebedko O.A. Comprehensive assessment of mitochondrial changes in immunocompetent blood cells in pregnant women with urgent and premature births. Medical Immunology. 2021; 23(3): 557-68. (in Russian)].
13. *Eftekharpour E., Fernyhough P.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with peripheral neuropathy in type 1 diabetes. Antioxid. Redox Signal. 2022; 37(7-9): 578-96. https://dx.doi.org/10.1089/ars.2021.0152.
14. *Yan F., Li K., Xing W., Dong M., Yi M., Zhang H.* Role of iron-related oxidative stress and mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases. Oxid. Med. Cell. Longev. 2022; 2022: 5124553. https://dx.doi.org/10.1155/2022/5124553.
15. *Perez Ortiz J.M., Swerdlow R.H.* Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. Br. J. Pharmacol. 2019; 176(18): 3489-507. https://dx.doi.org/10.1111/bph.14585.
16. *Rose S., Niyazov D.M., Rossignol D.A., Goldenthal M., Kahler S.G., Frye R.E.* Clinical and molecular characteristics of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder. Mol. Diagn. Ther. 2018; 22(5): 571-93. https://dx.doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x.
17. *Zhu C.C., Traboulsi E.I., Parikh S.* Ophthalmological findings in 74 patients with mitochondrial disease. Ophthalmic Genet. 2017; 38(1): 67-9. https://dx.doi.org/10.3109/13816810.2015.1130153.
18. *Kisilevsky E., Freund P., Margolin E.* Mitochondrial disorders and the eye. Surv. Ophthalmol. 2020; 65(3): 294-311. https://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.11.001.
19. *Agnihotri A., Aruoma O.I.* Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a nutritional toxicology perspective of the impact of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, nutrigenomics and environmental chemicals. J. Am. Coll. Nutr. 2020; 39(1): 16-27. https://dx.doi.org/10.1080/07315724.2019.1683379.
20. *Murphy E., Ardehali H., Balaban R.S., DiLisa F., Dorn G.W. 2nd, Kitsis R.N.* et al.; American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Clinical Cardiology, and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circ. Res. 2016; 118(12): 1960-91. https://dx.doi.org/10.1161/RES.0000000000000104.
21. *Siasos G., Tsigkou V., Kosmopoulos M., Theodosiadis D., Simantiris S., Tagkou N.M.* et al. Mitochondria and cardiovascular diseases-from pathophysiology to treatment. Ann. Transl. Med. 2018; 6(12): 256. https://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.06.21.
22. *Johnson J., Mercado-Ayon E., Mercado-Ayon Y., Dong Y.N., Halawani S., Ngaba L., Lynch D.R.* Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. Arch. Biochem. Biophys. 2021; 702: 108698. https://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2020.108698.
23. *Carmo C., Naia L., Lopes C., Rego A.C.* Mitochondrial dysfunction in huntington's disease. Adv. Exp. Med. Biol. 2018; 1049: 59-83. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_3.
24. *Cuperfain A.B., Zhang Z.L., Kennedy J.L., Gonçalves V.F.* The complex interaction of mitochondrial genetics and mitochondrial pathways in psychiatric disease. Mol. Neuropsychiatry. 2018; 4(1): 52-69. https://dx.doi.org/10.1159/000488031.
25. *Мишура Л.Г., Гайковая Л.Б., Родионов Г.Г., Дадали В.А.* Активность комплексов дыхательной цепи мононуклеаров периферической крови как маркер митохондриальной дисфункции при острой сердечно- сосудистой патологии. Медицинский алфавит. 2019; 2: 16-9. [Mishura L.G., Gaikovaya L.B., Rodionov G.G., Dadali V.A. Activity of respiratory chain complexes of peripheral blood mononuclear cells as marker of mitochondrial dysfunction in acute cardiovascular pathology. Medical Alphabet. 2019; (2): 16-9. (in Russian)].
26. *Salin K., Auer S.K., Rudolf A.M., Anderson G.J., Selman C., Metcalfe N.B.* Variation in metabolic rate among individuals is related to tissue-specific differences in mitochondrial leak respiration. Physiol. Biochem. Zool. 2016; 89(6): 511-23. https://dx.doi.org/10.1086/688769.
27. *Salin K., Villasevil E.M., Anderson G.J., Selman C., Chinopoulos C., Metcalfe N.B.* The RCR and ATP/O indices can give contradictory messages about mitochondrial efficiency. Integr. Comp. Biol. 2018; 58(3): 486-94. https://dx.doi.org/10.1093/icb/icy085.

28. *Wacquier B., Combettes L., Dupont G.* Cytoplasmic and mitochondrial calcium signaling: a two-way relationship. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2019; 11(10): a035139. https://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a035139.
29. *Joo E.H., Kim Y.R., Kim N., Jung J.E., Han S.H., Cho H.Y.* Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(18): 10122. https://dx.doi.org/10.3390/ijms221810122.
30. *Gorini S., De Angelis A., Berrino L., Malara N., Rosano G., Ferraro E.* Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018; 2018: 7582730. https://dx.doi.org/10.1155/2018/7582730.
31. *Pallag G., Nazarian S., Ravasz D., Bui D., Komlódi T., Doerrier C.* et al. Proline oxidation supports mitochondria ATP production when complex I is inhibited. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(9): 5111. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23095111.
32. *Berry B.J., Trewin A.J., Amitrano A.M., Kim M., Wojtovich A.P.* Use the protonmotive force: mitochondrial uncoupling and reactive oxygen species. J. Mol. Biol. 2018; 430(21): 3873-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2018.03.025.
33. *Nesci S.* A lethal channel between the ATP synthase monomers. Trends Biochem. Sci. 2018; 43(5): 311-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2018.02.013.
34. *Kawabata T., Yoshimori T.* Autophagosome biogenesis and human health. Cell Discov. 2020; 6(1): 33. https://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0166-y.
35. *Адамян Л.В., Геворгян А.П.* Аутофагия как новое звено в механизме развития нарушений репродуктивной системы. Проблемы репродукции. 2019; 25(5): 6 14. [Adamyan L.V., Gevorgyan A.P. Autophagy as a new link in the mechanism of development of reproductive system disorders. Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(5): 6 14. (in Russian)].
36. *Affourtit C., Wong H.S., Brand M.D.* Measurement of proton leak in isolated mitochondria. Methods Mol. Biol. 2018; 1782: 157-70. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7831-1_9.
37. *Moore T.A., Ahmad I.M., Zimmerman M.C.* Oxidatives stress and preterm birth: An integrative review. Biol. Res. Nurs. 2018; 20(5): 497-512. https://dx.doi.org/10.1177/1099800418791028.
38. *Hussain T., Murtaza G., Metwally E., Kalhoro D.H., Kalhoro M.S., Rahu B.A.* et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. Mediators Inflamm. 2021; 2021: 9962860. https://dx.doi.org/10.1155/2021/9962860.
39. *Simon-Szabo Z., Fogarasi E., Nemes-Nagy E., Denes L., Croitoru M., Szabo B.* Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). Exp. Ther. Med. 2021; 22(1): 771. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.10203.
40. *Yang Z., Slone J., Wang X., Zhan J., Huang Y., Namjou B.* et al. Validation of low-coverage whole-genome sequencing for mitochondrial DNA variants suggests mitochondrial DNA as a genetic cause of preterm birth. Hum. Mutat. 2021; 42(12): 1602-14. https://dx.doi.org/10.1002/humu.24279.
41. *Шеголев А.И., Серов В.Н.* Клиническая значимость поражений плаценты. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 54-62. [Shchegolev A.I., Serov V.N. Clinical significance of lesions of the placenta. Obstetrics and Gynecology. 2019; (3): 54-62. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.54-62.
42. *Pannala V.R., Camara A.K., Dash R.K.* Modeling the detailed kinetics of mitochondrial cytochrome c oxidase: catalytic mechanism and nitric oxide inhibition. J. Appl. Physiol. (1985). 2016; 121(5): 1196-207. https://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00524.2016.
43. *Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В.* Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции. Проблемы репродукции. 2019; 25(6): 112 8. [Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Nikashina A.A., Paliyeva N.V., Alliluev I.A., Larichkin A.V. Dysregulation of redox processes in the placenta during its dysfunction. Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(6): 112 8. (in Russian)].
44. *Yildirim R.M., Ergun Y., Basar M.* Mitochondrial dysfunction, mitophagy and their correlation with perinatal complications: preeclampsia and low birth weight. Biomedicines. 2022; 10(10): 2539. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10102539.
45. *Lu M., Sferruzzi-Perri A.N.* Placental mitochondrial function in response to gestational exposures. Placenta. 2021; 104: 124-37. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.11.012.
46. *Kumari S., Barton G.P., Goss K.N.* Increased mitochondrial oxygen consumption in adult survivors of preterm birth. Pediatr. Res. 2021; 90(6): 1147-52. https://dx.doi.org/10.1038/s41390-021-01387-9.
47. *Crawford N., Prendergast D., Oehlert J.W., Shaw G.M., Stevenson D.K., Rappaport N.* et al. Divergent patterns of mitochondrial and nuclear ancestry are associated with the risk for preterm birth. J. Pediatr. 2018; 194: 40-6.e4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.052.
48. *Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Пастернак А.Е.* Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 172. [Kurnosenko I.V., Dolgushina V.F., Pasternak A.E. Inflammatory changes in the placenta in women with premature and timely delivery. Modern Problems of Science and Education. 2016; (3): 172. (in Russian)].
49. *Ремнева О.В., Колядо О.В., Песоцкая А.В., Стародубцев Е.Г., Гуменюк И.С.* Патоморфологические особенности последов у пациенток с различными клиническими фенотипами спонтанных преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 111-8. [Remneva O.V., Kolyado O.V., Pesotskaya A.V., Starodubtsev E.G., Gumenyuk I.S. Pathomorphological features of afterbirths in patients with different clinical phenotypes of spontaneous preterm birth. Obstetrics and Gynecology. 2021; (8): 111-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.111-118.
50. *Косякова О.В., Беспалова О.Н., Сейидова Ч.И., Глотов А.С.* Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(3): 18 23. [Kosyakova O.V., Bespalova O.N., Seyidova Ch.I., Glotov A.S. The role of inflammatory response markers in predicting premature birth. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(3): 18 23. (in Russian)].
51. *Ardalan A., Smith M.D., Jelokhani-Niaraki M.* Uncoupling proteins and regulated proton leak in mitochondria. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(3): 1528. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23031528.
52. *Gustafsson Å.B., Dorn G.W. 2nd.* Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process. Physiol. Rev. 2019; 99(1): 853-92. https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00005.2018.

Поступила 24.01.2023
Принята в печать 28.04.2023
Received 24.01.2023
Accepted 28.04.2023

Сведения об авторах:
Меджидова Маржанат Капуровна, к.м.н., докторант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)381-17-10, marzhana-m@yandex.ru, Researcher ID: GRR-7195-2022, SPIN-код: 5942-2320, Authors ID: 1162986, Scopus Author ID: 57191960453, https://orcid.org/0000-0001-6938-4207, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Высоких Михаил Юрьевич, к.б.н., заведующий лабораторией митохондриальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-76-33 (доб. 1472), m_vysokikh@oparina4.ru, Researcher ID: H-4744-2014, SPIN-код: 2742-0833, Authors ID: 6602218584, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0002-4047-6201, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Marzhanat K. Medzhidova, PhD, Doctoral student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)381-17-10, Researcher ID: GRR-7195-2022, SPIN-код: 5942-2320, Authors ID: 1162986, Scopus Author ID: 57191960453, https://orcid.org/0000-0001-6938-4207, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Victor L. Tyutyunnik, Professor, MD, PhD, Leading Researcher of Research and Development Service, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Natalia E. Kan, Professor, MD, PhD, Deputy Director of Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Mikhail Yu. Vysokikh, PhD, Head of Mitochondrial Medicine Research Group, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russia, +7(495)438-76-33 (доб. 1472), m_vysokikh@oparina4.ru, Researcher ID: H-4744-2014, SPIN-код: 2742-0833, Authors ID: 6602218584, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0002-4047-6201, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

А.П. ГАСАНБЕКОВА[1], Н.А. ФРАНКЕВИЧ[1], В.Е. ФРАНКЕВИЧ[1,2]

ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ: МЕТАБОЛОМИКА КАК НОВЫЙ ПОДХОД В РЕШЕНИИ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, Томск, Россия

Проблема задержки развития плода (ЗРП) остается одной из актуальных в современном акушерстве, входя в перечень больших акушерских синдромов, поскольку не только приводит к неблагоприятным перинатальным и ранним неонатальным исходам, но и может существенно повлиять на долгосрочные прогнозы для здоровья новорожденного. Первое упоминание «гипотезы бережливого фенотипа» было выдвинуто в последнее десятилетие XX в. Спустя 30 лет исследования подтвердили связь между низкой массой тела при рождении и кардиометаболическим синдромом, проявляющимся у данных пациентов во взрослой жизни. Во время внутриутробного развития плод с задержкой роста на фоне суб- и декомпенсации плацентарной перфузии совершает ряд гемодинамических, метаболических и гормональных корректировок, чтобы справиться с неблагоприятной внутриматочной средой, и эти изменения могут стать постоянными и необратимыми. Несмотря на успехи в изучении патогенеза ЗРП, биомаркеры, способные идентифицировать это состояние на ранней стадии и стратифицировать его тяжесть как до, так и после родов, по-прежнему отсутствуют. До сих пор нет уверенности в траектории постнатального развития детей данной когорты, правильном вкладе в их рост особенностей питания с целью предотвращения или, по крайней мере, ограничения долговременных осложнений. В этих условиях нецелевая метаболомика — относительно новая область «омиксных» исследований — может быть хорошим методом для исследования метаболических нарушений, обычно связанных с ЗРП.

***Заключение:** На сегодняшний день накоплен целый ряд исследований, описывающих «раннюю» модель непереносимости глюкозы, резистентности к инсулину, накопления катаболитов и изменения метаболизма аминокислот у новорожденных с ЗРП. Необходимы более крупные исследования, чтобы подтвердить эти результаты и судить об их применимости в клинической практике.*

***Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития, ограничение роста плода, маленький для гестационного возраста, метаболомика, новорожденный, масс-спектрометрия, биомаркеры.*

Вклад авторов: Гасанбекова А.П., Франкевич Н.А. – систематический анализ, написание рукописи; Франкевич В.Е. – редактирование рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 22-15-00232 «Новые неинвазивные диагностические подходы для оптимизации акушерской тактики, прогнозирования перинатальных исходов и профилактики нарушений постнатального роста при синдроме задержки роста плода».

Для цитирования: Гасанбекова А.П., Франкевич Н.А., Франкевич В.Е. Задержка внутриутробного развития: метаболомика как новый подход в решении старой проблемы. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 12-20
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.298

©A group of authors, 2023

A.P. GASANBEKOVA[1], N.A. FRANKEVICH[1], V.E. FRANKEVICH[1,2]

INTRAUTERINE MALFORMATION: METABOLOMICS AS A NEW APPROACH TO SOLVING THE OLD PROBLEM

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Fetal growth retardation (FGR) remains one of the relevant problems in modern obstetrics одной из актуальных в современном акушерстве, being included in the list of great obstetric syndromes, because it not only leads to unfavorable perinatal and early neonatal outcomes, but may also considerably affect on long-term predictions for the neonatal health. The lean phenotype hypothesis was first mentioned in the last decade of the twentieth century. Following 30 years, investigations confirmed a relationship between the birth body mass index and the cardiometabolic syndrome manifesting itself in these patients in their adult life. During intrauterine development, the fetus with growth retardation in the presence of sub- and decompensation of placental perfusion makes

a number of hemodynamic, metabolic, and hormonal adjustments to cope with the unfavorable intrauterine environment; and these changes can become permanent and irreversible. Despite successes in studying the pathogenesis of FGR, biomarkers that are able to identify this condition in its early stage and to stratify its severity both pre- and postnatality, are still lacking. There is still no confidence in the trajectory of postnatal development of children of this cohort, in the right contribution of eating habits into their growth to prevent or at least to limit long-term complications. Under these conditions, non-targeted metabolomics is a relatively new area of "omix" studies, which may be a good method to study metabolic disturbances generally associated with FGR.

Conclusion: *A whole series of studies describing the "early" model of glucose intolerance, resistance to insulin, to the accumulation of catabolites, and to the changed amino acid metabolism in the newborns with FGR have been accumulated today. Larger investigations are needed to confirm these results and to judge their applicability in clinical practice.*

Keywords: *intrauterine growth retardation, fetal growth restriction, small for the gestational age, metabolomics, newborn, mass spectrometry, biomarkers.*

Authors' contributions: Gasanbekova A.P., Frankevich N.A. – systemic analysis, writing the manuscript; Frankevich V.E. – editing the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has been supported by Russian Science Foundation Grant No. 22-15-0032 "Novel noninvasive diagnostic approaches to optimizing the obstetric tactics, to predicting perinatal outcomes, and to preventing postnatal growth disorders in fetal growth retardation".

For citation: Gasanbekova A.P., Frankevich N.A., Frankevich V.E. Intrauterine malformation: metabolomics as a new approach to solving the old problem. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 12-20 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.298

Время, когда закладываются основы здоровья человека на всю жизнь, – это период, включающий первую тысячу дней жизни между зачатием и вторым днем рождения ребенка. Соответствующее питание во время этого критического временного интервала жизни оказывает глубокое влияние не только на рост и развитие в раннем возрасте, но и на здоровье человека в будущем [1]. Эту концепцию следует расширить, включив в нее не только питание, но и все окружение, в котором младенец пребывает с множеством эпигенетических факторов.

Задержка внутриутробного развития – парадигматическое состояние, при котором «враждебная внутриутробная среда» может препятствовать развитию плода с потенциальным воздействием на здоровье в долгосрочной перспективе. Появляющийся термин «экспосома» относится ко всему набору негенетических воздействий, которые вместе с геномом определяют окончательный фенотип в течение последующей жизни [2]. Нецелевая метаболомика развивается как новый инструмент для изучения эффектов эндогенных и экзогенных факторов окружающей среды. Используя нецелевой подход, основанный на гипотезах, метаболомика позволяет одновременно качественно и количественно анализировать тысячи различных метаболитов в биологическом образце, идентифицировать биомаркеры и метаболические паттерны, характерные для данного конкретного случая. Среди «омических» наук метаболомика наиболее близка к фенотипированию.

Такие исследования обычно проводятся на биологических жидкостях, которые анализируются с помощью таких платформ, как ядерная магнитно-резонансная (ЯМР) спектроскопия или масс-спектрометрия (МС). Неожиданные или даже неизвестные метаболиты могут быть выявлены как важные для характеристики определенных групп людей, побуждая исследователей выдвигать новые патофизиологические гипотезы об изучаемом состоянии. В данном обзоре на первом этапе будут описаны некоторые ключевые аспекты патофизиологии и клинических проявлений задержки роста плода (ЗРП). На втором этапе представлены данные, полученные в результате опубликованных метаболомных исследований. Глубокое понимание данных, полученных в результате метаболомных анализов, нельзя отделить от современных знаний патофизиологии рассматриваемого заболевания.

Задержка роста плода: клиническая картина, прогнозы для новорожденного и современные прогностические и диагностические подходы

ЗРП: критерии постановки диагноза

На сегодняшний день ЗРП затрагивает от 5 до 10% всех беременностей во всем мире. Данное осложнение оказывает сильное прямое влияние на краткосрочные и долгосрочные исходы для здоровья новорожденного. Основной трудностью при диагностике ЗРП является ее определение. ЗРП относится к состоянию, при котором плод не может достичь своего генетически детерминированного потенциального размера; хотя термин часто используется и для характеристики малого для гестационного возраста плода (маловесного плода) [3]. ЗРП – это термин, описывающий пренатально обнаруженное ограничение роста плода, подтвержденное документально. Подтверждением наличия ЗРП является низкая скорость роста плода и/или наличие специфических сопутствующих факторов, оказывающих воздействие на рост плода, таких как инфекция плода, генетические аномалии, нарушение плацентарного кровотока либо действие токсичных веществ. ЗРП может быть асимметричной или сим-

метричной по своей этиологии в зависимости от времени возникновения.

В результате международного консенсуса недавно было сформулировано определение ЗРП. ЗРП может быть диагностирована по крайней мере по одному из следующих параметров на сроке <32 недель: окружность живота <3-го процентиля; расчетная масса плода <3-го процентиля; отрицательный диастолический кровоток в пупочной артерии; отношение окружности живота к расчетному весу плода <10 процентилей в сочетании с индексом пульсации >95-го процентиля в пупочной и/или маточной артерии. Плоды с врожденными аномалиями исключаются из этой классификации. С другой стороны, понятие «маловесный плод» (МП) относится к послеродовому состоянию, когда вес ребенка при рождении ниже 10-го процентиля для его гестационного возраста. Оба эти определения имеют свои недостатки.

Учет только массы тела при рождении может привести к переоценке случаев МП с включением новорожденных, которые просто конституционально малы, но не рискуют неблагоприятными исходами. С другой стороны, оценка только пренатальных рисков может привести к тому, что некоторые случаи останутся недиагностированными из-за ограничения или остановки роста, происходящих незадолго до родов, которые не были диагностированы с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [4].

В идеале внимание должно переключаться с отдельных параметров роста (окружность головы и живота, веса и т. д.) на оценку потенциала роста плода – по сути, индивидуального роста. В настоящее время разработаны модели для прогнозирования траекторий роста в III триместре на основании измерения скорости роста во II триместре. Примечательно, что 42% из 126 плодов, оцененных как «маловесные» при использовании рутинных методов оценки, на самом деле растут нормально при оценке с помощью индивидуализированных моделей роста [5].

Краткосрочные и долгосрочные исходы для новорожденных с ЗРП

Для детей с ЗРП риск смертности в 2–4 раза выше, чем для детей, рожденных в срок или преждевременно, но с нормальными массо-ростовыми показателями [6]. Для младенцев с задержкой роста интранатальные осложнения включают гипотермию, гипогликемию, гипергликемию, персистирующую легочную гипертензию, легочное кровотечение, полицитемию, мертворождение и интранатальную асфиксию [7]. Поскольку ЗРП часто связана с преждевременными родами, такие дети зачастую страдают полисистемными заболеваниями недоношенных, сопровождающимися нарушениями не только физического роста, но и когнитивного и моторного развития, которые с большой вероятностью могут влиять на промежуточные и долгосрочные прогнозы. По данным ряда исследований можно предположить, что ЗРП приводит в более позднем возрасте к развитию таких заболеваний, как метаболический синдром, ожирение, ишемическая болезнь сердца, гипертония, дислипидемия, диабет 2 типа и хронические заболевания легких и почек. Авторы выдвигают гипотезу, заключающуюся в том, что плод вносит ряд гемодинамических и метаболических изменений в работу внутренних органов и систем, чтобы справиться с неблагоприятной внутриматочной средой, которые могут привести к стойким изменениям в их функции и структуре после рождения. Постнатально, когда условия окружающей среды резко меняются, адаптационная реакция новорожденного может быть неадекватной, что еще больше повышает риск неблагоприятных отдаленных последствий [8].

Несколько десятилетий назад Hales C.N. и Barker D.J. выдвинули гипотезу так называемого «бережливого фенотипа», согласно которой инсулинорезистентность и диабет 2 типа во взрослом возрасте могут возникать в результате адаптации плода к сохранению глюкозы в ответ на внутриутробное недоедание [9]. Реализованные хронические заболевания во взрослом возрасте могут на самом деле быть следствием «измененного внутриутробного программирования». Воздействие определенного раздражителя или «длительное внутриутробное страдание» в критический момент в раннем возрасте оказывает необратимое воздействие на структуру, физиологию и метаболизм всего организма в будущем. Предыдущие исследования показали, что определенные пропорции тела при рождении могут обеспечить более сильный и конкретный прогноз заболеваний взрослого возраста, чем только показатель массы тела при рождении. Плоды с ЗРП имеют непропорционально низкую жировую массу тела по сравнению с мышечной массой и нарушение развития скелетных мышц [10]. Когда Barker D.J. изучал различные измерения при рождении, окружность живота была тем показателем, который лучше всего может предсказать концентрации в плазме общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также аполипопротеина В. Небольшая окружность живота при рождении отражает размер печени, и, поскольку метаболизм холестерина затруднен и регулируется печенью, можно сделать вывод, что нарушение роста печени в утробе матери меняет уровень концентрации холестерина с более атерогенным профилем [11].

Пренатальное воздействие недоедания и гипоксии вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси как адаптивный ответ на стресс. Анализы образцов пуповинной крови выявили более высокий уровень кортизола и более низкий уровень адренокортикотропного гормона в случаях ЗРП [12].

ЗРП приводит к централизации кровотока за счет уменьшения кровоснабжения почек и желудочно-кишечного тракта и сохранения или даже увеличения притока крови к головному мозгу, миокарду и надпочечникам. Низкий вес при рождении также связан с эндотелиальной дисфункцией [13]. У новорожденных с ЗРП по данным УЗИ обнаружено увеличение толщины интимы-медиа аорты [14]. Повышенная чувствительность к инсулину при рождении с последующим ускоренным

постнатальным ростом и появлением резистентности к инсулину является еще одной особенностью новорожденных с ЗРП. Уровни инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина в пуповинной крови были ниже у новорожденных с ЗРП по сравнению с «нормовесными» новорожденными [15].

Интерес представляет тот факт, что макросомия приводит к аналогичным изменениям жировой ткани плода, развитию стойких изменений в гормональной регуляции и сильной склонности к ожирению и связанных с ним метаболических расстройств в более позднем возрасте [16].

Помимо низкой массы тела новорожденных с ЗРП при рождении, особенностей прибавки массы тела в младенчестве и раннем детстве, недавно было обнаружено, что ЗРП ассоциирована также с составом их тела и риском сердечно-сосудистых заболеваний в подростковом возрасте [17].

Есть публикации, указывающие на более высокую продукцию у таких детей холестерина в возрасте 8–12 лет [18]. Более высокое артериальное давление в возрасте 6–8 лет было отмечено в группе доношенных маловесных детей, вскармливаемых смесью, обогащенной дополнительными питательными веществами (содержащей на 28% больше белка) [19]. В то время как чрезмерное потребление калорий и увеличение веса в раннем возрасте может негативно сказаться на долгосрочных перспективах для здоровья, ограничение питательных веществ в послеродовом периоде также может привести к развитию осложнений. Несмотря на целый комплекс профилактических мер и реальных достижений в разработке сбалансированного питания новорожденных с ЗРП, зачастую можно столкнуться с нарушением принципов питания таких детей, задержкой их развития и заболеваниям костей [20] в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Недоношенные дети и новорожденные с ЗРП зачастую выписываются из стационара с весом и ростом ниже нормы для гестационного возраста [21]. Этот дефицит может быть вызван быстрым темпом роста тела плода и объема мозга, что обычно наблюдается в этот период жизни. На сегодняшний день установлено, что темп внутрибольничного роста положительно коррелирует с неврологическим исходом [22], а потребление энергии и белка в первые недели жизни независимо связано с индексом умственного развития новорожденного (MDI). Недоедание во время быстрого роста мозга приводит к уменьшению количества нейронов, что может привести к поведенческим отклонениям в будущем, проблемам и трудностям с памятью и обучением [23]. Улучшение питания может увеличить вероятность выживаемости без нарушений развития нервной системы у детей с очень низкой массой тела при рождении [24]. Таким образом, можно утверждать, что как переедание, так и недоедание в критический период жизни являются факторами риска развития целого ряда заболеваний во взрослом возрасте. На сегодняшний день очевидно, что нам не хватает надежных биомаркеров, которые могли бы ответить на вопрос: соответствуют ли пищевой статус и скорость роста недоношенного ребенка и младенца с ЗРП идеальным критериям.

Пре- и постнатальные биомаркеры ЗРП

Было предпринято много усилий для раннего выявления или прогнозирования ЗРП на ранних сроках беременности с целью реализации профилактических стратегий и более строгого мониторинга их состояния. β-Хорионический гонадотропин человека, ассоциированный с беременностью плазменный белок-А, плацентарный фактор роста и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 являются некоторыми из биохимических аналитов в сыворотке, изученных как потенциальные предикторы плацентарной дисфункции на ранних сроках беременности. К сожалению, при использовании по отдельности ценность этих биомаркеров в прогнозировании ЗРП является крайне низкой.

Было показано, что сочетание этих маркеров в материнской сыворотке с патологическими результатами допплерометрии повышает их точность и чувствительность при прогнозировании неблагоприятных исходов, особенно для ЗРП и преэклампсии; но их использование еще не получило широкого распространения в клинической практике [25]. Поиск биомаркеров ЗРП также сосредоточился на обследовании новорожденных сразу после рождения. Dessì A. et al. обобщили ряд описанных медиаторов, связанных с антропометрией новорожденных при рождении [26]. Уровни лептина и адипонектина (два белка, секретируемых жировой тканью) также коррелируют с массой тела при рождении [27]. Кроме того, значительное увеличение уровней адипонектина было чаще зарегистрировано у крупновесных новорожденных, чем у новорожденных с ЗРП [28]. Недавнее исследование подтвердило положительную связь между уровнем лептина (но не адипонектина) и антропометрическими показателями у близнецов с ЗРП, рожденных от диамниотических дихориальных беременностей [29]. Одна интересная находка касается более высоких концентраций висфатина (белка, вырабатываемого висцеральным жиром и связанного с резистентностью к инсулину) у новорожденных с ЗРП, чем у новорожденных с нормальной массой тела при рождении. Вероятно, это связано с большим висцеральным ожирением или измененным количеством и размером адипоцитов плода с ЗРП [30, 31]. Florio P. et al. обнаружили повышенный уровень S100B в моче (воспалительный белок, экспрессируемый в церебральной и жировой ткани) у новорожденных с ЗРП [32]. Уровни S100B и нейрон-специфической енолазы (другого известного биомаркера травмы), по-видимому, связаны с худшими показателями развития нервной системы в возрасте двух лет. Выявлена возможная связь между этими молекулами и неврологическими последствиями, наблюдаемыми при ЗРП [33]. Грелин – пептидный гормон со свойствами гонадолиберина и другими метаболическими и эндокринными функциями – был обнаружен в более высоких, чем обычно, уровнях в пуповинной крови при ЗРП. Это, вероятно, является адаптивной реакцией на недоедание во внутриутробном периоде. Эпигенетические изменения также были продемонстрированы у новорожденных с ЗРП; они показывают значительное гипометили-

рование ДНК по сравнению с нормовесными новорожденными [34].

Методы метаболомного анализа при задержке роста плода

Метаболомика – научное направление, занимающееся изучением низкомолекулярных соединений, входящих в состав метаболома, т.е. комплекса всех низкомолекулярных (не более 1 кДа) метаболитов клетки, ткани, органа, биологической жидкости, являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ. Одна из целей метаболомики – изучение ответной реакции организма на какое-либо патофизиологическое воздействие. В результате любого воздействия на организм происходят изменения концентраций метаболитов в крови, моче, семенной, фолликулярной или церебральной жидкостях. Анализируя полученные метаболические профили, получают своеобразные «отпечатки» («finger print»), отражающие физиологическое состояние организма и являющиеся маркерами заболеваний и участниками обменных (в т.ч. нутритивных) процессов [35].

Метаболом динамичен по своей природе и представляет собой значимую одновременную оценку генетических и экологических влияний на организм.

ЯМР и МС являются наиболее распространенными аналитическими платформами, изучающими метаболом. МС можно сочетать с жидкостной или газовой хроматографией. Можно провести два основных типа исследований: нецелевые или целевые. Первый, нецелевой, или «метаболический», профиль позволяет одновременно оценить тысячи метаболитов в данном образце. База данных метаболома человека (www.hmdb.ca) является примером репозитория, в котором перечислены химическая таксономия (например, химический надкласс и класс) и известные биологические процессы, и их можно использовать в свободном доступе [36]. Метаболические пути можно проверить, например, в Киотской энциклопедии генов и геномов (www.genome.jp/kegg). При нецелевом анализе можно определить не абсолютные количества соединений, а относительное изменение между группами. Затем они обычно применяются для выдвижения гипотез при попытках понять биологические процессы. Впоследствии они должны быть проверены в крупномасштабных исследованиях.

С другой стороны, целевой анализ посвящен измерению предварительно заданных биомаркеров с приемлемой точностью (чувствительность, специфичность и площадь под рабочей кривой) для дифференциации состояния здоровья. В этом случае диагностическая или прогностическая модель может быть разработана с использованием необходимого количества метаболитов. Однако важно отметить, что биомаркеры, разработанные для определенной популяции, подходят исключительно только для нее.

Таким образом, четко очерченные метаболомные исследования в перинатальной медицине могут заполнить соответствующие пробелы в клинической практике.

Метаболизм плода зависит от взаимодействия плода с материнским организмом и опосредуется на плацентарном уровне. Вероятно, существует тенденция к более высоким уровням заменимых аминокислот (т.е. тех, которые синтезируются клетками человека) с увеличением гестационного возраста в материнской крови, в то время как их уровни в материнском организме снижаются.

В Калифорнийском медицинском центре Lindsay K. et al. было проведено исследование, в котором всесторонне были описаны отдаленные изменения материнских метаболитов у здоровых беременных женщин с использованием целевого метаболического профилирования. На сегодняшний день применение метаболомики в нутритивной оценке во время беременности в основном сосредоточено на женщинах с непереносимостью глюкозы, по сравнению с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе, или на корреляции белковых метаболитов с ростом плода и задержкой внутриутробного развития [37]. В одних исследованиях группы были разделены на основании акушерского диагноза ЗРП, в других – по массе тела при рождении <10-го, 5-го или 3-го центиля для гестационного возраста. Исследуемые популяции также различались с точки зрения гестационного возраста при рождении, в диапазоне от крайне недоношенных до доношенных.

Dessì A. et al. впервые сравнили метаболические профили мочи у недоношенных детей с ЗРП и нормальным весом, полученной в первые 24 и 96 ч от рождения. Среди дискриминантных метаболитов они обнаружили значительное увеличение миоинозитола, саркозина, креатина и креатинина при ЗРП [38]. Интересно, что увеличение в плазме и моче уровня миоинозитола было связано с непереносимостью глюкозы и резистентностью к инсулину во взрослом возрасте. Более высокая экскреция миоинозитола, по сравнению с нормовесными детьми, была подтверждена не только при ЗРП, а также у недоношенных и крупновесных младенцев [39]. Это позволяет предположить, что низкая толерантность к углеводам связана как с недостаточным, так и с избыточным внутриутробным набором веса. Последние исследования обнаружили более высокие уровни целого ряда метаболитов у новорожденных с ЗРП, включая треонин, цитрат, бетаин, глицин, мочевину, глицерин и мочевую кислоту. Favretto D. et al. проанализировали сыворотку пуповинной крови и получили 22 метаболита, статистически значимо различающихся у новорожденных с ЗРП и нормальным весом при рождении. Наиболее значимыми из них стали фенилаланин, триптофан и глутамат, которые могут выступать в роли предикторов ЗРП. Авторы предположили, что накопление фенилаланина и глутамата при ЗРП может быть результатом нарушения плацентарного метаболизма или транспорта. Повышение уровня триптофана, предшественника серотонина, может быть частично объяснено повышенным уровнем серотонина в мозге, синтез и активность которого, как продемонстрировано на животных моделях, могут влиять на рост плода [40]. Примечательно,

что другое исследование, проведенное той же группой, обнаружило тенденцию (не достигающую статистической значимости) к изменению уровней фенилаланина, валина, изолейцина, триптофана и пролина при селективной ЗРП у монохориальных близнецов с нарушениями скорости кровотока в пупочной артерии по данным допплерометрии при сравнении с нормовесными близнецами из контрольной группы [41]. Точно так же Horgan et al. обнаружили повышение уровней таких аминокислот, как фенилаланин, триптофан и метионин, в образцах ворсинок плаценты от маловесных новорожденных (по сравнению с нормовесными детьми) [42]. Sanz-Cortés M. et al. использовали ЯМР-спектроскопию для анализа метаболического профиля плазмы пуповинной крови. Они подтвердили повышение уровней глютамина и креатина при ранней форме ЗРП на фоне снижения уровней фенилаланина и тирозина при поздней форме данного осложнения. Они приписали это снижение комбинированному плацентарному транспорту с гиперкатаболическим состоянием при поздней форме ЗРП. Ценность их исследования заключается в сравнении различных клинических подгрупп новорожденных с ЗРП, а именно с ранним и поздним началом и среди последних – с/без признаков нарушения кровотока в средней мозговой артерии. Авторы предполагают, что ЗРП является гетерогенным заболеванием с различными метаболическими профилями, которые, возможно, лежат в основе его различных клинических проявлений [43].

ЯМР-спектроскопия также использовалась Moltu S.J. et al. для анализа образцов мочи от 48 недоношенных новорожденных. Была проведена оценка их метаболического статуса и реакции на различные режимы питания в сравнении с группой нормовесных новорожденных. Они получили увеличение уровней глицина и треонина, не имеющее статистической достоверности при рождении. Однако эта разница в уровнях глицина и треонина между детьми с ЗРП и нормальным весом при рождении сохранялась в первую неделю жизни и в более поздние сроки (недели 3, 5 и 7), получив статистически достоверное подтверждение. Авторы предположили, что повышение уровня глицина может быть вызвано снижением окисления аминокислот или глюконеогенеза как возможных адаптивных стратегий для сохранения аминокислот [44]. В исследовании Liu et al. несколько метаболитов (аланин, метионин, орнитин, серин, тирозин, изовалерил, карнитин и эйкозеноилкарнитин) были обнаружены в более низких концентрациях в периферической крови в течение 3–7 дней после рождения у детей с ЗРП с массой тела при рождении ниже 3-го процентиля по сравнению с нормовесными новорожденными. Интересно, что дети массой тела при рождении от 3-го до 5-го процентиля показали более высокие концентрации тех же аминокислот, вероятно, из-за компенсаторных механизмов [45].

Abd El-Wahed M.A. et al. в своем исследовании описывают метаболический профиль пуповинной крови в 40 случаях ЗРП и 20 нормовесных новорожденных. Был обнаружен повышенный уровень ацилкарнитина, глютамина, лейцина и валина. Известно, что глютамин является важным источником энергии для плода и играет ключевую роль в развитии его нервной системы. Повышенный уровень глютамина может быть связан с гиперкатаболическим состоянием, связанным с ЗРП, с целью компенсировать отсутствие других энергетических субстратов, таких как глюкоза. Ацилкарнитины также важны для энергетического обмена, поскольку они участвуют в окислении жирных кислот. Аномальные уровни ацилкарнитина в плазме связаны с сахарным диабетом II типа [46]. Wang L. et al. недавно сравнили пуповинную кровь и ткань плаценты, собранные от 15 близнецов с селективной формой ЗРП от монохориальных диамниотических беременностей, с 24 парами близнецов от неосложненных беременностей и 14 одноплодными случаями с ЗРП. Выявлены метаболиты, способные различать селективных близнецов с ЗРП от близнецов с неосложненной беременностью.

Авторы описывают метионин-цистеиновый, фенилаланиновый и тирозиновый метаболические пути, участвующие в данных процессах. Дополнительная ценность этого исследования заключается в сравнении, проведенном внутри пар селективных близнецов с ЗРП (т. е. между большим и меньшим по весу близнецами), что привело к выявлению метаболитов, коррелирующих исключительно с низкой массой тела при рождении. Еще одной интригующей находкой был более высокий уровень ксенобиотиков окружающей среды (идентифицированных как циклические силоксаны), связанный с селективной формой ЗРП [47]. Bahado-Singh R.O. et al. были первыми, кто одновременно использовали для метаболомного профилирования ЯМР и МС с жидкостной хроматографией для сравнения биохимических профилей сыворотки пуповинной крови, собранной у 40 пациентов с ЗРП и 40 контрольных пациентов. Авторы дают подробное описание метода, использованного в этом анализе. Алгоритмы отбора были протестированы для определения наиболее надежной панели потенциальных метаболических биомаркеров для выявления ЗРП, включающие креатинин, ацетилкарнитин, бутирилкарнитин, лизофосфатидилхолин и фосфатидилхолин. Эти метаболиты были «перекрывающимися» и идентифицированы как важные при всех методах анализа. Данные были проанализированы для определения метаболических путей задействованных метаболитов при ЗРП, получены следующие данные: бета-окисление жирных кислот, окисление жирных кислот с разветвленной цепью, биосинтез фосфолипидов, расщепление лизина, метаболизм метионина, цикл мочевины и метаболизм жирных кислот. Поскольку большинство этих метаболических путей связано с работой печени, авторы предположили, что их результаты могут указывать на аномалии в работе печени при ЗРП [48]. Однако стоит отметить, что аналитическая платформа, используемая для метаболомики на основе ЯМР и МС, дает большие и очень сложные для анализа наборы данных, где избыточность, коллинеарность и «шум» неизбеж-

ны. Возможно случайное включение метаболитов, участвующих в других путях, потому что эти пути не являются независимыми, и единственный метаболит может давать более одного сигнала на аналитическом уровне. Количество образцов также обычно меньше, чем количество измеряемых признаков, поэтому получаются короткие и плотные матрицы данных, что сопряжено с риском ложных результатов. Следовательно, для проведения данных работ необходимо задействовать вычислительные машины или другие инструменты машинного обучения. Результаты одномерного и многомерного анализов данных следует объединять и рассматривать в рамках одной структуры. Поэтому результаты, представленные в большинстве исследований на сегодняшний день, следует использовать только для выдвижения гипотез. Кроме того, в большинстве исследований не изучалось влияние фармакологических препаратов на метаболом плода. В эксперименте также не упоминались потенциальные искажающие факторы.

Метаболомика обладает исключительным потенциалом для изучения всей коллекции метаболитов, присутствующей в организме человека; не только продуктов, производимых самим человеком, но и комменсалов и сообществ микроорганизмов. Исследовательские проекты по всему миру пытаются составить карту человеческого микробиома, давая представление о новых видах и генах и раскрывая новые роли микробиома как в поддержании здоровья, так и реализации болезни человека. Примечательно, что недавние молекулярные открытия бактериальной ДНК внутри матки и мекониии новорожденного бросают вызов постулатам прошлого о матке как стерильной полости. Большой интерес исследователей на сегодняшний день представляет изучение влияния здоровья беременных матерей на микробиоту младенцев и механизмы данного влияния.

Интересно, что недавние исследования предполагают изменения микробного состава не только при избыточном весе и/или инсулинорезистентности беременных, но и в мекониии младенцев, рожденных от матерей с гестационным диабетом, по сравнению с контролем [49]. Способ родоразрешения, широкое применение антибиотиков и тип вскармливания (грудное в сравнении с молочными смесями), по-видимому, значительно влияют на состав кишечной микробиоты с потенциальными последствиями для будущей жизни и здоровья. Недавнее исследование, проведенное на модели мышей, показывает, что воздействие как гипероксии, так и антибиотиков в раннем возрасте может изменить состояние микробиома кишечника. Нарушение структуры и функции кишечника и/или дисбаланс микробиоты кишечника, вероятно, также могут играть роль в механизмах формирования метаболических заболеваний, ассоциированных с ЗРП.

Huang S. et al. обнаружили, что структура кишечника и колонизация кишечной микробиоты были нарушены у поросят с ограниченным внутриутробным метаболомным профилем [50]. Интеграция данных исследований метаболома и микробиома применительно к людям может дать новое представление о взаимосвязи между ЗРП и метаболическими, иммунными заболеваниями в более позднем возрасте.

Заключение

От 5 до 10% плодов не могут достичь своего генетически детерминированного потенциального размера в результате ЗРП, а новорожденные данной когорты подвергаются краткосрочным и отдаленным последствиям для их будущего здоровья. Метаболические нарушения, обнаруженные на сегодняшний день у новорожденных с ЗРП, позволяют нам выдвинуть гипотезу о «ранней» картине непереносимости глюкозы, резистентности к инсулину, накоплении катаболитов, нарушении метаболизма аминокислот и аномальной функции печени плода.

Будущие исследования метаболома при ЗРП будут опираться на более определенные биоинформатические данные, стратегии и методы моделирования. Кроме того, более четкие критерии включения, позволяющие различать новорожденных с задержкой роста плода и маловесных младенцев, следует применять в будущем.

Метаболомика может помочь обнаружить ранее неизвестный дефицит питательных веществ у недоношенных с ЗРП и недостаточным накоплением в III триместре ряда макро- (белков, липидов) и микронутриентов (кальций, железо, фосфор). Она может представлять собой диагностический инструмент для верификации «хорошего» и «чрезмерного роста», который ориентирует метаболизм в сторону атерогенного профиля или ожирения, особенно у новорожденных, перенесших ЗРП. Получение такой информации с помощью метаболомного подхода может помочь неонатологам еще больше улучшить качество ухода за новорожденными.

Литература/References

1. *Cusick S.E., Georgieff M.K.* The role of nutrition in brain development: the golden opportunity of the "First 1000 Days". J. Pediatr. 2016; 175: 16-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.013.
2. *Buck Louis G.M., Smarr M.M., Patel C.J.* The exposome research paradigm: an opportunity to understand the environmental basis for human health and disease. Curr. Environ. Health Rep. 2017; 4(1): 89-98. https://dx.doi.org/10.1007/s40572-017-0126-3.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)». М.; 2022. 76с. Доступно по: https://www.garant.ru/news/1537162/ [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Insufficient fetal growth requiring the provision of maternal health care (fetal growth retardation)". Moscow; 2022. 76p. (in Russian). Available at: https://www.garant.ru/news/1537162/].
4. *Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И.* Задержка роста плода. Врачебная тактика. Учебное пособие. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. [Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. Fetal growth retardation. Medical tactics. Study guide. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (in Russian)].
5. *Deter R.L., Lee W., Kingdom J.C.P., Romero R.* Fetal growth pathology score: a novel ultrasound parameter for individualized assessment of third trimester

growth abnormalities. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(7): 866-76. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1300646.

6. *Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C.* et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 193: 10-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
7. *Sharma D., Shastri S., Sharma P.* Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clin. Med Insights. Pediatr. 2016; 10: 67-83. https://dx.doi.org/10.4137/CMPed.S40070.
8. *Петров Ю.А., Купина А.Д.* Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте. Медицинский совет. 2020; 13: 50-6. [Petrov Yu.A., Kupina A.D. Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature rewiew). Medical Council. 2020; (13): 50-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.
9. *Hales C.N., Barker D.J.* Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia. 1992; 35(7): 595-601. https://dx.doi.org/10.1007/BF00400248.
10. *Yates D.T., Macko A.R., Nearing M., Chen X., Rhoads R.P., Limesand S.W.* Developmental programming in response to intrauterine growth restriction impairs myoblast function and skeletal muscle metabolism. J. Pregnancy. 2012; 2012: 631038. https://dx.doi.org/10.1155/2012/631038.
11. *Barker D.J., Martyn C.N., Osmond C., Hales C.N., Fall C.H.* Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. BMJ. 1993; 307(6918): 1524-7. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.307.6918.1524.
12. *Economides D.L., Nicolaides K.H., Linton E.A., Perry L.A., Chard T.* Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. Fetal Ther. 1988; 3(3):158-64. https://dx.doi.org/10.1159/000263348.
13. *Norman M.* Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. Acta Paediatr. 20080; 97(9): 1165-72. https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00904.x.
14. *Cosmi E., Visentin S., Fanelli T., Mautone A.J., Zanardo V.* Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. Obstet. Gynecol. 2009; 114(5): 1109-14. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bb23d3.
15. *Lee M.H., Jeon Y.J., Lee S.M., Park M.H., Jung S.C., Kim Y.J.* Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction. Early Hum. Dev. 2010; 86(1): 45-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.001.
16. *Леонова И.А., Иванов Д.О.* Фетальное программирование и ожирение у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2015; 6(3): 28-41. [Leonova I.A., Ivanov D.O. Fetal programming and obesity in children. Children's medicine of the North-West. 2015; 6(3): 28-41. (in Russian)].
17. *Musa M.G., Kagura J., Pisa P.T., Norris S.A.* Relationship between early growth and CVD risk factors in adolescents. J. Dev. Orig. Health Dis. 2016; 7(2): 132-43. https://dx.doi.org/10.1017/S2040174415007953.
18. *Mortaz M., Fewtrell M.S., Cole T.J., Lucas A.* Birth weight, subsequent growth, and cholesterol metabolism in children 8-12 years old born preterm. Arch. Dis. Child. 2001; 84(3): 212-7. https://dx.doi.org/10.1136/adc.84.3.212.
19. *Singhal A., Cole T.J., Fewtrell M., Kennedy K., Stephenson T., Elias-Jones A., Lucas A.* Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? Circulation. 2007; 115(2): 213-20. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617811.
20. *Gaio P., Verlato G., Daverio M., Cavicchiolo M.E., Nardo D., Pasinato A.* et al. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250 g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. Clin. Nutr. ESPEN. 2018; 23: 234-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.09.008.
21. *Raiten D.J., Steiber A.L., Carlson S.E., Griffin I., Anderson D., Hay W.W. Jr.* et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. Am. J. Clin. Nutr. 2016; 103(2): 648S-78S. https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.117309.
22. *Franz A.R., Pohlandt F., Bode H., Mihatsch W.A., Sander S., Kron M., Steinmacher J.* Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. Pediatrics. 2009; 123(1): e101-9. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1352.
23. *Grantham-McGregor S.* A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development. J. Nutr. 1995; 125(8, Suppl.): 2233S-8S. https://dx.doi.org/10.1093/jn/125.suppl_8.2233S.
24. *Chan S.H., Johnson MJ., Leaf A.A., Vollmer B.* Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a systematic review. Acta Paediatr. 2016; 105(6): 587-99. https://dx.doi.org/10.1111/apa.13344.
25. *Blitz M.J., Rochelson B., Vohra N.* Maternal serum analytes as predictors of fetal growth restriction with different degrees of placental vascular dysfunction. Clin. Lab. Med. 2016; 36(2): 353-67. https://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2016.01.006.
26. *Dessì A., Pravettoni C., Cesare Marincola F., Schirru A., Fanos V.* The biomarkers of fetal growth in intrauterine growth retardation and large for gestational age cases: from adipocytokines to a metabolomic all-in-one tool. Expert Rev. Proteomics. 2015; 12(3): 309-16. https://dx.doi.org/10.1586/14789450.2015.1034694.
27. *Сукало А.В., Прилуцкая В.А., Солнцева А.В., Уварова Е.В.* Современные представления о роли адипоцитокинов в программировании гормонально-метаболических процессов у маловесных к сроку гестации детей. Педиатрия. Восточная Европа. 2015; 1(09): 130-41. [Sukalo A., Prilutskaya V., Solntseva A., Uvarova E. Modern views on the role of adipocytokines in programming hormonal and metabolic processes in small for gestational age children. Pediatrics. Eastern Europe. 2015; 1(9): 130-41. (in Russian)].
28. *Palcevska-Kocevska S., Aluloska N., Krstevska M., Shukarova-Angelovska E., Kojik L., Zisovska E.* et al. Correlation of serum adiponectin and leptin concentrations with anthropometric parameters in newborns. Srp. Arh. Celok. Lek. 2012; 140(9-10): 595-9. https://dx.doi.org/10.2298/sarh1210595p.
29. *Milenković S.J., Mirković L.B., Jovandarić M.Z., Milenković D.M., Banković V.V., Janković B.Z.* Leptin and adiponectin levels in discordant dichorionic twins at 72 hours of age-associations with anthropometric parameters and insulin resistance. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2017; 30(4): 417-26. https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2016-0352.
30. *El Shemi M.S., Mohamed M.H., AbdelRahman A.O., Abdel Abdel Al. H., Ramadan N.M.* Effect of intrauterine growth pattern on serum visfatin concentrations in full-term infants at birth and at 6 months of life. J. Neonatal Perinatal Med. 2016; 9(1): 73-82. https://dx.doi.org/10.3233/NPM-16915029.
31. *Malamitsi-Puchner A., Briana D.D., Boutsikou M., Kouskouni E., Hassiakos D., Gourgiotis D.* Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. Pediatrics. 2007; 119(6): e1314-8. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2589.
32. *Florio P., Marinoni E., Di., Iorio R., Bashir M., Ciotti S., Sacchi R.* et al. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. Pediatrics. 2006; 118(3): e747-54. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2875.
33. *Mazarico E., Llurba E., Cabero L., Sánchez O., Valls A., Martín-Ancel A.* et al. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 32(19): 3197-3203. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1460347.
34. *Gurugubelli Krishna R., Bhat B.V., Bobby Z., Papa D., Badhe B., Chinnakali P.* Are Global DNA methylation and telomere length useful biomarkers for identifying intrauterine growth restricted neonates? J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(5): 761-4. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1615875.
35. *Костюченко Л.Н.* Медицина новой эры: персонализированный подход в нутрициологии. Фарматека. 2018; 2: 27-35. [Kostyuchenko L.N. Medicine of the new era: personalized approach in nutritiology. Pharmateca. 2018; (2): 27-35. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.27-35.
36. *Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A., Guo A.C., Liang K., Vázquez-Fresno R.* et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. Nucleic Acids Res. 2018; 46(D1): D608-17. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkx1089.
37. *Lindsay K.L., Hellmuth C., Uhl O., Buss C., Wadhwa P.D., Koletzko B.* et al. Longitudinal metabolomic profiling of amino acids and lipids across healthy pregnancy. PLoS One. 2015; 10(12): e0145794. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0145794.

38. *Dessi A., Atzori L., Noto A., Visser G.H., Gazzolo D., Zanardo V.* et al. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2011; 24 (Suppl. 2): 35-9. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.605868.
39. *Barberini L., Noto A., Fattuoni C., Grapov D., Casanova A., Fenu G.* et al. Urinary metabolomics (GC-MS) reveals that low and high birth weight infants share elevated inositol concentrations at birth. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2014; 27 (Suppl. 2): 20-6. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.954786.
40. *Favretto D., Cosmi E., Ragazzi E., Visentin S., Tucci M., Fais P.* et al. Cord blood metabolomic profiling in intrauterine growth restriction. Anal. Bioanal. Chem. 2012; 402(3): 1109-21. https://dx.doi.org/10.1007/s00216-011-5540-z.
41. *Cosmi E., Visentin S., Favretto D., Tucci M., Ragazzi E., Viel G.* et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies: markers of endothelial damage and metabolomic profile. Twin Res. Hum. Genet. 2013; 16(4): 816-26. https://dx.doi.org/10.1017/thg.2013.33.
42. *Horgan R.P., Broadhurst D.I., Dunn W.B., Brown M., Heazell A.E., Kell D.B.* et al. Changes in the metabolic footprint of placental explant-conditioned medium cultured in different oxygen tensions from placentas of small for gestational age and normal pregnancies. Placenta. 2010; 31(10): 893-901. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.07.002.
43. *Sanz-Cortés M., Carbajo R.J., Crispi F., Figueras F., Pineda-Lucena A., Gratacós E.* Metabolomic profile of umbilical cord blood plasma from early and late intrauterine growth restricted (IUGR) neonates with and without signs of brain vasodilation. PLoS One. 2013; 8(12): e80121. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080121.
44. *Moltu S.J., Sachse D., Blakstad E.W., Strømmen K., Nakstad B., Almaas A.N.* et al. Urinary metabolite profiles in premature infants show early postnatal metabolic adaptation and maturation. Nutrients. 2014; 6(5): 1913-30. https://dx.doi.org/10.3390/nu6051913.
45. *Liu J., Chen X.X., Li X.W., Fu W., Zhang W.Q.* Metabolomic research on newborn infants with intrauterine growth restriction. Medicine (Baltimore). 2016; 95(17): e3564. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003564.
46. *Abd El-Wahed M.A., El-Farghali O.G., ElAbd H.S.A., El-Desouky E.D., Hassan S.M.* Metabolic derangements in IUGR neonates detected at birth using UPLC-MS. Egyp. J. Med. Hum. Genet. 2017; 18(3): 281-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.12.002.
47. *Wang L., Han TL., Luo X., Li S., Young T., Chen C.* et al. Metabolic biomarkers of monochorionic twins complicated with selective intrauterine growth restriction in cord plasma and placental tissue. Sci. Rep. 2018; 8(1): 15914. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-33788-y.
48. *Bahado-Singh R.O., Yilmaz A., Bisgin H., Turkoglu O., Kumar P., Sherman E.* et al. Artificial intelligence and the analysis of multi-platform metabolomics data for the detection of intrauterine growth restriction. PLoS One. 2019; 14(4): e0214121. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214121.
49. *Stefanaki C., Peppa M., Mastorakos G., Chrousos G.P.* Examining the gut bacteriome, virome, and mycobiome in glucose metabolism disorders: Are we on the right track? Metabolism. 2017; 73: 52-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.014.
50. *Huang S., Li N., Liu C., Li T., Wang W., Jiang L.* et al. Characteristics of the gut microbiota colonization, inflammatory profile, and plasma metabolome in intrauterine growth restricted piglets during the first 12 hours after birth. J. Microbiol. 2019; 57(9): 748-58. https://dx.doi.org/10.1007/s12275-019-8690-x.

Поступила 15.12.2022
Принята в печать 25.04.2023
Received 15.12.2022
Accepted 07.02.2023

Сведения об авторах:
Гасанбекова Аида Пирмагомедовна, аспирант акушерского отделения, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, aidoxxa21@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2882-8163, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Франкевич Наталья Анатольевна, к.м.н., с.н.с. акушерского отделения, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Natasha-lomova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6090-586X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Франкевич Владимир Евгеньевич, д.ф-м.н., руководитель отдела системной биологии в репродукции, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, СибГМУ Минздрава России, v_frankevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9780-4579, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Aida P. Gasanbekova, Postgraduate Student, Academician V.I. National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, aidoxxa21@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2882-8163, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalia A. Frankevich, PhD, Senior Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, natasha-lomova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6090-586X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Vladimir E. Frankevich, Dr. Sci. (Physico-mathematical), Head of Department of Systems Biology in Reproduction, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, v_frankevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9780-4579, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

©Белый Л.Е., 2023

Л.Е. БЕЛЫЙ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ D-МАННОЗЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Сегодня известно, что приблизительно у половины всех женщин в течение жизни будет иметь место хотя бы один эпизод инфекции мочевых путей, и среди них от 27 до 48% в будущем будут страдать от эпизодов рецидивирующей инфекции. Недавние рекомендации международных урологических ассоциаций, а также обобщенные результаты научных исследований последних лет подчеркивают целесообразность ограниченного применения антибиотиков при инфекции мочевых путей, что обусловлено постоянным ростом антибиотикорезистентности уропатогенов. В этих условиях перспективным направлением профилактики и лечения является применение D-маннозы – моносахарида, который в неизмененном виде выводится из организма с мочой, где конкурентно ингибирует адгезию бактериальной клетки к уротелию, создавая биомеханический барьер.

В настоящем обзоре представлены новые научные данные, касающиеся механизмов адгезии E. coli к зонтичным клеткам уротелия, описаны ключевые особенности фармакокинетики D-маннозы в организме человека, ее роль в противодействии адгезии E. coli к слизистой оболочке мочевых путей. Представлены результаты экспериментальных исследований, доказывающих целесообразность применения D-маннозы при инфекции мочевых путей. Проанализированы клинические исследования, результаты которых демонстрируют, что профилактика инфекций мочевых путей у женщин с помощью D-маннозы не уступает профилактическому использованию антибиотиков. Сегодняшняя концепция патогенеза инфекции мочевых путей у женщин предполагает предшествующее симптоматической инфекции повреждение уробиома. В этой связи проанализированы промежуточные итоги сочетанного профилактического применения у женщин D-маннозы и некоторых видов Lactobacillus.

***Заключение:** Применение D-маннозы может стать перспективным направлением профилактики и лечения инфекции мочевых путей у женщин, не имеющим противопоказаний и практически лишенным побочных эффектов.*

***Ключевые слова:** инфекция мочевых путей, антибиотикорезистентность, D-манноза, цистит.*

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Белый Л.Е. Перспективы применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей у женщин. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 21-28
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.295

©Belyi L.E., 2023

L.E. BELYI

PROSPECTS FOR USING D-MANNOSE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION IN WOMEN

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Today it is known that approximately half of all women during their lifetime will have at least one episode during their lifetime, and 27% to 48% among them will experience recurrent infection episodes in the future. The recent guidelines of international urology associations, as well as the summarized results of researches in the past years emphasize the advisability of the limited use of antibiotics in urinary tract infections, which is due to the constant increase in antibiotic resistance of uropathogens. Under these conditions, the promising area in the prevention and treatment is to use D-mannose, a monosaccharide that is excreted unchanged from the body with urine, where it competitively inhibits bacterial cell adhesion to the urothelium, by creating a biomechanical barrier.

This review gives new scientific data concerning the mechanisms of adhesion of E. coli to the umbrella cells of the urothelium; describes the key features of the pharmacokinetics of D-mannose in the human body, its role in countering E. coli adhesion to the mucous membrane of the urinary tract. The paper presents the results of experimental studies establishing that it is advisable to use D-mannose in urinary tract infection. It analyzes the clinical trials, the results of which demonstrate that the prevention of urinary tract infections in women with

D-mannose is highly competitive with the prophylactic use of antibiotics. The today's concept of the pathogenesis of urinary tract infection in women presumes that urobioma damage precedes symptomatic infection. In this connection, the paper analyzes the intermediate results of combined prophylactic use of D-mannose in women and some Lactobacillus species.

Conclusion: *The use of D-mannose may become a promising area in the prevention and treatment of urinary tract infection in women who have no contraindications or apparently side effects.*

Keywords: *urinary tract infection, antibiotic resistance, D-mannose, cystitis.*

Conflict of interest: The author declares that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Belyi L.E. Prospects for using D-mannose in the prevention and treatment of urinary tract infection in women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 21-28 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.295

Ежегодно от инфекции мочевых путей (ИМП) страдают более 150 млн человек [1]. Чаще речь идет о неосложненной ИМП – остром спорадическом или рецидивирующем цистите и/или остром пиелонефрите у небеременных женщин без анатомических и функциональных аномалий мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний [2]. Женщины в большей степени подвержены ИМП, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу) [3, 4]. Результаты двухэтапного опроса 1185 молодых женщин в 20 городах Российской Федерации, Республики Беларусь и Казахстана с применением традиционной бумажной анкеты и онлайн-анкетирования продемонстрировали, что с симптомами острого цистита сталкивались 19,1–21,1% опрошенных, среди которых 22,9–28,5% женщин сообщили о развитии трех и более рецидивов дизурии в течение года [5]. В ходе опроса 2000 женщин в США, проведенного методом случайного набора телефонного номера, 10,8% женщин старше 18 лет сообщили по крайней мере об одном эпизоде инфекции мочевых путей в течение последних 12 месяцев [6]. Приблизительно у половины всех женщин в течение жизни будет иметь место хотя бы один эпизод острого цистита [2, 7], и среди них от 27 до 48% будут страдать от рецидивирующих ИМП [8, 9].

Энтеробактерии, и в первую очередь *Escherichia coli*, остаются основными бактериальными возбудителями ИМП. Результаты исследования ДАРМИС-2018 демонстрируют, что в Российской Федерации энтеробактерии в общей сложности вызывают 90,6% случаев ИМП, а *E. coli* в субпопуляции взрослых – 71,3% [10]. Координационная группа и представители ВОЗ с целью оценки бремени инфекционных заболеваний человека для здравоохранения отобрали 20 видов бактерий с 25 профилями резистентности. В их число включены представители семейства *Enterobacteriaceae*, резистентные к цефалоспоринам III поколения, в том числе штаммы *E. coli* и *Klebsiella spp.*, вызывающие как внебольничные, так и внутрибольничные ИМП [11].

Широкое применение антибиотиков, часто без определения чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам, является одной из причин появления патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. Например, широкое применение фторхинолонов для лечения ИМП в амбулаторных условиях в прошлые годы стало причиной стремительного роста резистентности к этой группе лекарственных средств. Так, устойчивость уропатогенной *E. coli* к ципрофлоксацину в Пакистане достигла 60,8% [12], в Иордании – 55,5% [13]. В развитых странах из-за действующих ограничений на применение фторхинолонов уровень резистентности ниже, однако также прослеживается тенденция к росту. В начале нынешнего столетия в Швейцарии фторхинолоны при неосложненных ИМП назначались в 64% случаев; в итоге за 10-летний период (1997–2007 гг.) резистентность к ципрофлоксацину выросла с 1,8 до 15,9 % [14], и к 2012–2015 гг. ее уровень достиг 17,4% [15].

Сегодня главной целью лечения острого неосложненного цистита остается эрадикация возбудителя, что требует назначения эмпирической антибактериальной терапии. В качестве препаратов первой линии используют фосфомицин, нитрофураны – нитрофурантоин и фуразидин [2, 16], пивмециллинам [2].

Если эпизоды ИМП (как острого цистита, так и острого пиелонефрита) повторяются с частотой не менее трех раз в год или двух раз за последние шесть месяцев, то речь идет о рецидивирующей ИМП. С целью предотвращения рецидивов обсуждают возможность устранения факторов риска, поведенческие стратегии, неантимикробную профилактику (применение фитотерапии, лиофилизированного лизата *E. coli*, инстилляции вязкоэластичных протекторов, содержащих гиалуроновую кислоту, в мочевой пузырь) [16, 17]. Использовать непрерывную или посткоитальную антимикробную профилактику для предотвращения рецидивов ИМП необходимо лишь в тех случаях, когда неантимикробные стратегии оказались неэффективными [2, 4, 16].

Постоянный рост резистентности уропатогенов к антибиотикам означает, что необходимо продолжение поиска новых эффективных методов лечения и профилактики ИМП [18], в том числе, с применением различных биологически активных добавок. Одним из направлений поиска является изучение потенциала D-маннозы в качестве самостоятельного препарата либо в сочетании с другими биологически активными добавками (например, экстрактом клюквы, лактобактериями и пр.).

D-манноза – новое слово биомеханической терапии

Недавние рекомендации международных урологических ассоциаций [19], а также обобщенные результаты научных исследований последних лет [20] подчеркивают целесообразность ограниченного применения антибиотиков при ИМП и необходимость продолжения исследований новых молекул, препятствующих как возникновению ИМП, так и ее рецидивированию. В последние годы внимание исследователей и клиницистов приковано к молекуле D-маннозы, которая является одним из девяти моносахаридов (D-глюкоза, D-галактоза, D-манноза, D-ксилоза, L-фукоза, D-глюкуроновая кислота, N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-D-галактозамин и N-ацетилнейраминовая кислота), встречающихся в гликопротеинах позвоночных. D-маннозу нельзя назвать молекулой, обладающей метаболическим, бактериостатическим или бактерицидным действиями против ИМП. Скорее всего, правильнее говорить о биомеханическом противодействии D-маннозы ИМП [21].

Бактериальная адгезия на поверхности уротелиальных клеток является первым и ключевым фактором возникновения и развития ИМП [22]. Уротелий состоит из трех разных слоев: базального слоя, прилежащего к базальной мембране, промежуточного и апикального слоя, состоящего из крупных шестиугольных клеток, известных как зонтичные клетки [23]. На поверхности последних располагается большое количество белков-уроплакинов, образующих двумерные бляшки [24, 25]. В организме человека существует четыре различных белка-уроплакина: UPIa, UPIb, UPII и UPIIIa [26]. Синтез уроплакинов происходит в эндоплазматическом ретикулуме зонтичных клеток, где мономеры уроплакинов образуют гетеродимеры. Пары уроплакинов встраиваются в липидную мембрану и подвергаются дальнейшей организации, формируя в итоге зрелую бляшку [27]. До 90% поверхности уротелия покрыто уроплакинами. Остальные 10% поверхности представляют собой непокрытые участки, непосредственно задействованные в растяжении и, соответственно, изменении емкости мочевого пузыря [28].

Адгезия уропатогенной *E. coli* к уротелию происходит за счет взаимодействия структур бактериальной клетки с маннозными фрагментами UPIa уротелиальных бляшек [29]. Без реализации механизма адгезии *E. coli* оставалась бы в просвете мочевых путей, удалялась бы из мочевого пузыря во время мочеиспускания, что сделало бы невозможным развитие симптоматической ИМП. После адгезии *E. coli* вторгается в цитоплазму зонтичных клеток, где в последующем формируются внутриклеточные бактериальные сообщества [30].

Для связывания с концевыми маннозилированными фрагментами уроплакина *E. coli* продуцирует на своей поверхности множественные нитевидные структуры, известные как пили 1-го типа [29]. Каждая из них состоит из нескольких различных по составу и функциям субъединиц. Повторяющиеся субъединицы белка FimA образуют спиральный стержень. Ранее существовала теория, согласно которой адгезия была опосредована именно повторяющимися субъединицами FimA, которые и составляли большую часть пилей 1-го типа [31]. Однако сегодня признано, что функция единиц FimA исключительно каркасная [32]. Спиральный стержень соединен с фибриллой дистального конца, состоящей из трех дополнительных субъединиц: двух адаптерных белков FimF и FimG, а также самого так называемого белка адгезии – FimH [33].

Белок адгезии FimH состоит из двух доменов. Функция первого домена заключается в опосредованном прикреплении к спиральному стержню через соседнюю субъединицу FimG. Второй домен FimH содержит связывающий маннозу карман, который может соединяться с маннозными сахарами на поверхности уротелия, тем самым реализуя механизм адгезии [29].

Пили 1-го типа были обнаружены не только у *E. coli*, но и у других представителей семейства *Enterobacteriaceae,* включая *Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens* и *Enterobacter cloacae* [34].

Иными словами, введение в организм человека дополнительных количеств D-маннозы – моносахарида, который метаболизируется и выводится с мочой, может привести к конкурентному ингибированию бактериальной адгезии к уротелию вследствие блокирования адгезинов FimH, расположенных на бактериальных фимбриях 1-го типа. Важно, что D-манноза не обладает ни бактериостатической, ни бактерицидной активностью и не изменяет бактериальную клетку, а значит, не препятствует действию антибиотиков [35].

Источники D-маннозы в организме и фармакокинетика

В организме человека D-манноза в основном синтезируется из глюкозы или образуется в результате распада эндогенных гликопротеинов. Пища не является важным источником D-маннозы. Этот моносахарид в свободном состоянии содержится в кожуре различных фруктов, включая апельсин, персик и яблоко, соответственно, D-маннозу можно экстрагировать из мармелада, яблочной мякоти или апельсиновой цедры, однако этот метод сложен, связан с высокими производственными затратами и дает низкий выход. Поэтому чаще всего D-маннозу получают путем ферментативного синтеза из D-глюкозы или D-фруктозы [36].

D-маннозу вводят в организм человека в составе пищевых биологических добавок. Пиковые значения в сыворотке крови наблюдаются примерно через 60–90 минут после перорального приема и возвращаются к нормальным физиологическим уровням через 6–8 ч. Несмотря на относительно быстрое всасывание из кишечника в кровь, D-манноза не метаболизируется полностью, и излишние молекулы D-маннозы в неизмененном виде выводятся из организма с мочой [30]. Уже через 60 минут после приема внутрь D-манноза оказывается в просвете мочевых путей [37]. Длительный прием

D-маннозы, который предполагается для профилактики рецидивирующей ИМП, не оказывает влияния на метаболизм человеческого организма [22].

Экспериментальное обоснование применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей

Впервые доказательства эффективности D-маннозы в предотвращении ИМП были представлены в экспериментальном исследовании в 1979 г. [38], но впоследствии было получено множество других доказательств как в эксперименте, так и в клинической практике.

Конкурентный ингибитор связывания маннозы кишечной палочкой – метил-α-D-маннопиранозид (α-ММ) тестировали на предмет способности предотвращать ИМП у мышей. Присутствие α-ММ приводило к снижению бактериурии у мышей, в то время как введение метил-α-D-глюкопиранозида не оказало сколько-нибудь значимого влияния на бактериурию. Это обстоятельство доказывает особую значимость маннозы по сравнению с другими моносахаридами в профилактике ИМП, вызванной *E. coli*. В то же время Michaels E.K. et al. [39] в эксперименте было изучено влияние D-маннозы и D-глюкозы на бактериурию, вызванную *E. coli*. Взрослым самцам крыс внутрипузырно вводили микробный инокулянт с различным титром *E. coli*, разведенный либо в 0,1 мл физиологического раствора, либо в 2,5% или 10% растворе D-маннозы. Оказалось, что и D-манноза, и D-глюкоза могут значительно уменьшить бактериурию уже через сутки, а эффективность зависит как от концентрации моносахаридов, так и от титра бактерий.

Cusumano C.K. et al. [40] на экспериментальной модели хронического цистита, реализованной на мышах, доказали патогенетическую целесообразность применения перорально вводимых антагонистов FimH. Мышей инфицировали уропатогенным штаммом *E. coli*, и через 12 дней проводили исследование мочи. После подтверждения факта возникновения ИМП животным перорально вводили маннозиды. Было доказано, что антагонисты FimH снижают колонизацию *E. coli* в уретре уже через 6 ч после перорального введения. Концентрация *E. coli* у мышей, получавших триметоприм с сульфаметоксазолом, оказалась выше, чем у мышей, получавших антагонист FimH. Применение маннозида предотвращало образование внутриклеточных бактериальных сообществ в уротелии.

Проведенные экспериментальные исследования демонстрируют перспективность дальнейшего изучения возможностей таргетной терапии ИМП с применением D-маннозы. Помимо экспериментальных доказательств целесообразности использования адгезивного белка FimH пилей 1-го типа, в качестве потенциальной терапевтической мишени при ИМП существуют доказательства, полученные в ходе клинических исследований.

Клинический опыт применения D-маннозы при инфекции мочевых путей

Чаще при изучении эффективности D-маннозы ее применение сочетали с другими соединениями, включая экстракт клюквы, экстракт плодов *Morinda citrifolia*, экстракт граната, лактобактерии и N-ацетилцистеин. Однако сегодня доступны результаты нескольких исследований, в которых D-манноза применялась отдельно.

Domenici L. et al. [41] проведено пилотное исследование, целью которого стало определение эффективности D-маннозы в лечении острого цистита и профилактики рецидивов. Использовался Mannocist (Rome, Italy), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь; в состав одного саше входят D-манноза 1,5 г, бикарбонат натрия, сорбит, диоксид кремния. 43 женщины с острым циститом в возрасте от 18 до 65 лет получали D-маннозу по 1,5 г дважды в день в течение первых 3 дней лечения, с последующим однократным ежедневным приемом 1,5 г в течение 10 дней. Динамика симптомов и качества жизни оценивалась с помощью специально утвержденного опросника UTISA (Urinary Tract Infection Symptoms Assessment). Изменение средних баллов UTISA после завершения курса лечения свидетельствовало о нивелировании большинства симптомов ($p<0,05$). Через месяц после выздоровления пациентки были рандомизированы в 2 группы. В первой группе с профилактической целью в течение полугода женщины получали D-маннозу в режиме 1,5 г в день, 1 раз в неделю. После месяца приема следовал месячный перерыв. Во второй группе никакие профилактические средства не применялись. На фоне профилактического использования D-маннозы рецидив острого цистита имел место лишь у 1 (4,5%) пациентки, в то время как во второй группе этот показатель составил 33,3%.

Porru D. et al. [42] провели рандомизированное перекрестное исследование, включавшее женщин 22–54 лет с острой симптоматической ИМП и тремя или более рецидивами ИМП в течение предшествующих 12 месяцев. 60 женщин были случайным образом разделены на 2 группы, в одной из которых назначался 5-дневный курс лечения комбинацией сульфаметоксазол/триметоприм 800/160 мг 2 раза в сутки, а в другой – курс D-маннозы, по 1 г трижды в день в течение первых 2 недель, а затем по 1 г дважды в день на протяжении последующих 22 недель. Очередной рецидив ИМП возникал в среднем через 200 дней при ежедневном пероральном приеме D-маннозы, в то время как интервал с момента окончания антибиотикотерапии до следующего рецидива составлял всего лишь 52,7 дня.

Kranjčec B. et al. [43] провели оценку эффективности D-маннозы для профилактики рецидивирующих ИМП. После начальной антибиотикотерапии острого цистита 308 женщин с рецидивами ИМП в анамнезе и отсутствием других значимых сопутствующих заболеваний были случайным образом распределены на три группы. В первой группе ($n=103$) пациенткам с профилактической целью был назна-

чен шестимесячный курс D-маннозы (2 г/сут); во второй группе (n=103) пациентки ежедневно в течение 6 месяцев получали нитрофурантоин (50 мг/сут), а в третьей группе (n=102) профилактика не проводилась. У 98 (31,8%) пациенток имели место рецидивы ИМП: в первой группе – у 15 (14,6%), во второй группе – у 21 (20,4%), в третьей группе – у 62 (60,8%). Пациентки из первой и второй групп имели значительно более низкий риск повторного эпизода ИМП во время профилактической терапии по сравнению с пациентками из третьей группы, не получающими никакого профилактического лечения (p<0,0001). Риск рецидива ИМП при применении D-маннозы не отличался от такового при непрерывной антимикробной профилактике нитрофурантоином. Преимуществом использования D-маннозы оказался низкий риск побочных эффектов.

С целью определения потенциала D-маннозы в профилактике рецидивов ИМП у женщин и сопряженных с применением D-маннозы побочных эффектов Lenger S.M. et al. [44] выполнены систематический обзор и метаанализ. Лишь три исследования, оценивающие эффективность D-маннозы, соответствовали критериям включения в метаанализ (одно рандомизированное контролируемое исследование, одно рандомизированное перекрестное исследование и одно проспективное когортное исследование), в двух из которых проводилась регистрация неблагоприятных эффектов. Проанализировав данные 390 пациенток, авторы пришли к выводу, что эффективность D-маннозы в профилактике рецидивирующей ИМП по сравнению с плацебо сопоставима с эффективностью антибиотикопрофилактики. D-манноза переносилась с минимальными побочными эффектами – диарея возникала лишь у небольшого процента пациентов.

Комбинированное применение D-маннозы с лактобактериями для профилактики инфекции мочевых путей

Ранее существовавшая парадигма стерильности мочи и мочевых путей здорового человека в настоящее время опровергнута [45, 46]. Однако для мочевыделительной системы не характерно видовое многообразие микробной флоры, и, как правило, речь идет о присутствии одного-двух видов бактерий, называемых уротипами [46, 47]. Наиболее распространенными бактериями в микробиоте мочи здоровых женщин являются те же виды *Lactobacillus*, которые существуют во влагалище [48]. Сегодня есть доказательства того, что присутствие некоторых видов *Lactobacillus* минимизирует риски возникновения симптомов нижних мочевых путей [49] и вероятность ИМП [50]. Очевидно, что нерациональная антибиотикотерапия может привести к снижению популяции *Lactobacillus*, что может быть сопряжено с ростом условно-патогенной микробной флоры, инвазией уропатогенов и возникновением симптоматической ИМП.

Учитывая изложенное выше, некоторые исследователи изучали влияние на ИМП сочетанного применения D-маннозы с пробиотиками. Дело в том, что в патогенезе ИМП немаловажную роль играют биопленки, представляющие собой структурные сообщества микроорганизмов, инкапсулированных в саморазвитом полимерном матриксе, адгезированные к биотической или абиотической поверхности [51]. Очевидно, что образование биопленок *E. coli* и другими уропатогенами может снизить эффективность лечения. Штаммы лактобактерий (*L. reuteri* и *L. rhamnosus GR-1*) внедряются в патогенные биопленки *in vitro* и вызывают разрушение и гибель бактериальных клеток [48]. Преобладание *Lactobacillus* в микробиомах влагалища и мочи доказывает их связь друг с другом, поэтому профилактическое введение вагинальных пробиотиков может быть полезным у женщин с рецидивирующими ИМП [52].

Murina F. et al. [53] представили результаты исследования эффективности и безопасности профилактического применения комбинации *Lactobacillus paracasei* LC11, клюквы и D-маннозы (Lactoflorene Cist) у женщин с острыми и рецидивирующими неосложненными ИМП. В одноцентровое исследование были включены 55 женщин 18–50 лет, которым для эрадикации инфекции назначался фосфомицин (3 г, двукратно, с интервалом в сутки). После этого все пациентки случайным образом были разделены на три группы. В первой группе пациентки ежедневно, каждые первые 10 дней месяца, на протяжении 90 дней получали Lactoflorene Cist. Во второй группе Lactoflorene Cist назначался ежедневно, на протяжении 90 дней без перерывов. Пациентки третьей группы никакой профилактической терапии не получали (контрольная группа). В период исследования, наряду с регистрацией рецидивов ИМП, фиксировались любые нежелательные явления. В целом количество эпизодов ИМП во время исследования было значительно выше в контрольной группе по сравнению с первой и второй группами женщин, принимавших Lactoflorene Cist (52,9% против 16% и 15,5%; p<0,01). Примечательно, что частота рецидивов ИМП существенно не отличалась при ежедневном приеме Lactoflorene Cist в течение 90 дней по сравнению с прерывистыми курсами на протяжении первых 10 дней каждого месяца при той же продолжительности лечения. Нежелательных явлений у пролеченных пациентов не зарегистрировано.

Vicariotto F. et al. [54] в пилотном проспективном исследовании провели оценку эффективности комбинации D-маннозы, сухого экстракта клюквы, гелеобразующего комплекса, состоящего из экзополисахаридов, продуцируемых *Streptococcus thermophilus* ST10, а также 2 микроорганизмов *Lactobacillus plantarum* LP01 и *Lactobacillus paracasei* LPC09 у 33 небеременных женщин с острым неосложненным циститом. В течение первого месяца каждая принимала ежедневно по две дозы обозначенной комбинации, а в течение второго месяца – ежедневно по одной дозе. Трижды (через 30 и 60 дней с момента начала лечения и после месячного периода наблюдения) в моче оценивалось присутствие нитритов и лейкоцитарной

эстеразы. Выраженность симптомов цистита (дизурии, учащенного мочеиспускания малыми порциями, неотложных позывов к мочеиспусканию, боли в надлобковой области и макрогематурии) оценивалась по шкале от 0 до 3 при каждом посещении. Присутствие нитритов и лейкоцитарной эстеразы было обнаружено у 14 и 20 женщин через месяц с момента начала лечения и у 9 и 14 женщин через 60 дней с момента начала лечения соответственно. В конце периода наблюдения присутствие нитритов обнаружено у 4 из 24 женщин (16,7%, p=0,103), а присутствие лейкоцитарной эстеразы – у 3 из 19 женщин (15,8%, p=0,325), результаты исследования мочи которых при предыдущем обследовании были отрицательными. Типичные симптомы цистита значительно уменьшились. Авторы предполагают, что комбинация D-маннозы, клюквы, инновационного гелеобразующего комплекса и 2 протестированных микроорганизмов обладает долгосрочной способностью уменьшать симптомы, о которых сообщают женщины с острым циститом.

В другом исследовании, выполненном Pugliese D. et al. [55], оценивалась эффективность комбинации D-маннозы, экстракта граната, пребиотиков и пробиотиков – *Lactobacillus plantarum* Lp115 ⩾ 2×10^{12} КОЕ (*Prolactis ivu*) в нивелировании клинических симптомов острого неосложненного цистита у женщин. В исследование были включены 33 пациентки, которым дозу обозначенной комбинации вводили дважды в день в течение 5 дней, а затем один раз в день в течение 10 дней. На фоне терапии рекомендовано повышенное потребление жидкости (>2 л в день). Антибиотики назначались только в случае клинического ухудшения. Динамика симптомов и изменение качества жизни оценивались клинически и с помощью валидированного опросника ACSS (Acute Cystitis Symptom Score) при первом посещении (T0), спустя 15 (T1) и 30 (T2) дней. Во время визита T1 абсолютно все симптомы или их большинство исчезли у 10 женщин (30,3%), а во время визита T2 – у 30 женщин (90,9%). На сохранение некоторых симптомов указали 16 женщин (48,5%) при визите T1 и 3 женщины (9,1%) во время визита T2. Сохранение всех симптомов или ухудшение состояния наблюдалось у 7 пациенток (21,2%) при визите T1 и ни у одной при визите T2. В ходе визитов T1 и T2 установлено, что средние баллы в секциях «типичные симптомы», «дифференциальные симптомы», «качество жизни» опросника ACSS достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем. Шесть пациенток нуждались в назначении антибиотиков. Ни одного нежелательного явления зарегистрировано не было. По мнению авторов, применение обозначенной комбинации может помочь в нивелировании клинических симптомов острого цистита без применения антибиотиков в подавляющем большинстве случаев. Отсутствие микробиологической оценки является явным ограничением исследования.

Заключение

Таким образом, в эпоху растущей антибиотикорезистентности и появления уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью необходим поиск альтернативных стратегий лечения и профилактики ИМП. Известные сегодня патогенетические особенности ИМП (образование биопленок, организация внутриклеточных бактериальных сообществ) предопределяют невозможность применения антибиотиков как единственной верной стратегии в борьбе с ИМП.

Применение D-маннозы является перспективным направлением так называемой биомеханической терапии и профилактики ИМП, препятствующим адгезии и интернализации *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* к уротелию, тем самым предотвращая симптоматическую ИМП. Поскольку D-манноза не оказывает никакого влияния на бактериальную клетку, а лишь конкурентно противодействует ее адгезии к уротелию, применение D-маннозы не исключает параллельного применения антибиотиков.

Важной патогенетической особенностью ИМП у женщин является предшествующее симптоматической инфекции повреждение уробиома, что ведет к инвазии уропатогенов или чрезмерному росту условно-патогенных микроорганизмов. В связи с этим перспективным направлением профилактической терапии ИМП у женщин, требующим дальнейших исследований, является сочетанное долгосрочное применение D-маннозы и некоторых видов *Lactobacillus*.

Литература/References

1. *Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat. Rev. Microbiol. 2015; 13(5): 269-84. https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023.
3. *Moreno E., Andreu A., Pérez T., Sabaté M., Johnson J.R., Prats G.* Relationship between Escherichia coli strains causing urinary tract infection in women and the dominant faecal flora of the same hosts. Epidemiol. Infect. 2006; 134(5): 1015-23. https://dx.doi.org/10.1017/S0950268806005917.
4. *Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю.*, ред. Российские клинические рекомендации. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Alyaev Y.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Y., eds. Russian clinical guidelines. Urology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)].
5. *Рафальский В.В., Моисеева Е.М.* Эпидемиология неосложнённых внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. Вестник урологии. 2018; 6(2): 30-7. [Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. Urology Herald. 2018; 6(2): 30-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37.
6. *Foxman B., Brown P.* Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect. Dis. Clin. North Am. 2003; 17(2): 227-41. https://dx.doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00005-9.
7. *Foxman B.* Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect. Dis. Clin. North Am. 2014; 28(1): 1-13. https://dx.doi.org/ 10.1016/j.idc.2013.09.003.
8. *Brumbaugh A.R., Smith S.N., Mobley H.L.* Immunization with the yersiniabactin receptor, FyuA, protects against pyelonephritis in a murine model of urinary tract infection. Infect. Immun. 2013; 81(9): 3309-16. https://dx.doi.org/10.1128/IAI.00470-13.
9. *Micali S., Isgro G., Bianchi G., Miceli N., Calapai G., Navarra M.* Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2014; 54(8): 1063-75. https://dx.doi.org/ 10.1080/10408398.2011.625574.

10. *Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С.* и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 134-46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. and "DARMIS-2018" Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 134-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.36488/cmac.2019.2.134-146.

11. Приоритизация патогенов как ориентир для поиска, научного исследования и разработки новых антибиотиков для лечения инфекций, вызванных лекарственно-резистентными бактериями, включая туберкулез. Женева: ВОЗ; 2021. [Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: WHO; 2021.].

12. *Ali I., Rafaque Z., Ahmed S., Malik S., Dasti J.I.* Prevalence of multidrug resistant uropathogenic Escherichia coli in Potohar region of Pakistan. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2016; 6(1): 60-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.09.022.

13. *Shakhatreh M.A.K., Swedan S.F., Al-Odat M.A., Khabour O.F.* Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) in Jordan: prevalence of urovirulence genes and antibiotic resistance. J. King Saud Univ. Sci. 2019; 31(4): 648-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.jksus.2018.03.009.

14. *Blaettler L., Mertz D., Frei R., Elzi L., Widmer A.F., Battegay M., Flückiger U.* Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates in Switzerland 1997-2007. Infection. 37(6): 534-9. https://dx.doi.org/10.1007/s15010-009-8457-0.

15. *Erb S., Frei R., Tschudin Sutter S., Egli A., Dangel M., Bonkat G., Widmer A.F.* Basic patient characteristics predict antimicrobial resistance in E. coli from urinary tract specimens: a retrospective cohort analysis of 5246 urine samples. Swiss Med. Wkly. 2018; 148: w14660. https://dx.doi.org/10.4414/smw.2018.14660.

16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Цистит у женщин. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Cystitis in women. Clinical guidelines. 2021.(in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14_2

17. *Перепанова Т.С.* Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов – 2015г.». Терапевтический архив. 2016; 88(4): 100-4. [Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. Therapeutic Archive. 2016; 88(4): 100-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104.

18. *Wiedemann B., Heisig A., Heisig P.* Uncomplicated urinary tract infections and antibiotic resistance-epidemiological and mechanistic aspects. Antibiotics (Basel). 2014; 3(3): 341-52. https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics3030341.

19. *Anger J., Lee U., Ackerman A.L., Chou R., Chughtai B., Clemens J.Q.* et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J. Urol. 2019; 202(2): 282-9. https://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000000296.

20. *Barea B.M., Veeratterapillay R., Harding C.* Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. Curr. Opin. Urol. 2020; 30(6): 845-52. https://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000000821.

21. *Zalewska-Piątek B.M., Piątek R.J.* Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli strains. Acta Biochim. Pol. 2019; 66(2): 129-38. https://dx.doi.org/10.18388/abp.2018_2787.

22. *Parazzini F., Ricci E., Fedele F., Chiaffarino F., Esposito G., Cipriani S.* Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). Biomed. Rep. 2022; 17(2): 69. https://dx.doi.org/10.3892/br.2022.1552.

23. *Kątnik-Prastowska I., Lis J., Matejuk A.* Glycosylation of uroplakins. Implications for bladder physiopathology. Glycoconj. J. 2014; 31(9): 623-36. https://dx.doi.org/10.1007/s10719-014-9564-4.

24. *Hu C.C., Liang F.X., Zhou G., Tu L., Tang C.H., Zhou J.* et al. Assembly of urothelial plaques: tetraspanin function in membrane protein trafficking. Mol. Biol. Cell. 2005; 16(9): 3937-50. https://dx.doi.org/10.1091/mbc.e05-02-0136.

25. *Klein R.D., Hultgren S.J.* Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. Nat. Rev. Microbiol. 2020; 18(4): 211-26. https://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0.

26. *Matuszewski M.A., Tupikowski K., Dołowy Ł., Szymańska B., Dembowski J., Zdrojowy R.* Uroplakins and their potential applications in urology. Cent. European J. Urol. 2016; 69(3): 252-7. https://dx.doi.org/10.5173/ceju.2016.638.

27. *Lis J., Kątnik-Prastowska I., Tupikowski K., Matejuk A.* Uroplakins as markers of diseases of the urinary system. Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2015; 69: 98-113. https://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0009.6483.

28. *Lewis S.A.* Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000; 278(6): F867-74. https://dx.doi.org/ 10.1152/ajprenal.2000.278.6.F867.

29. *Hatton N.E., Baumann C.G., Fascione M.A.* Developments in mannose-based treatments for uropathogenic Escherichia coli-induced urinary tract infections. Chembiochem. 2021; 22(4): 613-29. https://dx.doi.org/10.1002/cbic.202000406.

30. *Ala-Jaakkola R., Laitila A., Ouwehand A.C., Lehtoranta L.* Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review. Nutr. J. 2022; 21(1): 18. https://dx.doi.org/10.1186/s12937-022-00769-x.

31. *Hanson M.S., Brinton C.C. Jr.* Identification and characterization of E. coli type-1 pilus tip adhesion protein. Nature. 1988; 332(6161): 265-8. https://dx.doi.org/10.1038/332265a0.

32. *Spaulding C.N., Schreiber H.L. 4th, Zheng W., Dodson K.W., Hazen J.E., Conover M.S.* et al. Functional role of the type 1 pilus rod structure in mediating host-pathogen interactions. Elife. 2018; 7: e31662. https://dx.doi.org/10.7554/eLife.31662.

33. *Schilling J.D., Mulvey M.A., Hultgren S.J.* Structure and function of Escherichia coli type 1 pili: new insight into the pathogenesis of urinary tract infections. J. Infect. Dis. 2001; 183(Suppl. 1): S36-40. https://dx.doi.org/10.1086/318855.

34. *De Nunzio C., Bartoletti R., Tubaro A., Simonato A., Ficarra V.* Role of D-mannose in the prevention of recurrent uncomplicated cystitis: state of the art and future perspectives. Antibiotics (Basel). 2021; 10(4): 373. https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10040373.

35. *Scribano D., Sarshar M., Prezioso C., Lucarelli M., Angeloni A., Zagaglia C.* et al. d-Mannose Treatment neither Affects Uropathogenic Escherichia coli properties nor induces stable FimH modifications. Molecules. 2020; 25(2): 316. https://dx.doi.org/10.3390/molecules25020316.

36. *Liu Z., Li Y., Wu J., Chen S.* A novel Pseudomonas geniculata AGE family epimerase/isomerase and its application in d-mannose synthesis. Foods. 2020; 9(12):1809. https://dx.doi.org/10.3390/foods9121809.

37. *Hu X., Shi Y., Zhang P., Miao M., Zhang T., Jiang B.* d-Mannose: properties, production, and applications: an overview. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2016; 15(4): 773-85. https://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12211.

38. *Aronson M., Medalia O., Schori L., Mirelman D., Sharon N., Ofek I.* Prevention of colonization of the urinary tract of mice with Escherichia coli by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside. J. Infect. Dis. 1979; 139(3): 329-32. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/139.3.329.

39. *Michaels E.K., Chmiel J.S., Plotkin B.J., Schaeffer A.J.* Effect of D-mannose and D-glucose on Edscherichia coli bacteriuria in rats. Urol. Res. 1983; 11(2): 97-102. https://dx.doi.org/10.1007/BF00256954.

40. *Cusumano C.K., Pinkner J.S., Han Z., Greene S.E., Ford B.A., Crowley J.R.* et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. Sci. Transl. Med. 2011; 3(109): 109ra115. https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.300302.

41. *Domenici L., Monti M., Bracchi C., Giorgini M., Colagiovanni V., Muzii L., Benedetti Panici P.* D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20(13): 2920-5.
42. *Porru D., Parmigiani A., Tinelli C., Barletta D., Choussos D., Di Franco C.* Oral D-mannose in recurrent urinarytract infections in women: a pilot study. J. Clin. Urol. 2014; 7(3): 208-13. https://dx.doi.org/10.1177/2051415813518332.
43. *Kranjčec B., Papeš D., Altaraç S.* D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J. Urol. 2014; 32(1): 79-84. https://dx.doi.org//10.1007/s00345-013-1091-6.
44. *Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A., Bertolet M.H., Lowder J.L., Sutcliffe S.* D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(2): 265.e1-265.e13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048.
45. *Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Лупан И.Н.* Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(2): 16-21. [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., Lupan I.N. Protective factors of the urinary bladder mucous memebrane – the key to new approaches of urinary tract infection therapy. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 63(2): 16-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21.: 28.03.2023).
46. *Brubaker L., Putonti C., Dong Q., Wolfe A.J.* The human urobiome. Mamm. Genome. 2021; 32(4): 232-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00335-021-09862-8.
47. *Ceprnja M., Oros D., Melvan E., Svetlicic E., Skrlin J., Barisic K.* et al. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11: 643638. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.643638.
48. *Komesu Y.M., Dinwiddie D.L., Richter H.E., Lukacz E.S., Sung V.W., Siddiqui N.Y.* et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 222(2): 154.e1-154.e10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.011.
49. *Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B., Zilliox M.J., Thomas-White K., Fok C.* et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. mBio. 2014; 5(4): e01283-14. https://dx.doi.org/10.1128/mBio.01283-14.
50. *Thomas-White K.J., Gao X., Lin H., Fok C.S., Ghanayem K., Mueller E.R.* et al. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(12): 1797-805. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-018-3767-3.
51. *Перепанова Т.С.* Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2013; 37: 18-27. [Perepanova T.S. The value of infections with the formation of biofilms in urology. Effective Pharmacotherapy. 2013; (37): 18-27. (in Russian)].
52. *Reid G., Bruce A.W.* Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. World J. Urol. 2006; 24(1): 28-32. https://dx.doi.org/10.1007/s00345-005-0043-1.
53. *Murina F., Vicariotto F., Lubrano C.* Efficacy of an orally administered combination of Lactobacillus paracasei LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. Urologia. 2021; 88(1): 64-8. https://dx.doi.org/ 10.1177/0391560320957483.
54. *Vicariotto F.* Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms Lactobacillus plantarum LP01 and Lactobacillus paracasei LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48(Suppl. 1): 96-101. https://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000224.
55. *Pugliese D., Acampora A., Porreca A., Schips L., Cindolo L.* Effectiveness of a novel oral combination of D-Mannose, pomegranate extract, prebiotics and probiotics in the treatment of acute cystitis in women. Arch. Ital. Urol. Androl. 2020; 92(1): 34-8. https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2020.1.34.

Поступила 14.12.2022
Принята в печать 30.03.2023
Received 14.12.2022
Accepted 30.03.2023

Сведения об авторе:
Белый Лев Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, Ульяновский государственный университет, +7(917)605-97-19, lbely@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0908-1321, 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42.

Authors' information:
Lev E. Belyi, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Reanimatology, Urology, Traumatology, Orthopedics, Ulyanovsk State University, +7(917)605-97-19, lbely@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0908-1321, 432017, Russia, Ulyanovsk, Leo Tolstoy str., 42.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2023

О.В. ТЫСЯЧНЫЙ[1], О.Р. БАЕВ[1,2], А.М. ПРИХОДЬКО[1], М.А. КЕПША[1]

ЧАСТОТА КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ПЛОДОМ, КРУПНЫМ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ

[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), кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Москва, Россия

Макросомия плода является фактором риска неблагоприятных акушерских исходов, таких как оперативные влагалищные роды, кесарево сечение и дистоция плечиков. При сформировавшейся макросомии плода эффективность снижения частоты оперативного родоразрешения остается предметом дискуссий. Более перспективным представляется изучение возможности раннего родоразрешения женщин, у которых плод является крупным для срока, но еще не достиг критериев макросомии.

Цель: *Изучить частоту оперативного родоразрешения у беременных плодом, крупным для срока гестации, в зависимости от тактики ведения (выжидательная или преиндукция/индукция родов) и срока беременности.*

Материалы и методы: *Ретроспективное когортное исследование, включившее исходы родов у 478 здоровых первородящих женщин с плодом, крупным для срока гестации по данным УЗИ, которые были разделены на 2 группы: группа сравнения – выжидательная тактика (n=195) и основная группа – индукция родов (n=283). Каждая из групп была разделена на 3 подгруппы: первая – срок беременности 38 недель, вторая – 39 недель, третья – 40 недель.*

Результаты: *Частота кесарева сечения в группе спонтанного начала родовой деятельности в сроке 38 и 39 недель составила 33,3 и 20,5% против 22,2 и 17,1% в группе индукции родов (p>0,05). В то же время в сроке 40 недель частота кесарева сечения была значимо ниже в группе выжидательной тактики – 21,8% против 36,9%, p=0,02. Не было различий в частоте влагалищных родоразрешающих операций, дистоции плечиков плода и перинатальных исходов. Однако в сроке 39 недель в группе выжидательной тактики значимо чаще встречались новорожденные с оценкой 7 и менее баллов по шкале Апгар – 12,8% против 4,04% в группе индукции, p=0,04.*

Заключение: *В сроке 39–40 недель в большинстве наблюдений макросомия уже сформирована и индукция родов как метод профилактики связанных с ней осложнений уже малоэффективна. По-видимому, оптимальным сроком для рождения детей, имеющих 90-й перцентиль предполагаемой массы по УЗИ, является 39 недель, при 95-м перцентиле таким сроком может являться 38 недель, при 97-м – 37–38 недель.*

Ключевые слова: *индукция родов, преиндукция родов, плод, крупный для срока гестации, макросомия плода, крупный плод.*

Вклад авторов: Тысячный О.В. – статистическая обработка данных, написание текста; Баев О.Р. – редактирование текста; Приходько А.М. – дизайн исследования; Кепша М.А. – сбор и обработка материала.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.
Одобрение Этического комитета: Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Тысячный О.В., Баев О.Р., Приходько А.М., Кепша М.А. Частота кесарева сечения и неонатальные исходы в зависимости от тактики ведения беременности с плодом, крупным к сроку гестации. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 29-36
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.33

©A group of authors, 2023

O.V. TYSYACHNYI[1], O.R. BAEV[1,2], A.M. PRIKHODKO[1], M.A. KEPSHA[1]

THE FREQUENCY OF CESAREAN SECTION AND NEONATAL OUTCOMES DEPENDING ON MANAGEMENT STRATEGY FOR LARGE-FOR-GESTATIONAL-AGE PREGNANCY

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

Fetal macrosomia is a risk factor for adverse obstetric outcomes, such as operative vaginal delivery, cesarean section and shoulder dystocia. With fetal macrosomia, the effectiveness of reducing the frequency of operative delivery is still a matter of debate. More promising is to study a possibility of early-term delivery in women with large-for gestational-age (LGA) fetuses, who have not yet reached the criteria for defining macrosomia.

Objective: *To evaluate the frequency of operative delivery in pregnant women with LGA fetuses, depending on management strategy (pre-induction/ induction of labor or expectant management) and gestational age.*

Materials and methods: *A retrospective cohort study included 478 healthy primiparous women with delivery of large-for-gestational age fetuses according to ultrasound data. The women were divided into two groups. The comparison group was expectant management (n=195) and the main group was induction of labor (n=283). Both groups were divided into three subgroups depending on gestational age: subgroup 1 included women who were 38 weeks pregnant, subgroup 2 – 39 weeks, subgroup 3 – 40 weeks.*

Results: *The frequency of cesarean section in the group of women with spontaneous onset of labor at 38 and 39 weeks was 33.3% and 20.5% versus 22.2% and 17.1% in the induction group (p>0.05). At the same time, the frequency of cesarean section at 40 weeks was significantly lower in the expectant management group, 21.8% versus 36.9%, p=0.02. There were no differences between the rates of vaginal delivery, fetal shoulder dystocia, and perinatal outcomes. However, in the expectant management group at 39 weeks, there were significantly more newborns with Apgar score of 7 or less, 12.8% versus 4.04% in the induction group, p=0.04.*

Conclusion: *In most cases, the formation of macrosomia was between 39–40 weeks, and induction of labor as a method for preventing complications associated with macrosomia was ineffective. It is apparent that, the optimal gestational age for delivery was 39 weeks for ultrasound-estimated fetal weight equal to the 90th percentile, 38 weeks for the 95th percentile, and 37–38 weeks for the 97th percentile.*

Keywords: *induction of labor, pre-induction of labor, large-for-gestational-age fetus, fetal macrosomia.*

Authors' contributions: Tysyachnyi O.V. – statistical data processing, article writing, Baev O.R. – article editing, Prikhodko A.M. – design of the study, Kepsha M.A. – material collection and processing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was carried out without any sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Patients' Consent for Publication: The patients have signed informed consent for publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Prikhodko A.M., Kepsha M.A. The frequency of caesarean section and neonatal outcomes depending on management strategy for large-for-gestational-age pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 29-36 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.33

Известно, что макросомия плода является фактором риска неблагоприятных акушерских исходов, таких как оперативные влагалищные роды, кесарево сечение и дистоция плечиков [1, 2]. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению среднего веса и частоты макросомии новорожденных. Проведенные исследования показали, что с 1986 по 2012 г. масса тела новорожденных увеличилась в среднем на 44 г [3].

В современной клинической практике к чрезмерной массе плода применяются два термина: «макросомия плода – «fetal macrosomia» и «крупный к сроку гестации» – «large for gestational age». При использовании термина «макросомия» подразумевают массу плода при рождении 4000 г и более, независимо от срока беременности [4]. В то же время термин «крупный к сроку гестации» используется для обозначения плода с предполагаемой массой 90 перцентилей и более для данного срока беременности, определяемой по данным ультразвуковой диагностики [5].

Одним из методов профилактики акушерских осложнений является индукция родов [6]. Однако при сформировавшейся макросомии плода эффективность снижения частоты оперативного родоразрешения остается предметом дискуссий. Более пер-

спективным представляется изучение возможности более раннего родоразрешения женщин, у которых плод является крупным для срока, но еще не достиг критериев макросомии.

Цель исследования: изучить частоту оперативного родоразрешения у беременных плодом, крупным для срока гестации, в зависимости от тактики ведения (выжидательная или преиндукция/индукция родов) и срока беременности.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное когортное исследование с анализом 26 386 историй родов из электронной базы с 2020 по 2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Критериями включения в исследование явились: первородящие женщины, возраст от 18 до 40 лет, самопроизвольно наступившая одноплодная беременность, головное предлежание плода, доношенный срок беременности, плод, крупный для срока гестации по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (предполагаемая масса плода 90-й перцентиль и более) [7].

Критериями исключения служили: тяжелая соматическая патология, осложненное течение беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет), плановое кесарево сечение, аномалии развития матки, пороки развития плода, нарушение состояния плода по данным функциональных методов исследования (кардиотокография, допплерометрия).

Были проанализированы клинико-анамнестические данные, особенности течения беременности и родов женщин, включенных в исследование, состояние детей при рождении и во время нахождения в стационаре. Клинические данные о беременности женщины и данные о ребенке были получены из архивных записей историй родов и историй новорожденных. Всем пациентам проводились диагностика плодов, крупных к сроку гестации, с помощью ультразвукового сканера и расчет предполагаемой массы плода по формуле Hadlock. 478 женщин с плодами, крупными для срока гестации по данным УЗИ, соответствовали критериям включения.

Все обследованные женщины после прохождения отбора по критериям включения были разделены на 2 группы: группа сравнения – выжидательная тактика (n=195), основная группа – женщины с индукцией родов (n=283).

Каждая из групп была разделена на 3 подгруппы в зависимости от срока включения в исследования: первая – срок беременности 38 недель (n=30 в группе сравнения и n=27 в основной), вторая – срок беременности 39 недель (n=78 и n=99), третья – срок беременности 40 недель и более (n=87 и n=157).

В группу сравнения вошли беременные, у которых в доношенном сроке беременности по данным УЗИ был диагностирован крупный к сроку гестации плод, но не предпринимались действия, направленные на преиндукцию/индукцию родов (выжидательная тактика). В основной группе показаниями к индукции родов являлись неготовность мягких родовых путей к родам в доношенном сроке беременности у женщин с плодом, крупным для срока гестации по данным УЗИ.

Преиндукцию родов проводили согласно клиническим рекомендациям «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)», 2021 г. [8].

В группе индукции родов исходная оценка шейки матки по шкале Бишоп колебалась от 1 до 4 баллов и в среднем составила 4 (2,3) балла. Условием для проведения индукции родов являлось достижение оценки шейки матки по шкале Бишоп 8 и более баллов, что позволяло произвести амниотомию. Родовозбуждение окситоцином после проведения амниотомии потребовалось в 10,6% наблюдений (30 женщин), которое производили через 4 ч при отсутствии родовой деятельности. Родовозбуждение окситоцином прерывали по достижении активной фазы родов.

В качестве первичного изучаемого исхода был определен процент операции кесарева сечения в исследуемых группах. В качестве вторичных изучаемых исходов были определены: процент влагалищных родоразрешающих операций и перинатальные исходы.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни при отсутствии нормального распределения. Для проверки равенства дисперсий перед применением параметрических методов статистики использовали критерий Фишера. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентов, для сравнения групп между собой использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. В качестве меры эффекта использовали отношение рисков (ОР) с 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При сравнении исследуемых групп нами не было выявлено различий в возрастных показателях. Средний возраст женщин в группе контроля составил 31,4 (2,7) года против 31,8 (5,1) года в основной группе соответственно (p=0,35). Средние значения индекса

Таблица 1. Соматические и гинекологические заболевания, течение беременности в исследуемых группах

Тип заболевания		Группа сравнения (*n*=195)	Основная группа (*n*=283)	*p*
Соматические заболевания	Органы зрения, абс. (%)	10/195 (5,1)	12/283 (4,2)	0,64
	ЛОР-органы, абс. (%)	5/195 (2,5)	6/283 (2,1)	0,75
	Желудочно-кишечный тракт, абс. (%)	10/195 (5,1)	12/283 (4,2)	0,64
	Сердечно-сосудистая система, абс. (%)	6/195 (3,07)	7/283 (2,4)	0,69
	Мочевыделительная система, абс. (%)	8/195 (4,1)	9/283 (3,1)	0,59
Гинекологические заболевания	Доброкачественные заболевания шейки матки (эктопия), абс. (%)	18/195 (9,2)	19/283 (6,7)	0,31
	Дисфункция яичников, абс. (%)	9/195 (4,6)	7/283 (2,4)	0,20
	Опухолевидные образования матки (миома), абс. (%)	5/195 (2,5)	7/283 (2,4)	0,95
	Опухолевидные образования придатков матки (кисты яичников), абс. (%)	12/195 (6,1)	11/283 (3,8)	0,25
Течение беременности	Ранний токсикоз, абс. (%)	30/195 (15,3)	32/283 (11,3)	0,19
	Угрожающий выкидыш, абс.(%)	17/195 (8,7)	16/283 (5,6)	0,19
	Угроза преждевременных родов, абс. (%)	7/195 (3,5)	6/283 (2,1)	0,33
	Анемия беременных, абс. (%)	11/195 (5,6)	8/283 (2,8)	0,12
	Отеки беременных, абс. (%)	11/195 (5,6)	9/283 (3,1)	0,19

Примечание: сравнение осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Таблица 2. Частота кесарева сечения и показаний к операции в группах

Показания к операции	Группа сравнения (*n*=195)	Основная группа (*n*=283)	*p*	ОР (95% ДИ)
Общая частота кесарева сечения, абс. (%)	45/195 (23,07)	83/283 (29,3)	0,13	0,72 (0,47–1,10)
Слабость родовой деятельности, абс. (%)	6/45 (13,3)	15/83 (18,1)	0,49	0,69 (0,25–1,94)
Клинически узкий таз, абс. (%)	26/45 (57,8)	42/83 (50,6)	0,42	1,33 (0,64–2,77)
Острая гипоксия плода, абс. (%)	13/45 (28,9)	26/83 (31,3)	0,77	0,89 (0,4–1,97)

Примечание: сравнение осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

массы тела женщин также не различались и составили 26,7 (4,7) кг/м^2 против 27 (5,3) кг/м^2 соответственно (p=0,41).

Не было выявлено различий между группами в частоте и структуре соматических заболеваний, данных гинекологического анамнеза и течения беременности, что представлено в таблице 1.

На момент родоразрешения срок беременности составил в группе сравнения 279,9 (4,39) дня – 39 недель 6 дней против 277,9 (4,37) дня – 39 недель 4 дня в основной группе (p=0,0001).

Полученные нами данные показали, что частота кесарева сечения в группе выжидательной тактики составила 45/195 (23,07%) против 83/283 (29,3%) в группе индукции, однако различия были не значимы. При этом не было различий в структуре показаний к абдоминальному родоразрешению (табл. 2). В сравниваемых группах каждая вторая операция кесарева сечения была проведена по показанию «клинически узкий таз», каждая третья – «гипоксия плода», реже встречалась «слабость родовой деятельности, не поддающаяся консервативной терапии».

При анализе частоты кесарева сечения в зависимости от срока беременности на момент родов выявлено, что в сроке 38 и 39 недель она была выше в группе спонтанного начала родовой деятельности – 33,3% против 22,2% и 20,5% против 17,1%, однако различия были не значимы (p=0,35 и p=0,57 соответственно) (рис. 1). В то же время в сроке 40 недель ситуация менялась, и частота кесарева сечения была значимо ниже в группе выжидательной тактики – 21,8% против 36,9%, p=0,02. Сравнительный анализ осложнений родового акта, которые определили показания к оперативному родоразрешению, представлен в таблице 3.

Влагалищные родоразрешающие операции по причине острой гипоксии плода чаще встречались в группе выжидательной тактики, но разница не достигла статистической значимости – 4/195 (2,05%) против 2/283 (0,7%) соответственно, p=0,21.

Во всех наблюдениях родились живые дети. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте значимо не различалась и в группе сравнения составила 7,91 (0,15) против 7,88 (0,21) балла, p=0,79. На 5-й

Таблица 3. Частота кесарева сечения в зависимости от срока беременности

Группа	38 недель				39 недель				40 недель			
	Группа сравнения (*n*=30)	Основная группа (*n*=27)	*p*	ОР (95% ДИ)	Группа сравнения (*n*=78)	Основная группа (*n*=99)	*p*	ОР (95% ДИ)	Группа сравнения (*n*=87)	Основная группа (*n*=157)	*p*	ОР (95% ДИ)
Общая частота кесарева сечения, абс. (%)	10/30 (33,3)	6/27 (22,2)	0,35	1,7 (0,53–5,7)	16/78 (20,5)	17/99 (17,1)	0,57	1,2 (0,58–2,6)	19/87 (21,8)	58/157 (36,9)	0,01	0,47 (0,26–0,87)
Слабость родовой деятельности, абс. (%)	1/10 (10)	1/6 (16,7)	0,69	0,55 (0,02–10,9)	1/16 (6,26)	4/17 (23,5)	0,19	0,21 (0,02–2,19)	4/19 (21)	10/58 (17,2)	0,7	1,2 (0,35–4,67)
Клинически узкий таз, абс. (%)	3/10 (30)	4/6 (66,6)	0,16	0,21 (0,02–1,8)	11/16 (68,7)	7/17 (41,2)	0,11	3,1 (0,75–13,15	12/19 (63,2)	29/58 (50)	0,32	1,7 (0,59–4,97)
Острая гипоксия плода, абс. (%)	6/10 (60)	1/6 (16,7)	0,11	7,5 (0,62–90,6)	4/16 (25)	6/17 (35,3)	0,52	0,61 (0,13–2,75)	3/19 (15,8)	19/58 (32,8)	0,16	0,38 (0,09–1,4)

Примечание: сравнение осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Таблица 4. Характеристика групп новорожденных в зависимости от срока беременности

Группа	38 недель			39 недель			40 недель		
	Группа сравнения (*n*=30)	Основная группа (*n*=27)	*p*	Группа сравнения (*n*=78)	Основная группа (*n*=99)	*p*	Группа сравнения (*n*=87)	Основная группа (*n*=157)	*p*
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (баллы), Me (Q1; Q3)	8 (8–8)	8 (8–8)	0,55	8 (8–8)	8 (8–8)	0,04	8 (8–8)	8 (8–8)	0,22
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (баллы), Me (Q1; Q3)	9 (9–9)	9 (8,5–9)	0,13	9 (9–9)	9 (9–9)	0,29	9 (9–9)	9 (9–9)	0,22
Масса тела новорожденных (г), Me [Q1; Q3]	3888 (3672–4016,5)	3950 (3771–4144)	0,26	4052 (3858–4185)	4048 (3906–4190)	0,83	4122 (3984–4324)	4130 (4000–4300)	0,68
Длина тела новорожденных (см), Me (Q1; Q3)	54 (54–56)	55 (54–55,5)	0,35	55 (54–56)	55 (54–57)	0,03	56 (55–57)	55 (54–57)	0,66
Окружность головы новорожденных (см), Me (Q1; Q3)	36 (36–37)	36 (36–37)	0,29	36 (36–37)	37 (36–38)	0,004	37 (36–37)	37 (36–38)	0,88

Примечание: в таблице количественные признаки представлены в виде Me (Q1; Q3); сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни.

минуте различия между группами также не обнаружены – 8,8 (0,31) против 8,8 (0,32) балла, p=0,49.

Частота рождения детей с оценкой по шкале Апгар 7 и менее баллов не различалась между группами и на 1-й минуте составила 15/195 (7,69%) в группе сравнения против 20/283 (7,06%) в основной группе, p=0,79 и на 5-й минуте – 5/195 (2,56%) против 4/283 (1,41%), p=0,36.

Оценка антропометрических данных новорожденных не обнаружила различий между группами, что представлено на рисунке 2. Среднее значение массы тела новорожденных в группе сравнения составило 4048,4 (214,9) г против 4100,2 (229,7) г соответственно, p=0,13. Масса тела новорожденных до 4000 г встречалась у 73/195 (37,4%) в группе сравнения против 92/283 (32,5%) в основной группе p=0,26, масса тела 4000–4499 г – у 115/195 (59%) против 162/283 (57,2%), p=0,7, и масса тела 4500 г и более – у 7/195 (3,6%) против 29/283 (10,3%) соответственно, p=0,009.

Среднее значение длины тела в группе выжидательной тактики составило 55,09 (1,3) см против 55,43 (1,5) см в группе индукции, p=0,07. Среднее значение окружности головы составило 36,5 (0,77) см против 36,8 (0,82) см соответственно, p=0,01. Данный результат, вероятно, обусловлен большим количеством детей массой 4500 г и более в группе индукции родов.

Характеристика групп новорожденных в зависимости от срока беременности представлена в таблице 4.

При анализе исходов для новорожденных в группах 38 и 40 недель не было выявлено различий в средней оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, антропометрических данных новорожденных. Однако в сроке 39 недель в группе выжидательной тактики значимо чаще встречались новорожденные с оценкой 7 и менее баллов по шкале Апгар (10/78 (12,8%) против 4/99 (4,04%), p=0,04). Интересно, что, несмотря на отсутствие различий в средней массе плода, длина тела новорожденного и окружность головы были больше в группе индукции родов (p=0,03 и p=0,004 соответственно).

Обсуждение

В настоящее время индукция родов при макросомии плода является предметом дискуссий. Ранее проведенные обсервационные и ретроспективные исследования не выявили снижения частоты кесарева сечения при индукции родов в сравнении с выжидательной тактикой [9, 10]. Однако эти исследования имели ряд ограничений, таких как малый объем выборки, точность прогнозирования макросомии [11, 12].

В нашем исследовании мы изучили частоту оперативного родоразрешения у беременных плодом, крупным к сроку гестации, в зависимости от тактики ведения и срока беременности.

Последний анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включивший 1190 женщин без нарушений углеводного обмена с подозрением на макросомию плода со спонтанными и индуцированными родами, не выявил различий в частоте кесарева сечения – 26,6% против 29,4% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,76–1,09), оперативных вагинальных родов – 13% против 15,2% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,65–1,13), дистоции плечиков – 2,4% против 4,2% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,30–1,08) [13]. Рандомизированное исследование Boulvain M. et al. показало, что индукция родов при плоде, крупном к сроку гестации, с 37 до 38^{+6} недель в сравнении с выжидательной тактикой существенно не снижала частоту кесарева сечения (28% против 32%; ОР 0,89; 95% ДИ 0,72–1,09), однако значительно снижала частоту макросомии и связанных с ней осложнений [14].

Полученные нами данные показали отсутствие различий в частоте кесарева сечения при спонтанных и индуцированных родах у женщин с крупным для срока гестации плодом в сроке беременности от 38 до 41 недели. В то же время анализ с учетом конкретного срока беременности показал, что частота кесарева сечения при выжидательной тактике имела тенденцию быть выше в сроке 38 и 39 недель. В отличие от этого, в сроке 40 недель индукция родов сочеталась с увеличением частоты оперативных родов (21,8% – при выжидательной тактике против 36,9% – при индукции родов, p=0,02).

Анализ перинатальных исходов показал, что масса тела новорожденных 4500 г и более в 3 раза чаще встречалась в группе индукции родов (3,6% против 10,3% соответственно, p=0,009). Кроме того, среднее значение окружности головы в этой группе было значимо выше (p=0,01). Следовательно, несмотря на отсутствие различий в средних значениях массы тела, группа индукции родов имела менее благоприятный прогноз исхода в связи с более высокой частотой новорожденных с наибольшими массой и размерами тела, что может быть

фактором, оказавшим влияние на частоту оперативного родоразрешения.

В сроке 39 недель в группе выжидательной тактики оценка новорожденных по шкале Апгар 7 и менее баллов на 1-й минуте встречалась в три раза чаще (12,8% против 4,04%, p=0,04), что при отсутствии значимых различий в частоте кесарева сечения свидетельствует в пользу индукции родов.

Полученные нами данные не в полной мере совпадают с результатами рандомизированного исследования Boulvain M. et al. (2015), которые показали снижение частоты макросомии в группе индукции родов. В нашем исследовании средние значения массы тела новорожденного в 39 и 40 недель во всех группах превышали 4000 г. В 38 недель медиана веса тела составляла около 3900 г; тем не менее, даже в этой группе встречались дети весом более 4000 г. Таким образом, несмотря на поставленную задачу изучить частоту кесарева сечения при плоде, крупном к сроку гестации, полученный результат отражает таковую при уже сформировавшейся макросомии. В 2018 г. Nicolaides K.H. et al. опубликовали перцентильные таблицы предполагаемой массы плода по данным УЗИ и веса при рождении [15]. Представленные данные показали, что, во-первых, вес при рождении несколько больше, чем предполагаемая по УЗИ масса тела; во-вторых, 90-й перцентиль веса новорожденного в 38 недель составляет 3754 г, в 39 недель – 3944 г, в 40 недель – 4103 г. Таким образом, на рубеже 39–40 недель 90-й перцентиль предполагаемой массы тела плода по данным УЗИ прогнозирует рождение ребенка весом 4000 г и более. Поэтому в эти сроки индукция родов как метод профилактики макросомии и связанных с ней осложнений уже теряет свое значение и эффективность. По-видимому, оптимальным сроком для рождения детей, имеющих 90-й перцентиль предполагаемой массы по УЗИ, является 39 недель. При 95-м перцентиле таким сроком может являться 38 недель, при 97-м – 37–38 недель. Однако чем меньше срок беременности, тем меньше возможности эффективной индукции родов, что обусловлено «незрелостью» механизмов запуска родовой деятельности.

Заключение

Таким образом, вопрос снижения частоты оперативного родоразрешения и профилактики осложнений при макросомии плода требует дальнейшего изучения. Важное значение будут иметь профилактика макросомии в течение беременности и своевременная диагностика накануне доношенного срока. Индукция родов может быть перспективным методом, если кроме предполагаемой массы тела плода будет учитываться срок беременности и достигаться адекватная степень готовности организма женщины к родам. По-видимому, оптимальным сроком для рождения детей, имеющих 90-й перцентиль предполагаемой массы по УЗИ, является 39 недель, при 95-м перцентиле таким сроком может являться 38 недель, при 97-м – 37–38 недель.

Литература/References

1. *Rezaiee M., Aghaei M., Mohammadbeigi A., Farhadifar F., Zadeh Ns., Mohammadsalehi N.* Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome. Ann. Med. Health Sci. Res. 2013; 3(4): 546-50. https://dx.doi.org/10.4103/2141-9248.122098.
2. *Одинокова В.А., Шмаков Р.Г.* Исходы родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной тактике. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 72-9. [Odinokova V.A., Shmakov R.G. Birth outcomes in primiparous women diagnosed with fetal macrosomia and managed with active surveillance and watch-and-wait approach. Obstetrics and Gynecology. 2022; (1): 72-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.72-79.
3. *Ghosh R.E., Berild J.D., Sterrantino A.F., Toledano M.B., Hansell A.L.* Birth weight trends in England and Wales (1986-2012): babies are getting heavier. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2018; 103(3): F264-F270. https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311790.
4. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 216. Obstet. Gynecol. 2020; 135(1): 246-8. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003607.
5. *Ye J., Zhang L., Chen Y., Fang F., Luo Z., Zhang J.* Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach. PLoS One. 2014; 9(6): e100192. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100192.
6. *Akanmode A.M., Mahdy H.* Macrosomia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Sep. 6.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians. Obstet. Gynecol. 2016; 128(5). https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001767.
8. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Клинические рекомендации «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)». 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (RSOG). Clinical guidelines "Unsuccessful attempted induction of labor (cervical preparation and labor induction)". 2021. (in Russian)]. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
9. *Combs C.A., Singh N.B., Khoury J.C.* Elective induction versus spontaneous labor after sonographic diagnosis of fetal macrosomia. Obstet. Gynecol. 1993; 81(4): 492-6.
10. *Leaphart W.L., Meyer M.C., Capeless E.L.* Labor induction with a prenatal diagnosis of fetal macrosomia. J. Matern. Fetal Med. 1997; 6(2): 99-102. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199703/04)6:2<99::AID-MFM7>3.0.CO;2-K.
11. *Henriksen T.* The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87(2): 134-45. https://dx.doi.org/10.1080/00016340801899289.
12. *Zhang X., Decker A., Platt R.W., Kramer M.S.* How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 198(5): 517. e1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.005.
13. *Boulvain M., Irion O., Thornton J.G.* Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 2016(5): CD000938. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000938.pub2.
14. *Boulvain M., Senat M.-V., Perrotin F., Winer N., Beucher G., Subtil D.* et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385(9987): 2600-5. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61904-8.
15. *Nicolaides K.H., Wright D., Syngelaki A., Wright A., Akolekar R.* Fetal medicine foundation fetal and neonatal population weight charts. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52(1): 44-51. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19073.

Поступила 07.02.2023
Принята в печать 04.04.2023
Received 07.02.2023
Accepted 04.04.2023

Сведения об авторах:
Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., н.н.с. 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор; руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), metod_obsgyn@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Приходько Андрей Михайлович, д.м.н., врач 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-88, a_prikhodko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-66-15-2360, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кепша Мария Александровна, клинический ординатор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-88, a_prikhodko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Oleg V. Tysyachnyi, Ph.D, Junior Researcher at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Andrey M. Prikhodko, Dr. Med. Sci, doctor at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, a_prikhodko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-66-15-2360, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Maria A. Kepsha, clinical intern, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, a_prikhodko@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

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

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии №1, Москва, Россия
[2]Государственный научный центр ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», группа масс-спектрометрии, Москва, Россия

Цель: *Изучение молекулярно-биологических особенностей развития преэклампсии на основании определения протеомного профиля плазмы крови беременных с проведением кластерного анализа белков.*
Материалы и методы: *Обследованы 27 беременных женщин: 15 здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа, сроки гестации в среднем 39,5 (39,5; 40,0) недели) и 12 пациенток с тяжелой преэклампсией (основная группа, сроки гестации в среднем 32,1 (29; 35) недели). Проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также определен протеомный профиль плазмы крови с использованием хромато-масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения. Кластерный анализ белков проводился с использованием онлайн-программы DAVID.*
Результаты: *При анализе протеома плазмы крови идентифицировано около 1500 белков в каждом образце. Дифференциальные отличия обнаружены в отношении 317 белков у беременных с преэклампсией, изменения 113 из них имели статистическую значимость (70 белков с повышенной экспрессией, 43 белка – со сниженной). Кластерный анализ дифференциально отличающихся при преэклампсии белков плазмы позволил выделить 9 наиболее крупных кластеров, указывающих на значимую роль нарушений в системах комплемента и коагуляции, реакций воспаления и иммунного ответа, метаболических нарушений, а также изменений клеточных процессов (в частности, функций эндоплазматического ретикулума) в патогенезе преэклампсии. Данные доступны через ProteomeXchange с идентификатором PXD036175.*
Заключение: *Протеомный профиль материнской крови при преэклампсии значимо отличается от протеома крови при неосложненном течении беременности, характеризуется вариабельностью изменений, отражающих множественные и разнонаправленные нарушения биологических процессов и молекулярных функций.*

Ключевые слова: *кластерный анализ белков, масс-спектрометрия, преэклампсия, протеом, протеомный профиль плазмы крови.*

Вклад авторов: Сидорова И.С., Никитина Н.А. – концепция и дизайн исследования; Зиганшин Р.Х., Кирьянова М.А., Агеев М.Б. – сбор и обработка материала; Зиганшин Р.Х. – определение протеома плазмы крови с использованием хромато-масс-спектрометрии; Никитина Н.А., Зиганшин Р.Х. – написание текста; Сидорова И.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без дополнительного финансирования.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет) (выписка из протокола заседания ЛЭК № 22-21 от 09.12.2021).
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Никитина Н.А., Сидорова И.С., Зиганшин Р.Х., Кирьянова М.А., Агеев М.Б. Кластерный анализ протеома плазмы крови у беременных с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 37-49
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.15

©A group of authors, 2023

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

PLASMA PROTEOME CLUSTER ANALYSIS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[2]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russia

Objective: *To investigate the molecular biology and development of preeclampsia through proteomic profiling of the blood plasma of pregnant women using cluster analysis of proteins.*

Materials and methods: *The study comprised 27 pregnant women, including 15 patients with healthy pregnancies (control group, median gestational age 39.5 (39.5; 40.0) weeks) and 12 patients with severe preeclampsia (study group, median gestational age 32.1 (29;35) weeks). The baseline evaluations included clinical, laboratory, and instrumental methods. The proteomic profile of blood plasma was determined using ultra-high-resolution liquid chromatography mass spectrometry. Protein cluster analysis was performed using the DAVID online tool.*

Results: *Plasma proteomic analysis identified approximately 1500 proteins in each sample. Differential differences were found for 317 proteins in pregnant women with preeclampsia, and changes in 113 of them were statistically significant (70 proteins with overexpression and 43 proteins with reduced expression). Cluster analysis of plasma proteins differentiated in preeclampsia allowed the identification of nine of the largest clusters, indicating a significant role of abnormalities in the complement and coagulation systems, inflammatory and immune responses, metabolic disorders, and changes in cellular processes (particularly endoplasmic reticulum function) in the pathogenesis of preeclampsia. Data are available via ProteomeXchange with the identifier PXD036175.*

Conclusion: *The proteomic profile of maternal blood in preeclampsia differs significantly from that in uncomplicated pregnancies and is characterized by the variability of changes reflecting multiple and multidirectional disturbances of biological processes and molecular functions.*

Keywords: *protein cluster analysis, mass spectrometry, preeclampsia, proteome, blood plasma proteomic profile.*

Authors' contributions: Sidorova I.S., Nikitina N.A. – conception and design of the study; Ziganshin R.Kh., Kir'yanova M.A., Ageev M.B. – data collection and analysis; Ziganshin R.Kh. – blood plasma proteome determination using chromato-mass spectrometry; Nikitina N.A., Ziganshin R.Kh. – manuscript drafting; Sidorova I.S. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University) (Ref. No. 22-21 of 09.12.2021).
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: Nikitina N.A., Sidorova I.S., Ziganshin R.Kh., Kir'yanova M.A., Ageev M.B. Plasma proteome cluster analysis in pregnant women with preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 37-49 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.15

Результаты научных исследований последних десятилетий значительно улучшили наше понимание механизмов патогенеза преэклампсии; однако до сих пор нет четких представлений об этиологии данного осложнения беременности и основных триггерных факторах его развития. До настоящего времени не удалось объяснить такие особенности преэклампсии, как появление клинических симптомов только во второй половине беременности (в перинатальном периоде – после 22 недель гестации, когда возможно выживание плода вне матки), ее развитие только у человека [1]. По-прежнему отсутствует эффективная превентивная стратегия, а единственным методом лечения остается родоразрешение.

В связи с многогранностью и широкой вариабельностью преэклампсии в плане материнской генетической предрасположенности, ассоциации с рядом заболеваний (сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, метаболический синдром и др.), разнообразием клинических проявлений, идеальным инструментом в изучении ее молекулярных механизмов являются омиксные технологии, которые позволяют получить и обработать колоссальный объем данных («Big Data») [2].

Омиксные технологии включают в себя высокопроизводительный качественный и количественный анализ генов (геномика), РНК (транскриптомика), белков (протеомика) и метаболитов (метаболомика) с использованием таких методов, как жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией (LC–MS), секвенирование нового поколения (NGS) и массивы чипов [3].

В последние десятилетия значительно усовершенствованы методы протеомики для идентификации и количественной оценки белков в различных биологических жидкостях и тканях, а также анализа их посттрансляционных модификаций. Современные платформы LC–MS позволяют проводить анализ тысяч белков всего за 1–2 ч [3]. Источником биологического материала могут быть сыворотка/плазма крови, моча, плацента, спинномозговая жидкость и другие [4].

Количественный протеомный анализ плазмы или сыворотки крови с целью поиска биомаркеров, ассоциированных с преэклампсией, уже давно является одной из важных задач омиксных исследований [5]. С одной стороны, кровь – это легко доступный источник биологического материала, с другой – наиболее репрезентативная среда, поскольку содержит белки, секретируемые всеми тканями, включая плацентарную и децидуальную. В то же время протеом плазмы/сыворотки крови отличается сложностью и большим динамическим диапазоном. 99% всех белков плазмы составляют 20 наиболее распространенных белков (альбумин, антитела, аполипопротеины, белки комплемента и другие), которые затрудняют выявление и количественное определение менее распространенных белков [6].

Исследования показали, что протеомный профиль материнской крови может отражать процессы роста и развития плода, состояние иммунной системы, функционирование систем обеспечения гестационного процесса, прогнозировать осложнения (в частности, преэклампсию) и исходы беременности [7–9].

Несмотря на то что протеом материнской крови практически не изучен в динамике развития даже здоровой беременности, сравнительный протеомный анализ плазмы крови беременных в норме и при преэклампсии может оказаться полезным для выявления белковых факторов и биологических процессов, изменение которых сопряжено с осложненным течением беременности и нарушением развития плода [10].

Кроме того, в России практически отсутствуют исследования, посвященные анализу протеома биологических жидкостей и тканей у беременных в целом и при преэклампсии в частности. В отечественной литературе имеются единичные публикации по данной проблеме [11, 12].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение молекулярно-биологических особенностей развития преэклампсии на основании сравнительного протеомного анализа плазмы крови здоровых беременных и беременных с преэклампсией с использованием масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения и проведением кластерного анализа дифференциально отличающихся при преэклампсии белков.

Материалы и методы

Обследованы 27 беременных женщин: 15 здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа, сроки гестации в среднем 39,5 (39,5; 40,0) недели) и 12 пациенток с тяжелой преэклампсией (основная группа, сроки гестации в среднем 32,1 (29; 35) недели). Выявление инфекций и воспалительных процессов любой локализации, а также пороков развития плода, хромосомных и генетических аномалий служило критерием исключения пациенток из исследования. Всем женщинам основной и контрольной групп проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование плода и плаценты, допплерометрия, кардиотокография), а также у них определен протеомный профиль плазмы крови с использованием хромато-масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения.

Забор крови для оценки протеома производился при поступлении пациенток в родильный дом, до начала терапевтических мероприятий, в объеме 3–4 мл при помощи вакуумной пробирки с ЭДТА. Далее кровь центрифугировали 10–12 минут при скорости вращения 3000 об/мин, собранную плазму помещали в 2 пробирки типа Эппендорф, маркировали, замораживали и хранили при температуре -20°С.

Хромато-масс-спектрометрический анализ

Образцы загружали на изготовленную в лаборатории предколонку 50×0,1 мм, упакованную сорбентом Inertsil ODS3 3 μm (GL Sciences), в растворе, содержащем 2% ацетонитрила, 98% H_2O, 0,1% ТФУ, при скорости потока 4 мкл/мин и разделяли при комнатной температуре на колонке из плавленого кварца 300×0,1 мм с эмиттером, изготовленной на приборе P2000 Laser Puller (Sutter, USA) и упакованной в лаборатории сорбентом Reprosil PUR C18AQ 1.9 (Dr. Maisch). Обращенно-фазную хроматографию проводили на хроматографе Ultimate 3000 Nano LC System (Thermo Fisher Scientific), соединенном с масс-спектрометром Q Exactive Plus Orbitrap mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific) посредством наноэлектроспрейного источника (Thermo Fisher Scientific). Для хроматографического разделения пептидов использовали систему растворителей А (99,9% воды, 0,1% муравьиной кислоты) и Б (19,9% воды, 0,1% муравьиной кислоты, 80% ацетонитрила). Пептиды элюировали с колонки линейным градиентом: 3–35% Б за 105 минут; 35–55% Б за 18 минут, 55–99% Б за 0,1 минуты, 99% Б – в течение 10 минут, 99–3% Б за 0,1 минуты при скорости потока 500 нл/мин. После каждого анализа колонку уравновешивали при 3% раствора Б в течение 10 минут. Масс-спектрометрический анализ проводили в режиме DDA (TopN=10) со следующими настройками прибора – MS1 сканирование: разрешение 70 000, диапазон сканирования 200–1600 m/z, максимальное время инжекции ионов – 35 мс, уровень AGC – 3×10^6, MS2 сканирование: разрешение 17 500, HCD фрагментация с энергией 30%, максимальное время инжекции ионов – 80 мс, уровень AGC – 1×10^5.

Для анализа белков, представленных в плазме в низких концентрациях, произведено их предварительное обогащение с использованием набора Proteominer small capacity kit (Bio-Rad Laboratories; США), процедура выделения проводилась согласно рекомендациям производителя.

Статистический анализ

Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версии 10.0, StatSoft Inc., США). for Windows.

Для каждой группы пациенток распределение количественных показателей было проверено на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных показателей использовали форму представления характеристик в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD), при распределении признаков, отличающихся от нормального, использовали описание в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3). Качественные показатели представлены как в абсолютных (n), так и в относительных (%) величинах.

При сравнении качественных показателей были использованы критерии: двусторонний точный критерий Фишера для малых выборок и Z-критерий с поправкой для концевых точек (в случае сравнения 0% или 100%), которые позволяли определить, насколько независимо было распределение показателей в группах. При сравнении групп по количественным признакам, имеющим нормальное распределение и равенство дисперсий (по критерию Ливиня), применялся параметрический метод – t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. В противном случае – при невыполнении

данных требований, использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Анализ полученных массивов хромато-масс-спектрометрических данных проводили с использованием компьютерных программ MaxQuant 2.0.3.1 (MQ) [https://www.maxquant.org] и Perseus 2.0.3.1. [https://maxquant.net/perseus/]. Корреляцию тандемных масс-спектров с базой данных белковых последовательностей человека проводили, используя базу Swiss-Prot (www.uniprot.org). Для выявления статистически значимых отличий в содержании идентифицированных белков между группами использован *t*-тест для независимых выборок. Значимыми, с учетом поправки метода Бенджамини–Хохберга, считались различия с уровнем ложноположительных идентификаций (FDR) <0,05. Белок считался дифференциально экспрессированным между группами с преэклампсией и контрольной при значении $p<0,05$ (*t*-тест). Иерархический кластерный анализ белков, в котором мерой для определения расстояния между двумя точками на плоскости, образованной координатными осями *x* и *y*, принимали Евклидово расстояние (Euclidian Distance), проводился с использованием онлайн-сервиса DAVID [https://david.ncifcrf.gov/].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Все полученные протеомные данные масс-спектрометрии были переданы в Консорциум ProteomeXchange через партнерский репозиторий PRIDE с идентификатором набора данных PXD009325 и 10.6019/PXD036175.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток анализируемых групп и перинатальные исходы представлены в таблице 1. Основная и контрольная группы беременных были сопоставимы по возрасту, социальному положению, наличию вредных привычек, паритету беременностей и родов.

Протеомное исследование плазмы крови в обеих группах позволило идентифицировать около 1500 белков в каждом образце. Дальнейший анализ показал, что протеомный профиль плазмы беременных с преэклампсией имеет отчетливые отличия от контрольной группы в общей сложности по 317 белкам. Изменения 113 из этих белков в основной группе имели статистическую значимость: 70 белков – с повышенной экспрессией, 43 белка – со сниженной. Точечное распределение полученного массива данных масс-спектрометрии представлено на графике Scatter Plot (рис. 1).

Наиболее важные дифференциально представленные при преэклампсии белки плазмы крови приведены в таблице 2.

Проведен иерархический кластерный анализ списков идентифицированных белков с использованием онлайн-ресурса DAVID, который является доступным и широко применяемым инструментом для кластерного анализа массивов идентифицированных белков и генов. DAVID использовался для выявления в списках белков, дифференциально представленных в плазме крови беременных при преэклампсии, основных биологических процессов, молекулярных функций, клеточных компонентов и взаимодействующих белков/генов.

Белки плазмы крови, значимо отличающиеся у беременных с преэклампсией, по сравнению со здоровыми беременными, были разделены на 2 группы – белки с повышенной и сниженной экспрессией. Далее списки идентификаторов каждого белка одной и другой группы были проанализированы при помощи онлайн-ресурса DAVID с использованием баз данных Gene Ontology [http://geneontology.org/] и KEGG (Kyoto Encyclopedia Genes and Genomes) [https://www.genome.jp/]. Дифференциально представленные в плазме крови беременных в норме и при преэклампсии белки были распределены на кластеры в зависимости от их молекулярных функций и участия в тех или иных биологических процессах. Результаты кластерного анализа белков плазмы свидетельствуют о крайне широком и многообразном спектре нарушений, определяющих патофизиологию преэклампсии: значимо нарушены более чем 60 биологических процессов, изменены почти 50 молекулярных функций. Наиболее важные биологические процессы, вовлеченные в развитие преэклампсии, представлены на рис. 2.

Рис. 1. Диаграмма Volcano для квантифицированных белков плазмы крови беременных в норме и при преэклампсии.
По оси X отложена логарифмированная по основанию 2 разница между относительным содержанием белка в норме и при преэклампсии, а по оси Y – отрицательный логарифм статистической значимости выявленного отличия в содержании белка (*p*-value). Наименования генов, кодирующих белки, статистически значимо различающихся по содержанию у беременных обеих групп, приведены на рисунке.

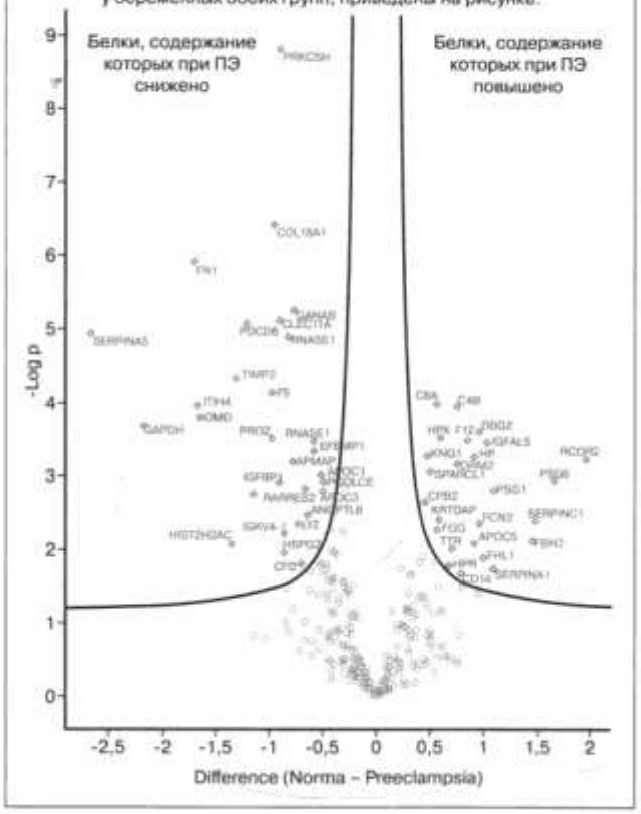
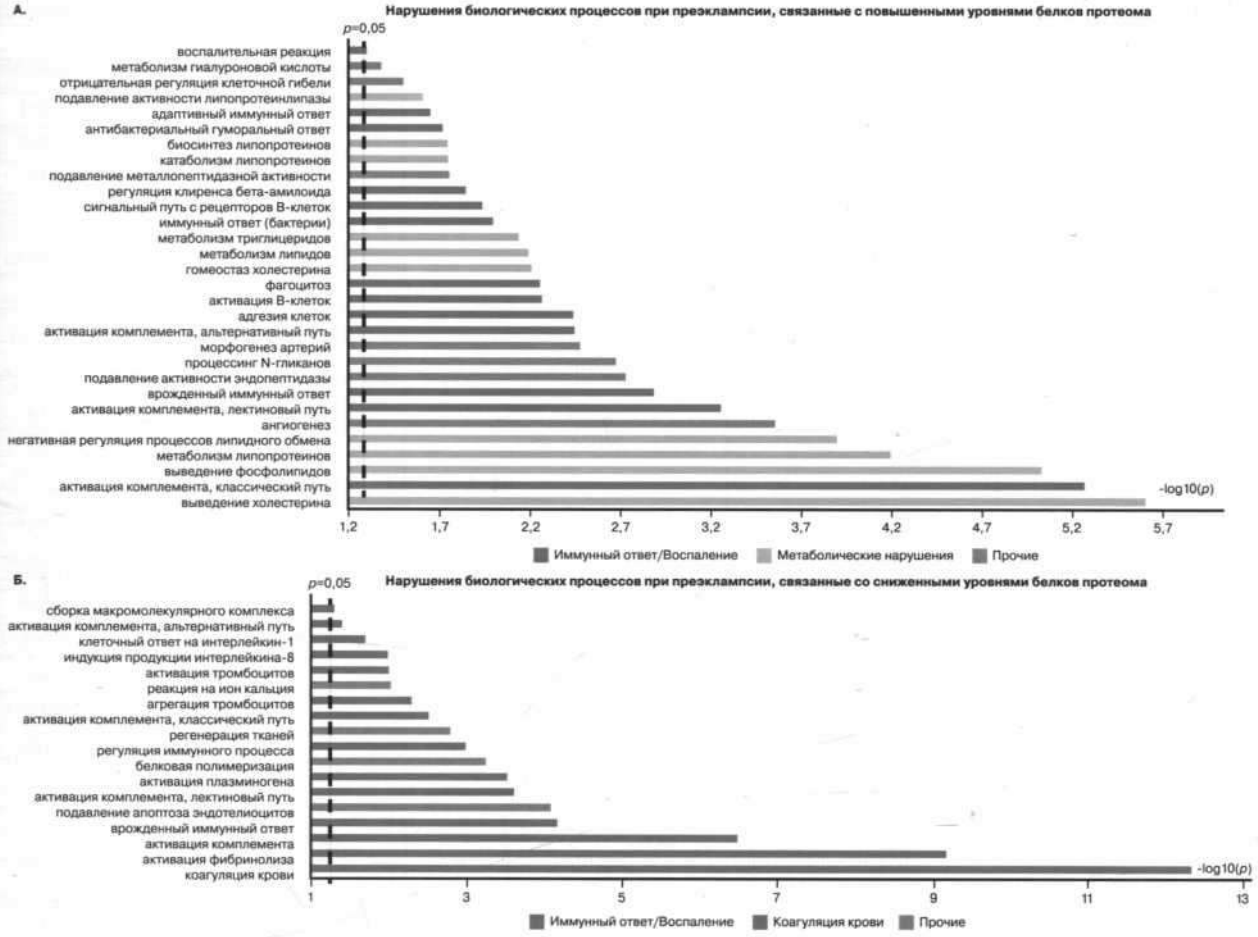


Рис. 2. Биологические процессы, выявленные в результате кластерного анализа дифференциально представленных в плазме крови белков у беременных в норме и при преэклампсии (https://david.ncifcrf.gov/):
А – кластеры белков со значимо повышенными при преэклампсии уровнями;
Б – кластеры белков со значимо сниженными при преэклампсии уровнями



В таблице 3 представлены наиболее крупные и значимые кластеры белков, дифференцированно отличающиеся у пациенток с преэклампсией.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить особенности протеомного профиля материнской крови при преэклампсии, который значимо отличается от протеома крови при неосложненном течении беременности. Полученные результаты продемонстрировали изменения широкого спектра циркулирующих белков и связанных с ними патофизиологических нарушений при данном осложнении беременности.

Кластерный анализ белков протеома показал значимые иммунологические нарушения при тяжелой преэклампсии: активацию иммунного ответа (как врожденного, так и приобретенного), развитие аутоиммунных реакций. Преэклампсия долгое время рассматривалась как чрезмерная воспалительная реакция матери на беременность с развитием системного провоспалительного ответа; при этом наиболее выраженные повреждения определяются в материнском эндотелии. Однако, как показали исследования, существует тесная связь между воспалением и системой комплемента, а также каскадом свертывания крови; при этом система коагуляции влияет на активность воспаления, и наоборот [13].

Результаты анализа протеома плазмы крови у пациенток с преэклампсией также свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения имеют место в системе комплемента и каскаде коагуляции. В целом в данный кластер включен 21 белок, вовлеченный в указанные биологические процессы: 7 белков – с повышенными уровнями, 14 – со сниженными. Кроме того, в группе женщин с преэклампсией отмечена значимая активация функции тромбоцитов.

Система комплемента была открыта более 100 лет назад Жюлем Борде и названа за ее способность «дополнять» роль антител в защите организма от бактерий [14]. С тех пор многочисленные исследования показали широчайший спектр биологических процессов с вовлечением факторов комплемента – от иммунопатологии до системы гемостаза и развития плода.

Как показали исследования, физиологическая беременность сопровождается умеренной активацией системы комплемента. Однако чрезмерная ее

Таблица 1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп пациенток и перинатальные исходы

Параметры	Контрольная группа (*n*=15)	Основная группа (*n*=12)	*p*
Возраст, лет#	28 (27; 31)	31 (28,6; 35,1)	0,059
Первобеременные, абс. (%)	8 (53,3%)	7 (58,3%)	0,797
Индекс массы тела, кг/м^2#	26,3 (23,7; 27,8)	31,6 (26,6; 37,1)	0,006
Преэклампсия в анамнезе, абс. (%)	0 (0%)	2 (16,7%)	0,133
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	0 (0%)	6 (50%)	0,002
Диабет, абс. (%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0,31
Пренатальный скрининг («Astraia»), абс. (%): риск преэклампсии высокий риск преэклампсии низкий	 1 (6,7%) 14 (93,3%)	 8 (66,7%) 4 (33,3%)	 <0,001 <0,001
Манифестация преэклампсии, нед.#	–	28,4 (26,0; 32,4)	–
Ранняя преэклампсия (до 34 недель), абс. (%)	–	12 (100 %)	–
Клинические симптомы и лабораторные данные			
АД, мм рт. ст.#: систолическое АД диастолическое АД	 110 (110; 120) 70 (70; 80)	 160 (160; 180) 100 (100; 120)	 <0,001 <0,001
Протеинурия, г/л#	–	3,4 (2,0; 6,1)	0,0054
Отеки, абс. (%)	–	12 (100%)	–
Общий белок крови, г/л#	70,4 (70,4; 70,4)	56,8 (52; 58,7)	0,06
Креатинин, мкмоль/л#	61,0 (52,3; 69,7)	78 (69; 84,3)	0.018
Мочевина, ммоль/л#	2,8 (2,2; 6,1)	5,5 (4,7; 7,1)	0.082
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин × 1,73 м^2#	119,6 (112,1; 149,7)	84,5 (72,9; 108,2)	0,006
АСТ, МЕ/л#	20,3 (15,1; 25,5)	26,0 (21,4; 39,0)	0,44
АЛТ, МЕ/л#	14,5 (8,1; 20,9)	25,5 (20; 31,0)	0,121
ЛДГ, МЕ/л#	235,6 (225,6; 245,6)	290 (254,1; 313,0)	0,765
Тромбоциты, ×10^9/л#	218,0 (181,0; 269,0)	176,0 (151,0; 231,0)	0,101
Фибриноген, г/л#	3,85 (3,6; 4,1)	5,9 (3,9; 6,4)	0,091
D-димер, мкг/мл#	470,7 (155,6; 768,93)	4399 (2421,5; 6550,3)	<0,001
Кальций, ммоль/л#	2,24 (1,71; 2,3)	1,7 (1,6; 2,1)	0,011
Магний, ммоль/л#	1,1 (0,89; 1,2)	0,89 (0,79; 1,3)	0,017
Нарушение маточно-плацентарного кровотока, абс. (%)	0 (0%)	4 (33,3%)	0,02
Задержка роста плода, абс. (%)	0 (0%)	10 (83,3%)	<0,001
Перинатальные исходы			
Срок родоразрешения, нед.#	39,5 (39,5; 40,0)	32,1 (29; 35)	0,0001
Метод родоразрешения, абс. (%): самопроизвольные роды кесарево сечение	 15 (100%) 0 (0%)	 0 (0%) 12 (100%)	 0,005 0,005
Пол плода, абс. (%): мужской женский	 15 (40%) 9 (60%)	 9 (75%) 3 (25%)	 0,06 0^06
Вес ребенка при рождении, г#	3380,0 (2870,0; 3640,0)	2260,0 (970,0; 2790,0)	< 0,001
Оценка по Апгар, абс. (%): 8–10 баллов 6–7 баллов и менее	 15 (100%) 0 (0%)	 3 (25%) 9 (75%)	 <0,001 <0,001
Оценка по Апгар, баллы#	9 (8; 9)	7 (6; 8)	0,003
Антенатальная смерть плода, абс. (%)	0 (0%)	2 (16,7%)	0,133
Неонатальная заболеваемость			
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	0 (0%)	10 (83,3%)	< 0,001
Анемия/тромбоцитопения, абс. (%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0,31
Врожденная пневмония, абс. (%)	0 (0%)	6 (50%)	0,002
Церебральная депрессия плода, абс. (%)	0 (0%)	10 (83,3%)	< 0,001
Неонатальная желтуха, абс. (%)	0 (0%)	5 (41,7%)	0,007
Недоношенность, абс. (%)	0 (0%)	12 (100%)	0,005

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли (%) пациенток, точный критерий Фишера, Z-критерий для долей с поправкой для концевых точек (0%).
– данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (тест Манна–Уитни).

Таблица 2. Белки плазмы крови, имеющие наиболее значимые различия у беременных с преэклампсией, по сравнению со здоровыми беременными

Ген (Uniprot)*	Название белка	Кратность изменения содержания белка (контроль/ПЭ)	Относительное содержание белка при ПЭ	*p*-value
MAN1A1	**Mannosyl-oligosaccharide 1,2-alpha-mannosidase IA**	0,78	Повышено	0,0312
LRP1	**Prolow-density lipoprotein receptor-related protein 1**	0,66	Повышено	0,0199
ITM2B	Integral membrane protein 2B	0,81	Повышено	0,0062
HSPG2	Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein	0,58	Повышено	0,0196
PDCD6	Programmed cell death protein 6	0,44	Повышено	$5,8\times10^{-6}$
EFEMP2	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 2	0,67	Повышено	0,0003
CLEC11A	C-type lectin domain family 11 member A	0,54	Повышено	0,0001
GANAB	**Neutral alpha-glucosidase AB**	0,59	Повышено	$1,3\times10^{-6}$
ANGPTL6	Angiopoietin-related protein 6	0,64	Повышено	0,0017
CFD	**Complement factor D**	0,61	Повышено	0,0229
TGFBI	Transforming growth factor-beta-induced protein ig-h3	0,72	Повышено	0,0248
HSP90B1	**Endoplasmin**	0,55	Повышено	0,0068
INHBC	Inhibin beta C chain	0,64	Повышено	0,0034
PRKCSH	**Glucosidase 2 subunit beta**	0,54	Повышено	$1,7\times10^{-10}$
TIMP2	Metalloproteinase inhibitor 2	0,41	Повышено	0,0001
COL18A1	Collagen alpha-1(XVIII) chain	0,52	Повышено	$1,6\times10^{-8}$
MMP2	**72 kDa type IV collagenase; PEX**	0,77	Повышено	0,0376
RNASE1	Ribonuclease pancreatic	0,57	Повышено	0,0001
INHBE	**Inhibin beta E chain**	0,56	Повышено	0,0144
LUM	**Lumican**	0,78	Повышено	0,0109
OMD	**Osteomodulin**	0,33	Повышено	0,0006
WISP2	WNT1-inducible-signaling pathway protein 2	0,55	Повышено	0,0087
SERPINA5	**Plasma serine protease inhibitor**	0,16	Повышено	0,0015
APMAP	Adipocyte plasma membrane-associated protein	0,58	Повышено	0,0005
LTBP1	**Latent-transforming growth factor beta-binding protein 1**	0,59	Повышено	0,0334
RNASE4	Ribonuclease 4	0,67	Повышено	0,0004
RARRES2	Retinoic acid receptor responder protein 2	0,63	Повышено	0,0015
COLEC11	Collectin-11	0,73	Повышено	0,0064
IGFBP1	Insulin-like growth factor-binding protein 1	0,54	Повышено	0,002
FBLN5	Fibulin-5	0,64	Повышено	0,0001
EFEMP1	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	0,71	Повышено	0,0008
MASP1	**Mannan-binding lectin serine protease 1**	0,81	Повышено	0,0375
F5	**Coagulation factor V**	0,51	Повышено	0,0002
PCOLCE	Procollagen C-endopeptidase enhancer 1	0,71	Повышено	0,0013
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	0,22	Повышено	0,0037
C1R	**Complement C1r subcomponent**	0,79	Повышено	0,0192
C1S	**Complement C1s subcomponent**	0,81	Повышено	0,0027
FN1	**Fibronectin**	0,31	Повышено	0,3×10-5
APOB	**Apolipoprotein B-100**	0,71	Повышено	0,0035
ITIH4	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4	0,32	Повышено	2,1×10-6
APOC2	**Apolipoprotein C-II**	0,7	Повышено	0,0121
CLU	**Clusterin**	0,84	Повышено	0,0446
APOC1	**Apolipoprotein C-I**	0,7	Повышено	0,0008
APOC3	**Apolipoprotein C-III**	0,72	Повышено	0,0033

APOE	**Apolipoprotein E**	0,61	Повышено	0,0006
FGG	Fibrinogen gamma chain	1,5	Снижено	0,0193
FGB	**Fibrinogen beta chain**	1,51	Снижено	0,0117
FGA	**Fibrinogen alpha chain**	1,44	Снижено	0,0099
C4B	**Complement C4-B**	1,69	Снижено	0,0001
HPX	Hemopexin	1,52	Снижено	0,0002
PLG	**Plasminogen**	1,2	Снижено	0,0139
HP	Haptoglobin	1,84	Снижено	0,0006
PSG1	Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 1	2,15	Снижено	0,0022
F12	**Coagulation factor XII**	1,81	Снижено	0,0009
KNG1	**Kininogen-1**	1,39	Снижено	0,0007
PSG6	Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6	3,16	Снижено	0,0001
F13B	**Coagulation factor XIII B chain**	1,95	Снижено	0,0273
ADAM12	Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 12	1,82	Снижено	0,0263
FCN1	Ficolin-1	1,94	Снижено	0,0048
ORM2	Alpha-1-acid glycoprotein 2	1,55	Снижено	0,0007
KNG1	**Kininogen-1**	1,39	Снижено	0,0218
CAMP	**Cathelicidin antimicrobial peptide**	1,4	Снижено	0,0335
SERPIND1	**Heparin cofactor 2**	1,3	Снижено	0,0166
C7	**Complement component C7**	1,53	Снижено	0,0069
CPB2	**Carboxypeptidase B2**	1,38	Снижено	0,0035
MST1	Hepatocyte growth factor-like protein	1,39	Снижено	0,0075
C6	**Complement component C6**	1,32	Снижено	0,0301
SPARCL1	SPARC-like protein 1	1,42	Снижено	0,0008
C8A	**Complement component C8 alpha chain**	1,49	Снижено	0,0001
DSG2	Desmoglein-2	1,96	Снижено	0,0001
SERPINC1	**Antithrombin-III**	2,37	Снижено	0,05

*Обозначения генов белков приведены в соответствии с базой данных Uniprot (www.uniprot.org). ПЭ – преэклампсия.

активация может быть одной из причин развития так называемых «больших акушерских синдромов» (в том числе преэклампсии) и неблагоприятных исходов беременности [15–19].

Три пути инициации внеклеточного каскада комплемента (классический, альтернативный и лектиновый) завершаются общим терминальным путем: сборкой мембранатакующего комплекса C5b-9 (МАК) и лизисом клеток. Анализ протеомного профиля плазмы крови беременных с преэклампсией показал значимое повышение факторов комплемента ***C1r***, ***C1s***, ***CFD***, ***MASP1*** и снижение ***C4B***, ***C6***, ***C7*** и ***C8A***, что свидетельствует о вовлечении всех трех путей активации в развитие данного осложнения беременности. Уровни многих других белков каскада комплемента при преэклампсии, в том числе регуляторных, также отличались от контрольной группы; однако различия не были статистически значимы.

C1r и C1s – сериновые протеазы, которые активируются при связывании C1q с комплексом антиген-антитело, запускающим классический путь комплемента. Рост их уровней – свидетельство активации данного пути активации комплемента. Одним из промежуточных компонентов каскада является образование C4B, снижение которого при преэклампсии, по-видимому, можно объяснить значительным и/или длительным его потреблением в процессе постоянной активации комплемента. Та же причина приводит к снижению факторов C6, C7 и C8A, потребление которых в процессе образования МАК преобладает над их продукцией в ткани печени.

Повышение ***CFD*** (фактора комплемента D) – свидетельство вовлечения альтернативного пути активации комплемента при преэклампсии, уникальной особенностью которого является «автоактивация» путем гидролиза дисульфидной связи белка C3. Альтернативный путь запускается, когда белок C3b напрямую связывается с микроорганизмами, инородным материалом или поврежденными клетками. Далее C3 связывается и изменяет конформацию фактора B, который, в свою очередь, расщепляется ***CFD*** с образованием C3-конвертазы альтернативного пути и терминального комплекса (МАК).

MASP1 – ключевое звено лектинового пути активации комплемента, который индуцируется при связывании маннозосвязывающего лектина (MBL) или фиколинов с моносахаридами на мембране-мишени, после чего активируются MASP (MBL-ассоциированные сериновые протеазы), расщепляют C4 и C2 с образованием C3-конвертазы и сборкой МАК.

Таблица 3. Кластерный анализ дифференциально отличающихся белков протеома плазмы крови у пациенток с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными, согласно KEGG («Kyoto encyclopedia of genes and genome»)

Биологический процесс*	Белки, вовлеченные в процесс при ПЭ*		p
	повышенные	сниженные	
«Complement and coagulation cascades»: комплемент и коагуляционный каскад	**C1r, C1s, CFD, MASP1, F5, SERPINA5, Clusterin** (*n*=7)	**FGA, KNG1, SERPIND1, CPB2, C8A, C7, C6, C4B, PLG, F12, F13B, SERPINC1, FGB, FGG** (*n*=14)	$1,13\times10^{-6}$ $4,98\times10^{-22}$
«Cholesterol metabolism» (жировой обмен, метаболизм холестерина)	**APOB, LRP1, APOE, APOC1, APOC2, APOC3** (*n*=6)		$1,89\times10^{-6}$
Иммунный ответ (бактериальная инфекция)	**C1r, C1s, CFD, MASP1** (*n*=4)	**C4B, PLG, FGG, CAMP** (*n*=4)	0,0072 0,0034
«Protein processing in endoplasmic reticulum»: преобразование белков в эндоплазматическом ретикулуме	**GANAB, HSP90B1, MAN1A1, PRKCSH** (*n*=4)		0,0034
«Proteoglycans in cancer»: протеогликаны, вовлеченные в процессы пролиферации, адгезии, ангиогенеза и метастазирования	**MMP2, Endorepellin, LUM, FN1** (*n*=4)		0,05
«TGF-beta signaling pathway»: биологические процессы, опосредованные TGF-ß	**LTBP1, INHBC, INHBE** (*n*=3)		0,05
Иммунный ответ (вирусная инфекция)	**C1r, C1s, CFD, MASP1** (*n*=4)	**C6, C7, C8A, C4B, F13B, FGA, FGB, FGG** (*n*=8)	0,007 $5,67\times10^{-6}$
«Systemic lupus erythematosus»: аутоиммунная реакция (аналог системной красной волчанки)		**C6, C7, C8A, C4B** (*n*=4)	0,0089
«Neutrophil extracellular trap formation»: механизмы врожденной иммунной защиты		**FGA, FGB, FGG, CAMP** (*n*=4)	0,022
«Platelet activation»: активация тромбоцитов		**FGA, FGB, FGG** (*n*=3)	0,05

* – названия биологических процессов приведены в соответствии с KEGG.
* – обозначения генов в соответствии с базой Uniprot (полные названия белков, кодируемых этими генами, представлены в таблице 2).

Чрезмерная активация системы комплемента при преэклампсии в конечном итоге приводит к истощению факторов каскада и «гипокомплементемии потребления» на фоне несостоятельности регуляторных систем контроля активации. В частности, нами выявлено снижение уровней карбоксипептидазы B2 ***(CPB2)***, ингибитора активации классического пути. Выявленное нами повышение кластерина ***(Clu)***, который в норме ингибирует комплекс C5b-8, по-видимому, носит компенсаторный, но явно недостаточный характер.

Полученные нами данные подтверждает недавнее проспективное исследование He Y.D. et al. [20]. Авторы изучали активацию комплемента при преэклампсии и показали, что нарушение регуляции классического и альтернативного путей имеет место уже с I триместра беременности и сохраняется на протяжении всего периода гестации. В этом отношении показательно исследование группы Karumanchi S.A., которое продемонстрировало значимую корреляцию между высокими уровнями плацентарной растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 при преэклампсии и активацией комплемента в плаценте у пациенток с преэклампсией, что способствует комплемент-опосредованному повреждению плаценты [21].

В связи с вышеизложенным тяжелую преэклампсию необходимо рассматривать как комплемент-ассоциированное осложнение беременности. При этом современные принципы прецизионной медицины диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в отношении возможности таргетной терапевтической коррекции дисфункции комплемента (в частности, применение моноклональных антител к факторам C5, C3, фактору D, MASP-2, селективных низкомолекулярных

пептидов, связывающих аномальные факторы комплемента, блокада синтеза С5 в печени и др.) [22].

Результаты нашего исследования показали, что параллельно с активацией комплемента также инициируется коагуляция и активация тромбоцитов. У беременных с преэклампсией выявлены значимые разнонаправленные изменения 12 белков коагуляционного каскада – повышение коагуляционного фактора V ***(F5)***, плазменного ингибитора протеина С ***(SERPINA5)***, снижение фибриногена α-цепи, фибриногена β-цепи и фибриногена γ-цепи ***(FGA, FGB, FGG)***, кининогена-1 ***(KNG1)***, гепарин-кофактора 2 ***(SERPIND1)***, плазминогена ***(PLG)***, коагуляционных факторов XII и XIII ***(F12, F13B)***, антитромбина-III ***(SERPINC1)***.

Исследования последних лет свидетельствуют о довольно тесном взаимодействии системы комплемента и коагуляционного каскада, которое проявляется, как при физиологических, так и при патологических состояниях, таких как воспалительная реакция на тромбоз, тромбоз в очаге воспаления, тромботические осложнения при дисфункции комплемента [23]. Пути активации комплемента и системы коагуляции функционально и эволюционно связаны и имеют сходную организацию в виде каскада сериновых протеаз и их регуляторов.

Так, известно, что в месте коагуляции тромбин способен расщеплять фактор комплемента С5 с образованием С5аТ (структурно и функционально подобного С5а) и С5bТ, участвующего в последующей активации комплемента, приводя к образованию С5bТ-9, обладающего даже более высокой литической активностью, чем С5b-9. С гораздо меньшей скоростью тромбин также может генерировать классические С5а и С5b [24]. Мощный анафилатоксин С5а, в свою очередь, активирует хемотаксис нейтрофилов и моноцитов к месту тромбоза и увеличивает экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелиоцитах, что дополнительно стимулирует коагуляцию [25].

Плазменный ингибитор протеина С ***(SERPINA5)*** является прокоагулянтом и провоспалительным фактором и вносит весомый вклад в развитие преэклампсии. Повышение ***SERPINA5*** приводит к блокаде активированного антикоагулянтами протеина С, подавляя его связывание с комплексом тромбин/тромбомодулин, а также к блокаде других ферментов свертывания крови, включая тромбин и фактор Ха [https://www.uniprot.org/uniprotkb/P05154/entry].

Коагуляционный фактор V ***(F5)*** – центральный регулятор гемостаза, является ключевым кофактором в реализации протромбиназной активности фактора Ха, что и приводит к преобразованию протромбина в тромбин. Однонаправленно высокие уровни ***F5*** и ***SERPINA5*** при преэклампсии поддерживают высокий коагуляционный потенциал свертывающей системы крови и являются звеньями диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Что касается других факторов коагуляционного каскада, дифференцированно отличающихся при преэклампсии, нами обнаружено преимущественное снижение их плазменных уровней.

Так, фибриноген-α расщепляется тромбином до мономеров, которые вместе с фибриногеном-β и фибриногеном-γ ***(FGA, FGB, FGG)*** полимеризуются с образованием нерастворимого фибринового матрикса, одного из основных компонентов тромбов; γ-цепь несет также основной сайт связывания с рецептором тромбоцитов.

Кининоген-1 ***(KNG1)*** – белок-предшественник высокомолекулярного кининогена ***(HMWK)***, низкомолекулярного кининогена ***(LMWK)*** и брадикинина. ***HMWK*** участвует в инициации свертывания крови, активации калликреин-кининовой системы и образовании брадикинина. ***KNG1*** активируется при повреждении эндотелия, свойственном преэклампсии, связываясь с субэндотелиальными белками и тем самым инициируя коагуляцию (внутренний путь свертывания крови). Описано также его связывание с интактными эндотелиоцитами или тромбоцитами. Снижение ***KNG1*** приводит к уменьшению образования брадикинина, который является мощным эндотелий-зависимым вазодилататором, а также мягким диуретиком, способствующим снижению артериального давления. Дисфункция калликреин-кининовой системы, по-видимому, является еще одним механизмом, поддерживающим артериальную гипертензию при преэклампсии.

Кофактор гепарина II ***(SERPIND1)*** представляет собой фактор свертывания крови, который ингибирует IIa и является кофактором для гепарина и дерматансульфата («минорный антитромбин»). Этот белок имеет гомологию с антитромбином III и другими членами семейства альфа-1-антитрипсинов. Как показали исследования, у беременных в норме определяются повышенные уровни кофактора гепарина II, который проявляет и более сильную способность ингибировать тромбин у беременных женщин, что защищает их от тромбоза [26]. Дефицит ***SERPIND1*** приводит к увеличению образования тромбина, гиперкоагуляции и артериальным тромбозам [27].

Антитромбин III ***(AT-III, SERPINC1)*** – небольшой гликопротеин, инактивирующий ряд ферментов системы свертывания крови. Физиологическими мишенями антитромбина-III являются протеазы контактного (внутреннего) пути активации коагуляционного каскада, а именно активированные факторы X, IX, XI, XII и, в большей степени, фактор II (тромбин), а также активированная форма фактора VII внешнего пути тканевого фактора. Дефицит ***AT-III*** потенциально опасен тяжелыми тромбоэмболическими осложнениями как у матери, так и у плода, а также может быть причиной неэффективности антикоагулянтной терапии гепарином и его низкомолекулярными аналогами [28]. Обнаруженное нами снижение уровня плазминогена ***(PLG)*** также способствует тромбообразованию, поскольку ***PLG*** – циркулирующий профермент, предшественник плазмина, играющий важную роль в фибринолизе.

Дефицит описанных выше факторов свертывающей системы крови у беременных с тяжелой преэклампсией можно объяснить тремя механизмами:

1) повышенная экскреция белков почками, обусловленная нефротическим синдромом и протеинурией;

2) снижение продукции белков на фоне нарушения функций печени;

3) длительное и ускоренное потребление на фоне постоянной активации каскада коагуляции (аналогично «гипокомплементемии» потребления).

Протеом плазмы крови при преэклампсии свидетельствует также об активации тромбоцитов, которые концентрируются в локусах повреждения эндотелия с образованием микротромбов и развитием микроангиопатии. Как показано, активированные тромбоциты, помимо их центральной роли в поддержании гемостаза, способствуют также воспалению, участвуют в процессе атерогенеза и регуляции иммунного ответа [29, 30].

Попытки терапевтического воздействия на перечисленные выше патофизиологические механизмы развития и прогрессирования преэклампсии низкомолекулярным гепарином и аспирином оказались малоэффективными, поскольку не влияют на этиологические факторы [15, 31].

Важным фактом явилось выявленное при преэклампсии значимое изменение кластера белков, свидетельствующее о нарушении молекулярных процессов в эндоплазматическом ретикулуме (ER), где происходят посттрансляционные модификации белков (гликозилирование, ацетилирование, формирование дисульфидных связей и др.). В ER белки сворачиваются с помощью люменальных шаперонов, «упаковываются» в транспортные везикулы и доставляются к комплексу Гольджи. Неправильно свернутые белки остаются в просвете ER в комплексе с молекулярными шаперонами и далее подвергаются деградации. Накопление неправильно свернутых белков вызывает стресс ER и активацию сигнальных путей по восстановлению его функции. Однако в тяжелых ситуациях защитных механизмов оказывается недостаточно, и такие клетки погибают в результате апоптоза [32].

Изучение протеома плазмы у беременных с преэклампсией показало значимое повышение, по-видимому, компенсаторного характера, ***HSP90B1*** – молекулярного шаперона эндоплазмина, ***MAN1A1*** (mannosyl-oligosaccharide 1,2-alpha-mannosidase IA), участвующей в гликозилировании белков, биосинтенезе гликанов и процессинге протеинов в ER, а также каталитической ***(GANAB)*** и регуляторной ***(PRKCSH)*** субъединиц глюкозидазы II, участвующей в метаболизме гликанов.

У беременных с преэклампсией выявлено также нарушение механизма «neutrophil extracellular trap (NET) formation» – способности нейтрофилов образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), тесно связанной с процессом «NETоза». Обнаружено значимое снижение белков данного кластера ***(FGA, FGB, FGG, CAMP)***. NETоз представляет собой регулируемую форму гибели нейтрофилов, которая способствует защите организма от чужеродных агентов и патогенов. В процессе NETоза нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые могут захватывать и инактивировать бактерии, вирусы и другие чужеродные агенты [33]. Исследования показали, что связь между системами свертывания крови и комплемента очевидна и бесспорна, однако в последние годы в качестве третьего компонента этого взаимодействия рассматривают и NETоз. Нейтрофилы и NET обеспечивают еще одну связь между острым повреждением, тромбозом и воспалением. Кроме того, активно изучается роль NET в инициации аутоиммунных заболеваний, диабета, атеросклероза и системных васкулитов [34].

Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют о том, что преэклампсия связана с 2–4-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, хронической гипертензии, ишемической болезни сердца, венозной тромбоэмболии и инсульта [35, 36]. Что касается метаболических осложнений перенесенной преэклампсии, доказательств не так много. В частности, систематический обзор и метаанализ показали, что преэклампсия связана с двукратным увеличением риска развития сахарного диабета II типа в течение 1–10 лет после родов [37, 38].

Изучение протеома женщин с преэклампсией позволило выявить у них значимые изменения кардиометаболического профиля. Особенно выраженные нарушения обнаружены в 23 биологических процессах, вовлеченных в жировой обмен (таких как метаболизм липопротеинов и холестерина, клиренс хиломикронов, выведение холестерина и фосфолипидов, транспорт липидов, биосинтез и сборка липопротеинов низкой и очень низкой плотности, клиренс липопротеинов высокой плотности, гомеостаз триглицеридов, процессы регуляции липидного обмена и др.). К примеру, выделенный нами наиболее крупный кластер «метаболизм холестерина» включал 6 белков с повышенными уровнями (Apolipoprotein B-100, Apolipoprotein C-I, Apolipoprotein C-II, Apolipoprotein C-III, Apolipoprotein E, Prolow-density lipoprotein receptor-related protein 1).

Помимо выраженных нарушений жирового обмена, у беременных с преэклампсией имеют место и другие метаболические и клеточные нарушения (патологическая направленность процессов ангиогенеза, апоптоза (в том числе эндотелиальных клеток), цитолиза, протеолиза, обмена протеогликанов, регенерации тканей, сигнальных путей TGF-ß и инсулиноподобного фактора роста и др.).

По данным ряда авторов, у женщин с перенесенной во время беременности преэклампсией даже через 1 год после родов при анализе протеома крови сохраняются признаки дисрегуляции таких процессов, как воспаление, иммунный ответ, свертывание крови и обмен веществ, что подчеркивает необходимость долгосрочного мониторинга состояния их здоровья [37].

Таким образом, протеомный профиль плазмы крови у беременных с тяжелой преэклампсией отличается широкой вариабельностью изменений биологических процессов, определяющих особенности патогенеза и клинические проявления данного осложнения беременности. По сравнению со здоровыми беременными отмечаются значимые нарушения, связанные с системой гемостаза, воспалительными и иммунными реакциями, метаболическими, а также клеточными и внутриклеточными процессами.

Также остается открытым вопрос о предшествующем состоянии обнаруженных нами патологических процессов, что требует изучения протеомного профиля крови у таких женщин в динамике – до беременности, в первой ее половине, до появления симптомов преэклампсии. Кроме того, поскольку преэклампсия в настоящее время рассматривается как плацентарный синдром, ценную информацию может дать изучение корреляции между экспрессией белков в плаценте по сравнению с плазмой крови.

Современные протеомные технологии имеют большой потенциал в изучении патофизиологии преэклампсии, но есть и некоторые ограничения. Анализ белков с использованием масс-спектрометрии требует большого количества ресурсов, что ограничивает его практическое применение. По-прежнему остаются сложности с обнаружением белков с низким содержанием, которые могут иметь диагностический и прогностический потенциал. Мы также признаем относительно небольшой размер выборки пациенток, включенных в исследование, несколько отличающиеся гестационные сроки в основной и контрольной группе (однако все в границах III триместра), что было продиктовано необходимостью одновременного изучения протеома плаценты. Оправдано также изучение протеома при разных фенотипах преэклампсии, что позволит разработать терапевтические, а возможно, и профилактические стратегии. Объединение результатов протеомики с другими разделами системной биологии, такими как метаболомика и геномика, также имеет важное значение для наиболее полного понимания молекулярных механизмов развития преэклампсии.

Заключение

Таким образом, протеомный профиль материнской крови при тяжелой преэклампсии значимо отличается от протеома крови при неосложненном течении беременности, характеризуется вариабельностью изменений, отражающих множественные и разнонаправленные нарушения биологических процессов и молекулярных функций в патогенезе преэклампсии.

Литература/References

1. *Сидорова И.С., Никитина Н.А.* Обоснование современной концепции развития преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 26-33. [Sidorova I.S., Nikitina N.A. Validation of the modern concept of the development of preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2019; (4): 26-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33.
2. *Benny P.A., Alakwaa F.M., Schlueter R.J., Lassiter C.B., Garmire L.X.* A review of omics approaches to study preeclampsia. Placenta. 2020; 92: 17-27. https://dx.doi.org/ 10.1016/j.placenta.2020.01.008.
3. *Navajas R., Corrales F., Paradela A.* Quantitative proteomics-based analyses performed on pre-eclampsia samples in the 2004-2020 period: a systematic review. Clin. Proteomics. 2021; 18(1): 6. https://dx.doi.org/10.1186/s12014-021-09313-1.
4. *Sun Y.V., Hu Y.J.* Integrative analysis of multi-omics data for discovery and functional studies of complex human diseases. Adv. Genet. 2016; 93: 147-90. https://dx.doi.org/10.1016/bs.adgen.2015.11.004.
5. *Никитина Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б., Тимофеев С.А., Кирьянова М.А., Морозова Е.А.* Новые технологии в решении проблем преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 5-13. [Nikitina N.A., Sidorova I.S., Ageev M.B., Timofeev S.A., Kiryanova M.A., Morozova E.A. New technologies in solving the problems of preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2022; (10): 5-13. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.5-13.
6. *Deutsch E.W., Omenn G.S., Sun Z., Maes M., Pernemalm M., Palaniappan K.K.* et al. Advances and utility of the human plasma proteome. J. Proteome Res. 2021; 20(12): 5241-63. https://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00657.
7. *Romero R., Erez O., Maymon E., Chaemsaithong P., Xu Z., Pacora P.* et al. The maternal plasma proteome changes as a function of gestational age in normal pregnancy: a longitudinal study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 217(1): 67.e1-67.e21. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.037.
8. *Aghaeepour N., Lehallier B., Baca Q., Ganio E.A., Wong R.J., Ghaemi M.S.* et al. A proteomic clock of human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(3): 347.e1-347.e14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.208.
9. *Tarca A.L., Romero R., Benshalom-Tirosh N., Than N.G., Gudicha D.W., Done B.* et al. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. PLoS One. 2019; 14(6): e0217273. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0217273.
10. *Hedman A.M., Lundholm C., Andolf E., Pershagen G., Fall T., Almqvist C.* Longitudinal plasma inflammatory proteome profiling during pregnancy in the Born into Life study. Sci. Rep. 2020; 10(1): 17819. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-74722-5.
11. *Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Вавина О.В., Широкова В.А., Наумов В.А., Гаранина И.А., Лагутин В.В., Попов И.А., Логинова Н.С., Ходжаева З.С., Франкевич В.Е., Николаев Е.Н., Сухих Г.Т.* Возможность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии по пептидному профилю мочи. Акушерство и гинекология. 2015; 6: 46-52. [Starodubtseva N.L., Bugrova A.E., Kononikhin A.S., Vavina O.V., Shirokova V.A., Naumov V.A., Garanina I.A., Lagutin V.V., Popov I.A., Loginova N.S., Khodzhaeva Z.S., Frankevich V.E., Nikolaev E.N., Sukhikh G.T. Possibility for the prediction and early diagnosis of preeclampsia from the urinary peptide profile. Obstetrics and Gynecology. 2015; (6): 46-52. (in Russian)].
12. *Прокопенко В.М.* Применение протеомного анализа в акушерстве (первые результаты исследований). Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(1): 28-32. [Prokopenko V.M. Use of proteomic analysis in obstetrics: first results of investigations. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(1): 28-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616128-32.
13. *Michalczyk M., Celewicz A., Celewicz M., Woźniakowska-Gondek P., Rzepka R.* The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. Mediators Inflamm. 2020; 2020: 3864941. https://dx.doi.org/10.1155/2020/3864941.
14. *Cavaillon J.M., Sansonetti P., Goldman M.* 100th Anniversary of Jules Bordet's Nobel Prize: tribute to a founding father of immunology. Front. Immunol. 2019; 10: 2114. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02114.
15. *Youssef L., Miranda J., Blasco M., Paules C., Crovetto F., Palomo M.* et al. Complement and coagulation cascades activation is the main pathophysiological pathway in early-onset severe preeclampsia revealed by maternal proteomics. Sci. Rep. 2021; 11(1): 3048. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-82733-z.
16. *Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M.* The complement system and adverse pregnancy outcomes. Mol. Immunol. 2015; 67(1): 56-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030.
17. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Кокин А.А.* Система комплемента при физиологической беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 14-20. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L., Ageev M.B., Kokin A.A. The complement system during physiological pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2021; (6): 14-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.14-20.
18. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Кокин А.А.* Система комплемента при беременности, осложненной преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 5-12. [Sidorova I.S., Nikitina N.A.,

Unanyan A.L., Ageev M.B., Kokin A.A. The complement system in preeclampsia-complicated pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2021; (8): 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.5-12.

19. *Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., Кокин А.А., Кирьянова М.А.* Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 46-58. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Ageev M.B., Kokin A.A., Kir'yanova M.A. Complement system dysregulation in patients with preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2022; (2): 46-58. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.46-58.
20. *He Y.D., Xu B.N., Wang M.L., Wang Y.Q., Yu F., Chen Q.* et al. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. Mol. Immunol. 2020; 122: 69-79. https://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2020.03.021.
21. *Yonekura Collier A.R., Zsengeller Z., Pernicone E., Salahuddin S., Khankin E.V., Karumanchi S.A.* Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2019; 38(3): 193-9. https://dx.doi.org/10.1080/10641955.2019.1640725.
22. *Jia C., Tan Y., Zhao M.* The complement system and autoimmune diseases. Chronic Dis. Transl. Med. 2022; 8(3): 184-90. https://dx.doi.org/10.1002/cdt3.24.
23. *Oncul S., Afshar-Kharghan V.* The interaction between the complement system and hemostatic factors. Curr. Opin. Hematol. 2020; 27(5): 341-52. https://dx.doi.org/10.1097/MOH.0000000000000605.
24. *Krisinger M.J., Goebeler V., Lu Z., Meixner S.C., Myles T., Pryzdial E.L.* et al. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway. Blood. 2012; 120(8): 1717-25. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-02-412080.
25. *Ritis K., Doumas M., Mastellos D., Micheli A., Giaglis S., Magotti P.* et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. J. Immunol. 2006; 177(7): 4794-802. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794.
26. *Huntington J.A.* Chemistry and biology of heparin and heparan sulfate. Elsevier; 2005: 367-98. https://dx.doi.org/10.1016/B978-008044859-6/50014-9.
27. *Bano S., Fatima S., Ahamad S., Ansari S., Gupta D., Tabish M.* Identification and characterization of a novel isoform of heparin cofactor II in human liver. IUBMB Life. 2020; 72(10): 2180-93. https://dx.doi.org/10.1002/iub.2361.
28. *Čápová I., Salaj P., Hrachovinová I.* Hereditary antithrombin deficiency in pregnancy - severe thrombophilic disorder as a danger for mother and foetus. Ceska Gynekol. 2021; 86(3): 175-82. https://dx.doi.org/10.48095/cccg2021175.
29. *Thomas M.R., Storey R.F.* The role of platelets in inflammation. Thromb. Haemost. 2015; 114(3): 449-58. https://dx.doi.org/10.1160/TH14-12-1067.
30. *Kim S.J., Davis R.P., Jenne C.N.* Platelets as modulators of inflammation. Semin. Thromb. Hemost. 2018; 44(2): 91-101.https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1607432.
31. *Groom K.M., David A.L.* The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(Suppl. 2): S829-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.565.
32. Database «Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome» (KEGG). Available at: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa04141.
33. *de Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M.* NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. Cell. Mol. Immunol. 2019; 16(1): 19-27. https://dx.doi.org/10.1038/s41423-018-0024-0.
34. *Jorch S.K., Kubes P.* An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. Nat. Med. 2017; 23(3): 279-87. https://dx.doi.org/10.1038/nm.4294.
35. *Garovic V.D., White W.M., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O.* et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 75(18): 2323-34. https://dx.doi.org/6/j.jacc.2020.03.028.
36. *Li Y.Y., Cao J., Li J.L., Zhu J.Y., Li Y.M., Wang D.P.* et al. Screening high-risk population of persistent postpartum hypertension in women with preeclampsia using latent class cluster analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1): 687. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-05003-4.
37. *Manousopoulou A., Abad F.S., Garay-Baquero D.J., Birch B.R., van Rijn B.B., Lwaleed B.A.* et al. Increased plasma CD14 levels 1 year postpartum in women with pre-eclampsia during pregnancy: a case-control plasma proteomics study. Nutr. Diabetes. 2020; 10(1): 2. https://dx.doi.org/10.1038/s41387-019-0105-x.
38. *Wu P., Kwok C.S., Haththotuwa R., Kotronias R.A., Babu A., Fryer A.A.* et al. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2016; 59(12): 2518-26. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4098-x.

Поступила 25.01.2023
Принята в печать 04.05.2023
Received 25.01.2023
Accepted 04.05.2023

Сведения об авторах:
Никитина Наталья Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(916)940-39-34, natnikitina@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-8659-9963, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Сидорова Ираида Степановна, академик РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(910)438-90-87, sidorovais@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2209-8662, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Зиганшин Рустам Хусманович, к.х.н., с.н.с., руководитель группы масс-спектрометрии, Государственный научный центр ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», +7 (926)388-75-61, rustam.ziganshin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7931-519X, 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
Кирьянова Марина Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(918)334-37-74, kiryanova.marina8@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6950-5283, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Агеев Михаил Борисович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, +7(916)510-90-27, mikhaageev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6603-804X, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Authors' information:
Natalya A. Nikitina, Dr. Med. Sci., Professor, I.M. Sechenov First MSMU, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology No. 1, natnikitina@list.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
Iraida S. Sidorova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Merited Scholar of the Russian Federation, I.M. Sechenov First MSMU, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology No. 1, sidorovais@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
Rustam Kh. Ziganshin, PhD, Senior Researcher, Head of the Group of Mass Spectrometry, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, rustam.ziganshin@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10.
Marina A. Kir'yanova, PhD Student at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, I.M. Sechenov First MSMU, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, kiryanova.marina8@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
Mikhail B. Ageev, PhD, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, I.M. Sechenov First MSMU, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, mikhaageev@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.

©Коллектив авторов, 2023

В.Г. АВЕРКОВА, С.В. ЮРЕНЕВА

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

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

Цель: *Сравнить качество жизни (КЖ) пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), принимающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), и женщин с сохраненной функцией яичников.*

Материалы и методы: *Проведено одномоментное поперечное (cross-sectional) исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России среди 374 пациенток. В группу 1 вошли 223 пациентки с ПНЯ, принимающие ЗГТ, в группу 2 – 151 пациентка с сохраненной функцией яичников. Оценку КЖ проводили с помощью опросника Health Status Survey (SF-36), валидированного для использования в РФ.*

Результаты: *Пациентки группы 1 имели статистически значимые отличия в отношении всех 8 шкал опросника SF-36 по сравнению с группой 2 ($p<0,0007$; $p<0,0001$). Самые низкие баллы в группе 1 были набраны по шкалам VT (Жизненная активность) – 43,3 (18,3), GH (Оценка общего состояния здоровья) – 40,1 (18,0), RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) – 46,6 (34,8). ПНЯ была ассоциирована со снижением в равной степени средней оценки интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья пациенток на 18% (в 1,21 раза) по сравнению с группой контроля. Оценку выше нормального 50-балльного порога по физическому компоненту здоровья пациентки группы 1 имели в 3,06 раза реже (95% ДИ 2,39–3,92), а по психическому компоненту здоровья – в 4,43 раза реже (95% ДИ 2,96–6,63), чем пациентки группы 2. КЖ пациенток с ПНЯ было напрямую связано с дозой эстрадиола (Е2) в составе ЗГТ: при увеличении дозы Е2 повышалась оценка по большинству показателей SF-36.*

Заключение: *ПНЯ оказывает длительное негативное влияние на все компоненты здоровья, снижая КЖ. ЗГТ, содержащая стандартные дозы Е2, у пациенток с ПНЯ часто не позволяет обеспечить уровень КЖ, сопоставимый с женщинами того же возраста с сохраненной функцией яичников. Назначение достаточных доз ЗГТ, индивидуальный подход и междисциплинарная команда в стратегии ведения пациенток с ПНЯ могут значительно улучшить КЖ и результаты лечения.*

Ключевые слова: *преждевременная недостаточность яичников, качество жизни, заместительная гормональная терапия, симптомы эстрогенодефицита.*

Вклад авторов: Юренева С.В., Аверкова В.Г. – концепция и дизайн исследования; Аверкова В.Г., Юренева С.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Аверкова В.Г. – статистическая обработка данных; Юренева С.В. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Согласие пациентов на публикацию: Перед включением в исследование пациенты подписали информированное добровольное 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: Аверкова В.Г., Юренева С.В. Оценка качества жизни пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, принимающих заместительную гормональную терапию.
Акушерство и гинекология. 2023; 5: 50-58
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.16

©A group of authors, 2023

V.G. AVERKOVA, S.V. YURENEVA

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY TREATED WITH HORMONE REPLACEMENT THERAPY

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

Objective: *To compare the quality of life (QoL) between patients with premature ovarian insufficiency (POI) treated with hormone replacement therapy (HRT) and women with preserved ovarian function.*

Materials and methods: *This cross-sectional study of 374 patients was conducted at V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia. Group 1 included 223 patients with POI who received HRT, and group 2 included 151 patients with preserved ovarian function. Quality of life was assessed using the Health Status Survey (SF-36), which was validated for use in Russia.*

Results: *Patients in group 1 had statistically significant differences in all eight domains of the SF-36 questionnaire compared with those in group 2 ($p<0.0007$, $p<0.0001$). The lowest scores in group 1 were on the VT (Vitality) scale at 43.3 (18.3), GH (General Health) at 40.1 (18.0), and RP (Role Physical) at 46.6 (34.8). POI was associated with an 18% (1.21 times) decrease in the mean score of the integral measures of the physical and mental health components of the patients compared to the control group. Patients in group 1 were 3.06 times less likely (95% CI 2.39–3.92) to have a score above the normal 50-point threshold for the physical component of health, and 4.43 times less likely (95% CI 2.96–6.63) to have a score above the mental component of health than those in group 2. The QoL of POI patients was directly related to the estradiol (E2) dose in HRT; an increase in the E2 dose was associated with higher scores on most SF-36 measures.*

Conclusion: *POI has long-term adverse effects on all components of health and reduces QoL. HRT with standard doses of E2 in POI patients often fails to provide a QoL comparable to that of women of the same age with preserved ovarian function. Prescribing adequate doses of HRT, using an individualized approach and a multidisciplinary team to manage patients with POI, can significantly improve quality of life and outcomes.*

Keywords: *premature ovarian insufficiency, quality of life, hormone replacement therapy, symptoms of estrogen deficiency.*

Authors' contributions: Yureneva S.V., Averkova V.G. – conception and design of the study; Averkova V.G., Yureneva S.V. – data collection and analysis, manuscript drafting; Averkova V.G. – statistical analysis; Yureneva S.V. – 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.
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: Averkova V.G., Yureneva S.V. Quality of life in patients with premature ovarian insufficiency treated with hormone replacement therapy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 50-58 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.16

Спонтанная преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) определяется как потеря функциональной активности яичников, наступившая у женщины в возрасте до 40 лет. Данное состояние затрагивает примерно 1% женского населения Земли и встречается с частотой 1:1000 у женщин до 30 лет и 1:10 000 у женщин до 20 лет [1].

Одними из самых ранних проявлений ПНЯ являются потеря фертильности и связанные с этим психоэмоциональные нарушения: стресс, депрессия и заниженная самооценка [2]. Пациентки с ПНЯ также испытывают широкий спектр симптомов, связанных с эстрогенодефицитом (приливы жара, повышенная потливость, усталость, тревожность и др.), имеют проблемы в сексуальной сфере и могут столкнуться с возраст-ассоциированными заболеваниями значительно раньше своих сверстниц [2, 3]. В отсутствие эффективных стратегий преодоления бесплодия, а также восстановления функции яичников на первое место в тактике ведения женщин с ПНЯ выходят восполнение дефицита эстрогенов, профилактика возрастных заболеваний и обеспечение высокого качества жизни (КЖ), главным образом посредством длительной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) половыми стероидами [3, 4].

КЖ является комплексной характеристикой физического, психологического и социального функционирования человека, которая основана на его субъективном восприятии [5]. В медицинском понимании КЖ всегда связано со здоровьем, а в биомедицинских исследованиях наиболее часто используют понятие «КЖ, обусловленное здоровьем» (health-related quality of life), которое позволяет определить влияние того или иного заболевания и эффективности проводимого лечения на компоненты данного показателя.

В последние годы вопросам КЖ пациентов при выборе терапевтических стратегий уделяется особое внимание. По мнению Национального Института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE), любое лечебное вмешательство должно быть направлено на улучшение КЖ [6]. Особую социальную и медицинскую значимость эта концепция имеет при лечении молодых пациенток с ПНЯ, которым важно сохранять активность в семье, социуме и профессиональной деятельности.

На сегодняшний день в литературе накоплен небольшой опыт проведения исследований по изучению КЖ пациенток с ПНЯ. В 2020 г. Li X.T. et al. были опубликованы первый систематический обзор 34 исследований и метаанализ 6 исследований, посвященных КЖ, связанному со здоровьем, в данной когорте пациенток [7]. Были получены данные о том, что ПНЯ оказывает негативное влияние на все компоненты КЖ: физическое, психологическое и общее здоровье. В большинстве этих работ проводили набор участниц, как принимающих ЗГТ, так и без терапии, или не акцентировали внимание на методах лечения. Поскольку

ЗГТ в случае ПНЯ призвана нивелировать последствия эстрогенодефицита и обеспечивать высокое КЖ, сопоставимое со здоровыми сверстницами, целью настоящего исследования явился анализ КЖ пациенток с ПНЯ, принимающих ЗГТ, и сравнение полученных показателей с КЖ женщин того же возраста с сохраненной функцией яичников.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было проведено исследование по изучению КЖ пациенток с ПНЯ и условно здоровых женщин с сохраненной функцией яичников. Данная работа является частью анализа удовлетворенности лечением и КЖ пациенток с ПНЯ, подробное описание материалов и методов исследования было опубликовано ранее [8]. Кратко: в исследование вошли 165 пациенток с ПНЯ после телефонного интервью (данные были взяты из медицинской базы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) и 60 пациенток с ПНЯ после посещения врача в отделении гинекологической эндокринологии Центра. Группу контроля для данного этапа исследования составила 151 пациентка сопоставимого возраста с сохраненной функцией яичников. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом. Добровольное согласие на участие в исследование было получено от всех участниц.

Критериями включения для пациенток с ПНЯ были: возраст от 18 до 45 лет, установленный не менее 12 месяцев назад диагноз ПНЯ, прием ЗГТ на момент исследования и в течение не менее 3 последних месяцев. Диагностические критерии ПНЯ соответствовали принятым Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека [1]. Критериями невключения в исследование для группы ПНЯ были: изменения кариотипа, ятрогенная ПНЯ, тяжелая соматическая патология, нарушение функции щитовидной железы и надпочечников, наличие противопоказаний к гормональной терапии. В контрольную группу включали женщин от 18 до 45 лет с сохраненной функцией яичников. Тяжелая соматическая патология, заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции, прием комбинированных оральных контрацептивов и других гормональных препаратов были критериями невключения в исследование для контрольной группы.

Оценку КЖ проводили с использованием неспецифического опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey), который широко используется в различных зарубежных и отечественных исследованиях [9]. Российская версия опросника SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга [10]. Опросник SF-36 отражает, наряду с общим благополучием человека, степень удовлетворенности различными сторонами жизнедеятельности, на которые влияет состояние его здоровья. Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (Physical Functioning, PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP), телесная боль (Bodily Pain, BP), общее состояние здоровья (General Health, GH), жизнеспособность, жизненная активность (Vitality, VT), социальное функционирование (Social Functioning, SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE), психическое здоровье (Mental Health, MeH). Все шкалы формируют два интегральных показателя: физический компонент здоровья (Physical Health, PH) и психологический компонент здоровья (Mental Health, MH). Баллы по каждой шкале варьируют от 0 до 100, более высокий показатель по шкале соответствует более высокому показателю КЖ.

Препараты ЗГТ, которые принимали участницы исследования, различались по дозам компонентов и пути введения. Подробное описание вида и схем терапии было представлено нами ранее [8]. Препараты, которые принимали участницы исследования, были разделены в зависимости от дозы эстрогенного компонента (Е2), входящей в его состав, на ЗГТ с низкой (1 мг Е2 перорально), стандартной (2 мг Е2 перорально, 1 г 0,1% геля трансдермально, 1,5 мг 0,06% геля трансдермально, 50 мкг Е2 в сутки трансдермально) и высокой дозой Е2 (1,5 и 2,0 г 0,1% геля трансдермально). Отдельно были выделены пациентки, принимавшие комбинированные оральные контрацептивы.

Участницам исследования предлагали заполнить анкету либо по телефону, указанному в медицинской карте, либо на очном приеме у врача. Перед подсчетом показателей проводили перекодировку ответов и их суммирование согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению SF-36 v.2 [9] и «Инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36» (автор – компания «Эвиденс»).

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для проверки нормальности распределения анализируемых данных использовали тест Колмогорова–Смирнова. Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных. Для сравнения качественных переменных использовали точный тест Фишера. Для сравнения количественных переменных использовали тест Манна–Уитни (для двух групп) и тест Краскела–Уоллиса (для числа групп более двух) с апостериорным анализом (тест Данна для множественных сравнений). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При проведении корреляционного анализа использовали анализ Спирмена. Ассоциацию считали статистически значимой при $p<0,05$.

Результаты

Всего в исследование были включены 374 пациентки – 223 пациентки с ПНЯ (группа 1) и 151 пациентка с нормальной функцией яичников (группа 2). Анализ клинико-анамнестических и антропометрических данных участниц исследования представлен в таблице 1.

Возраст и индекс массы тела (ИМТ) пациенток были сопоставимы в группах сравнения. Акушерский анамнез пациенток также не различался. Средний возраст дебюта заболевания у пациенток с ПНЯ составил 31,0 (6,7) года, средняя длительность заболевания на момент включения в исследование составила 5,2 (3,2) года, средний возраст начала ЗГТ составил 31,5 (6,5) года.

Таблица 2 и рисунок демонстрируют анализ оценок по 8 шкалам опросника SF-36 в обеих группах участниц исследования, а также рассчитанные исходя из этих данных значения интегральных показателей.

Согласно представленным данным, женщины с ПНЯ имели статистически значимые отличия в отношении всех 8 шкал опросника SF-36 по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$, $p<0,001$). Самые низкие баллы в группе 1 были набраны по шкалам VT (Жизненная активность), GH (Оценка общего состояния здоровья), RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием). Оценки, близкие к 50 баллам, в группе 1 были набраны по шкалам MH (Психическое здоровье) и RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием).

Согласно полученным данным (табл. 2), для пациенток с ПНЯ (группа 1), по сравнению с пациентками без ПНЯ (группа 2), были выявлены следующие особенности (для большей наглядности данные указаны как разница медиан между группами сравнения по отношению к медиане в группе 2):

- снижение оценки физического функционирования – на 22% (в 1,28 раза);
- снижение оценки ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, – на 39% (в 1,64 раза);
- снижение оценки интенсивности боли – на 10% (в 1,11 раза);
- снижение оценки общего состояния здоровья – на 47% (в 1,89 раза);
- снижение оценки жизненной активности – на 37% (в 1,59 раза);
- снижение оценки социального функционирования – на 19% (в 1,23 раза);
- снижение оценки ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, – приблизительно на 30% (в 1,43 раза);
- снижение оценки психического здоровья – на 23% (в 1,30 раза) по сравнению с контрольной группой.

При оценке интегральных показателей в двух группах участниц исследования были получены следующие результаты (табл. 2). Средняя оценка как физического, так и психического компонентов здоровья в группе 1 оказалась значимо ниже, чем в группе 2. Таким образом, ПНЯ (группа 1) была связана со снижением в равной степени средней оценки физического и психического компонен-

Рисунок. Разница в показателях по 8 шкалам опросника SF-36 между двумя группами участниц исследования

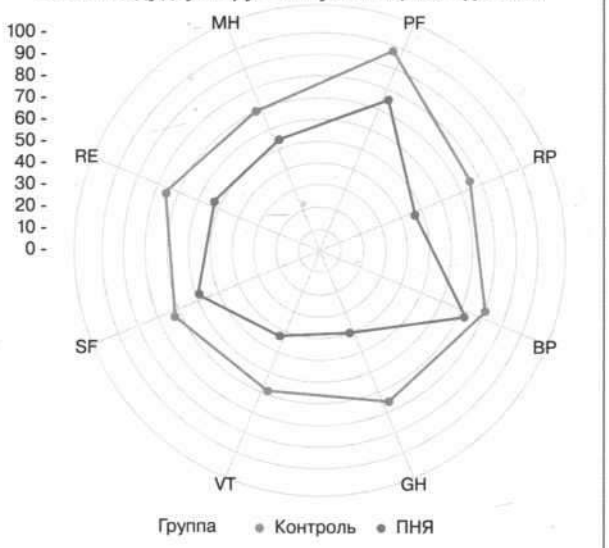


Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток

Характеристики пациенток	Группа 1 ПНЯ (*n*=223)	Группа 2 Контроль (*n*=151)	*p*
Возраст, лет	35,3 (6,3)	35,7 (6,1)	0,35
Индекс массы тела, кг/м²	24,0 (3,8)	24,7 (4,4)	0,10
Возраст дебюта заболевания, лет	33,0 (27,0–37,0)	–	–
Длительность заболевания, лет	5,0 (3,0–7,0)	–	–
Возраст начала терапии, лет	33,0 (28,0–37,0)	–	–
Роды в анамнезе	122 (54,7%)	85 (56,3%)	0,42
Аборты в анамнезе	21 (9,4%)	16 (10,6%)	0,42
Выкидыши в анамнезе	18 (8,1%)	10 (6,6%)	0,38
Внематочные беременности в анамнезе	5 (2,2%)	4 (2,7%)	0,53

тов здоровья пациенток на 18% (в 1,21 раза) по сравнению с группой контроля (группа 2). Также пациентки группы 1 в 3,06 раза реже (ОР=3,06; 95% ДИ 2,39–3,92), чем в группе 2, имели оценку физического компонента здоровья выше нормального 50-балльного порога. Оценку психического компонента здоровья выше 50 баллов пациентки группы 1 имели в 4,43 раза реже (ОР=4,43; 95% ДИ 2,96–6,63), чем в группе контроля.

В ходе исследования было оценено влияние возраста, ИМТ, особенностей заболевания и длительности проводимой ЗГТ на КЖ пациенток с ПНЯ при помощи корреляционного анализа. Была выявлена обратная корреляционная связь возраста пациенток с показателями интенсивности боли (r=-0,205; p=0,008) и психического здоровья (r=-0,232; p=0,002): при увеличении возраста КЖ пациенток с ПНЯ значимо снижалось по этим двум (но не по остальным шести) компонентам опросника SF-36. КЖ пациенток с ПНЯ не было связано с ИМТ, возрастом дебюта и продолжительностью заболевания, а также с длительностью приема ЗГТ (p>0,05) (табл. 3, 4).

Заключительным этапом исследования был анализ оценок по 8 шкалам опросника SF-36 у пациенток с ПНЯ в зависимости от дозы эстрогенного компонента в составе ЗГТ, получаемой на момент оценки КЖ (табл. 5). В результате анализа было выявлено, что КЖ пациенток с ПНЯ было напрямую связано с дозой Е2 в составе ЗГТ: при увеличении дозы Е2 повышалась оценка по большинству показателей SF-36. При этом КЖ пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы, по большинству показателей было ниже, чем у пациенток, получавших ЗГТ со стандартной дозой Е2, и выше, чем у пациенток, получавших низкодозированную ЗГТ. Только при оценке RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) статистически значимых различий выявлено не было, что, однако, может быть связано с особенностями и размерами выборки.

Таблица 2. Показатели КЖ в двух группах участниц исследования (компоненты опросника SF-36)

Компонент SF-36	Группа 1 ПНЯ (n=223)	Группа 2 Контроль (n=151)	p
Шкалы опросника			
Физическое функционирование (Physical Functioning, PF)	80,0 (60,0–90,0)	100,0 (100,0–100,0)	**<0,001**
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP)	50,0 (25,0–75,0)	100,0 (50,0–100,0)	**<0,001**
Интенсивность боли (Bodily Pain, BP)	74,0 (62,0–100,0)	84,0 (62,0–100,0)	**<0,001**
Общее состояние здоровья (General Health, GH)	36,0 (25,0–57,0)	77,0 (72,0–90,0)	**<0,001**
Жизненная активность (Vitality, VT)	45,0 (30,0–60,0)	70,0 (60,0–75,0)	**<0,001**
Социальное функционирование (Social Functioning, SF)	50,0 (50,0–75,0)	75,0 (62,5–87,5)	**<0,001**
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE)	66,7 (0,0–100,0)	100,0 (66,7–100,0)	**<0,001**
Психическое здоровье (Mental Health, MH)	52,0 (44,0–64,0)	72,0 (60,0–80,0)	**<0,001**
Компоненты качества жизни			
Физический компонент здоровья (PH)	44,1 (37,6–52,2)	56,1 (50,1–59,2)	**<0,001**
Психический компонент здоровья (MH)	36,8 (29,8–46,0)	48,3 (41,7–53,3)	**<0,001**

Примечание. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа влияния клинико-анамнестических факторов пациенток с ПНЯ на КЖ (коэффициенты корреляции)

Факторы	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH	PH (ФКЗ)	MH (ПКЗ)
Возраст	-0,085	-0,138	-0,116	-0,056	-0,109	-0,205	-0,008	-0,232	-0,132	-0,093
ИМТ	0,080	0,005	0,046	0,023	0,028	-0,065	0,100	-0,038	0,013	0,016
Возраст дебюта заболевания	-0,014	-0,100	-0,096	0,005	-0,025	-0,136	0,002	-0,145	-0,094	-0,017
Длительность заболевания	-0,063	0,005	0,029	-0,111	-0,081	-0,071	0,041	-0,073	0,004	-0,100
Время от прекращения менструации	-0,097	-0,067	0,048	-0,002	0,043	0,007	0,020	0,045	-0,048	0,035
Возраст начала лечения	-0,029	-0,095	-0,075	0,015	-0,036	-0,141	0,006	-0,145	-0,092	-0,013
Длительность приема ЗГТ	-0,040	-0,004	-0,044	-0,018	0,006	-0,054	0,012	-0,050	-0,028	-0,015

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа влияния клинико-анамнестических факторов пациенток с ПНЯ на КЖ (значения *p*)

Факторы	GH	PF	RP	RE	SF	BP	VT	MH	PH (ФКЗ)	MH (ПКЗ)
Возраст	0,27	0,07	0,13	0,47	0,16	**0,008***	0,92	**0,002***	0,09	0,23
ИМТ	0,31	0,95	0,55	0,77	0,72	0,41	0,20	0,63	0,87	0,84
Возраст дебюта заболевания	0,86	0,21	0,23	0,96	0,76	0,06	0,98	0,07	0,24	0,83
Длительность заболевания	0,43	0,95	0,72	0,16	0,31	0,37	0,61	0,36	0,96	0,21
Время от прекращения менструации	0,24	0,41	0,56	0,98	0,60	0,93	0,81	0,58	0,56	0,67
Возраст начала лечения	0,71	0,23	0,35	0,86	0,65	0,08	0,94	0,07	0,24	0,87
Длительность приема ЗГТ	0,62	0,96	0,58	0,82	0,94	0,50	0,88	0,53	0,73	0,85

* – значимый коэффициент корреляции $p<0,05$.

Таблица 5. Компоненты опросника SF-36 в группах пациенток с ПНЯ в зависимости от проводимой терапии

Компонент SF-36	Комбинированные оральные контрацептивы (*n*=4)	Низкая доза Е2 в составе ЗГТ (*n*=5)	Стандартная доза Е2 в составе ЗГТ (*n*=207)	Высокая доза Е2 в составе ЗГТ (*n*=7)	*p*
Шкалы опросника					
Физическое функционирование (Physical Functioning, PF)	**62,5 (46,3–75,0)**	**25,0 (25,0–45,0)**	**80,0 (60,0–90,0)** [2,4]	**100 (90,0–100)** [1,2]	**<0,001**
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning, RP)	50,0 (12,5–68,8)	**25,0 (0–37,5)**	**50,0 (25,0–75,0)**	**100 (75,0–100)** [2,3]	**0,004**
Интенсивность боли (Bodily Pain, BP)	62,0 (46,3–90,5)	**41,0 (41,0–51,0)**	**72,0 (62,0–100)** [2]	**100 (84,0–100)** [2,3]	**<0,001**
Общее состояние здоровья (General Health, GH)	**35,0 (26,3–43,8)**	**15,0 (10,0–20,0)**	**37,0 (25,0–57,0)** [2,4]	**92,0 (72,0–92,0)** [1,2]	**<0,001**
Жизненная активность (Vitality, VT)	**40,0 (21,3–47,5)**	**10,0 (7,5–22,5)**	**40,0 (30,0–60,0)** [2,4]	**90,0 (80,0–100,0)** [1,2]	**<0,001**
Социальное функционирование (Social Functioning, SF)	56,3 (50,0–62,5)	**25,0 (18,8–43,8)**	**50,0 (50,0–75,0)** [2]	**87,5 (75,0–100)** [2,3]	**<0,001**
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional, RE)	50,0 (8,3–67,0)	0 (0–33)	67,0 (0–100)	67,0 (33,0–100)	0,20
Психическое здоровье (Mental Health, MH)	**72,0 (56,0–76,0)**	**30,0 (26,0–32,0)** [1]	**52,0 (44,0–64,0)** [2]	**76,0 (76,0–80,0)** [2,3]	**<0,001**
Компоненты качества жизни					
Физический компонент здоровья (PH)	**41,5 (30,0–48,5)**	50,0 (32,0–50,0)	**44,0 (38,0–53,0)**	**58,0 (50,0–60,0)** [1,3]	**0,008**
Психический компонент здоровья (MH)	43,5 (47,3–49,8)	50,0 (23,5–50,0)	**37,0 (30,0–46,0)**	**50,0 (46,0–53,0)** [3]	**0,02**

Результаты апостериорного анализа: [1] – статистически значимые различия при сравнении с группой «Комбинированные оральные контрацептивы»; [2] – статистически значимые различия при сравнении с группой «Низкая доза Е2 в составе ЗГТ»; [3] – статистически значимые различия при сравнении с группой «Стандартная доза Е2 в составе ЗГТ»; [4] – статистически значимые различия при сравнении с группой «Высокая доза Е2 в составе ЗГТ».

Обсуждение

Результаты нашей работы во многом согласуются с данными, представленными в метаанализе Li X.T. et al. [7] и других ранее проведенных исследованиях по изучению различных аспектов КЖ пациенток с ПНЯ. В исследовании Benetti-Pinto C.L. et al. с участием 58 женщин с ПНЯ и 58 женщин с сохраненной функцией яичников было показано, что женщины с ПНЯ имели среднюю оценку по физическому компоненту здоровья на 10 баллов ниже, а по психическому компоненту – на 5 баллов ниже, чем в контрольной группе. Пациентки с ПНЯ также имели более чем в 2,5 раза больше шансов набрать менее 70 баллов по шкалам физического и психического компонентов здоровья по сравнению со здоровыми сверстницами. 51 (88%) пациентка с ПНЯ в данном исследовании принимала ЗГТ [11].

По данным результатов исследования Islam R. et al., диагноз ПНЯ был связан со значительным воздействием на 7 из 8 доменов согласно опроснику

SF-36 (p<0,001), а женщины с ПНЯ более чем в 2 раза чаще сообщали о низком КЖ, определяемом как оценки ниже 50 баллов по всем доменам SF-36 (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,66–2,68; p<0,001)) [12].

В работе британских коллег по изучению психосоциальных аспектов КЖ при ПНЯ средние баллы SF-36 у всех участниц исследования были выше, чем в нашем исследовании, однако разница в оценках общего здоровья и психического здоровья у пациенток с ПНЯ и контроля также оказалась значительной и составила более 10 баллов. Большинство пациенток (69%) в исследовании принимали ЗГТ [13].

Анализируя отдельные компоненты интегральных показателей здоровья, оценки по которым были получены в ходе нашего исследования, можно сделать следующие выводы. Оценки по шкалам, составляющим показатель PH (Физический компонент здоровья), значительно отличались между собой в группе пациенток с ПНЯ. Физический компонент здоровья включает такие показатели, как PF (Физическое функционирование), RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), BP (Интенсивность боли), GH (Оценка общего здоровья). 75 баллов в группе 1 были получены по показателям BP (Интенсивность боли) и PF (Физическое функционирование). Шкала BP отражает интенсивность телесной боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью. Типичными жалобами на болевые ощущения при ПНЯ в рамках проявлений эстрогенодефицита являются боли в суставах и мышцах, а также головные боли [14]. Несмотря на статистически значимую разницу между двумя группами участниц в домене BP, различие в абсолютных средних было равным 7 баллам, и по оценке телесной боли женщины с ПНЯ в нашем исследовании отличались от контрольной группы менее, чем по другим доменам. Однако средние баллы по шкале BP в группе 1 соответствовали нормам женщин среднего возраста 40–60 лет (75,15 (24,31)), но не молодых женщин репродуктивного возраста – 25–34 лет (81,7 (21,1)) по данным популяционных исследований [15, 16].

Средние баллы по шкале PF (75,5 (20,5)), которая характеризует степень ограничения физической активности (переноска тяжестей, подъем по лестнице и т.д.) состоянием здоровья, в группе ПНЯ были значимо ниже как в сравнении с контролем (p<0,001), так и в сравнении с нормами, полученными в двух других исследованиях у молодых (90,19 (15,42) и 93,23 (12,46)) и среднего возраста женщин (85,08 (18,66) и 81,81 (18,50)) [5, 17]. Оценка по шкале RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) в группе 1 оказалась более чем в 1,5 раза ниже, чем оценка по шкале PF. Это означает, что пациентки с ПНЯ наиболее остро воспринимают ограничение не своей физической активности, а повседневной активности на работе и при выполнении привычных обязанностей по дому. Основываясь только на оценках по шкале PF, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, пациенток с ПНЯ было сопоставимо с таковым у пациентов молодого и среднего возраста, страдающих псориатическим артритом (18–34 года – 46,4 (36,6), 35–44 года – 47,1 (24,8)), и значимо отличалось от показателей нормативных значений для здоровых людей того же возраста (p<0,001) [18].

Самые низкие баллы по интегральному показателю PH в группе 1 были набраны по шкале GH (Общее состояние здоровья) – 40,1 (18,0). Эта шкала отражает оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент, перспектив лечения и состояния здоровья в будущем. Известно, что пациентки с ПНЯ сталкиваются с эмоциональным стрессом, когда узнают о своем диагнозе, и продолжают испытывать его на протяжении долгих лет [3]. Женщины с данной патологией невольно сравнивают себя со сверстницами в аспектах физического и психологического благополучия [13]. Отсутствие достаточной социальной поддержки как в обществе, так и при коммуникации с врачом [19], недостаток информации о заболевании, перспективах и целях лечения [13, 20], страх перед преждевременным старением [21] могут объяснить то, что пациентки с ПНЯ в нашем исследовании демонстрировали оценку своего состояния здоровья почти в 2 раза ниже, чем женщины того же возраста с сохраненной функцией яичников, несмотря на принимаемую ЗГТ. Эти выводы согласуются с данными, полученными в ходе ряда исследований, вошедших в метаанализ [7]: женщины с ПНЯ имеют значимо худшие показатели физического здоровья (p<0,001), «чувствуют себя менее здоровыми», чем сверстницы, испытывают чувство «бесполезности и безнадежности в отношении своего физического здоровья» [11].

Общие оценки по PH (Физический компонент здоровья) у пациенток с ПНЯ в текущем исследовании были несколько выше, чем по MH (Психический компонент здоровья) (44,6 (8,9) против 37,9 (9,8)). Психический компонент здоровья по опроснику SF-36 включает шкалы: VT (Жизненная активность), SF (Социальное функционирование), RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), MH (Психическое здоровье). Самые низкие баллы в группе 1 были набраны по шкале VT (Жизненная активность). VT подразумевает ощущение себя полным сил и энергии, отсутствие усталости или, напротив, ощущение истощения. Наше предыдущее исследование показало, что усталость была самым распространенным симптомом у пациенток с ПНЯ и сохранялась несмотря на принимаемую ЗГТ (данные не опубликованы). Пациентки жаловались на чувство истощения, усталость по утрам и усталость, не соответствующую физическим и эмоциональным нагрузкам. Оценки по VT у пациенток с ПНЯ в текущем исследовании оказались близки к аналогичным у женщин с депрессивным расстройством (51,3 (40,6–60,8)) и рассеянным склерозом (47,6 (36,7–62,5)) по данным популяционного исследования среди более чем 15 000 участников [22]. Полностью согласуются с полученными нами данными по оценке VT результаты исследования Mann E. et al., в котором сравнивали показатели КЖ женщин с ПНЯ и женщин с физиологической

менопаузой: среди 136 пациенток с ПНЯ, 94 (70%) из которых регулярно принимали ЗГТ, набраны средние баллы по шкале VT, равные 41,3 (21,3). Полученные баллы были значимо ниже, чем в группе сравнения – 59,4 (22,4) (p<0,001) [23].

Оценки по МН (Психическое здоровье) в группе 1 в нашем исследовании были близки к оценке женщин с тревожно-депрессивными расстройствами (59,1 (48,4–67,7)) [22]. Шкала МН характеризует наличие или отсутствие тревоги и депрессии, является общим показателем положительных эмоций. По нашим данным, тревожность и депрессивное состояние продолжают беспокоить более 40% женщин с ПНЯ на фоне приема ЗГТ, а повышенная раздражительность и нервозность – более 80% (данные не опубликованы). Эмоциональное состояние участниц группы 1, по их мнению, существенным образом негативно влияло на повседневную деятельность (большие затраты времени на работу, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.) и социальную активность (общение с близкими, друзьями, коллегами), что отражают низкие баллы по шкалам RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) (52,7 (44,0)) и SF (Социальное функционирование) (58,7 (18,7)). Снижение показателей по всем психосоциальным аспектам КЖ у женщин с ПНЯ в сравнении со здоровыми сверстницами было зафиксировано в работе Liao K.L.M. et al.: участницы основной группы (ПНЯ) значимо чаще сообщали о депрессии, высоком уровне стресса, меньшей удовлетворенности жизнью в целом, заниженной самооценке и сексуальных проблемах [24]. Также важно отметить, что в данном исследовании 84% его участниц принимали ЗГТ. Значимо более низкие оценки по всем шкалам психического компонента здоровья (RE, SF, VT, MH) пациентки с ПНЯ демонстрировали также в сравнении с постменопаузальными женщинами (p<0,001) в ранее упомянутой работе Mann E. et al. [23].

По данным литературы, женщины негативно воспринимают менопаузу, а ее наступление связано с неблагоприятными психологическими последствиями [25]. Однако вышеуказанные результаты свидетельствуют о том, что именно преждевременная, а не своевременная физиологическая менопауза приносит больший эмоциональный стресс. Женщины с естественной менопаузой воспринимают свое здоровье соответственно возрасту и не имеют завышенных ожиданий. Пациентки с ПНЯ, вероятно, ожидают от своего здоровья большего, что приносит им эмоциональные страдания. В дополнение к вышесказанному считаем важным добавить, что уровень КЖ коррелирует с тяжестью состояния и проявлениями заболевания по мнению пациента и не всегда совпадает с оценкой тяжести заболевания по мнению врача. Этот вывод в своих работах уже подтвердили многие исследователи. Например, в работе Coffey S. et al. синдром поликистозных яичников был ассоциирован с большим неблагоприятным влиянием на психологический компонент КЖ, чем при многих других хронических заболеваниях, таких как астма, эпилепсия, сахарный диабет, болезни сердца и артрит, которые в медицине воспринимаются как гораздо более серьезные заболевания с тяжелыми последствиями для здоровья [26].

Анализ КЖ пациенток с ПНЯ в нашем исследовании показал, что общий балл интегрального показателя психического компонента здоровья, так же как в случае физического компонента, зависел от дозы эстрогенного компонента в составе ЗГТ, которую принимали пациентки: к нормальному 50-балльному порогу (49,0 (5,9)) приблизились только оценки тех участниц, которые принимали высокодозированную, но не наиболее часто назначаемую ЗГТ со стандартной дозой Е2 (p=0,019). Отмеченное улучшение показателей КЖ с увеличением дозы Е2 в составе ЗГТ соответствует результатам анализа удовлетворенности лечением пациенток с ПНЯ: положительная оценка терапии в 100% случаев была дана только пациентками, которые использовали высокодозированную ЗГТ, тогда как пользователи наиболее часто назначаемой ЗГТ со стандартной дозой Е2 были довольны терапией только в 55% случаев [8].

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что ПНЯ оказывает длительное негативное влияние на физический и, в большей степени, на психический компонент здоровья. Низкое КЖ, сопоставимое с таковым при ряде серьезных хронических заболеваний, отмечается у пациенток с ПНЯ несмотря на регулярный прием ЗГТ. Измерение КЖ необходимо использовать клиницистам как неотъемлемую часть общей оценки состояния здоровья пациенток. Основной стратегией для улучшения КЖ женщин с ПНЯ должно быть адекватное восполнение дефицита эстрогенов путем назначения достаточных доз ЗГТ. Для улучшения результатов лечения данной патологии следует рассмотреть внедрение междисциплинарной модели консультирования и психологической поддержки пациенток.

Литература/References

1. *Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B.* et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum. Reprod. 2016; 31(5): 926-37. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew027.
2. *Chon S.J., Umair Z., Yoon M.S.* Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. Front. Cell Dev. Biol. 2021; 9: 672890. https://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.672890.
3. *Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E., Vincent A.J., Vujovic S., Webber L., Wolfman W.* Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2020; 23(5): 426-6. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547.
4. *Torrealday S., Kodaman P., Pal L.* Premature ovarian insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. Version 1. F1000Res. 2017; 6: 2069. https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11948.1.
5. *Swift B., Naci H., Taneri B., Becker C.M., Zondervan K.T., Rahmioglu N.* The Cyprus Women's Health Research (COHERE) initiative: normative data from the SF-36v2 questionnaire for reproductive aged women from

the Eastern Mediterranean. Qual. Life Res. 2022; 31(7): 2011-22. https://dx.doi.org/10.1007/s11136-022-03100-7.

6. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Clinical Guidelines. May 24 2021.
7. *Li X.T., Li P.Y., Liu Y., Yang H.S., He L.Y., Fang Y.G.* et al. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Qual. Life Res. 2020; 29(1): 19-36. https://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02326-2.
8. *Аверкова В.Г., Юреневa С.В.* Анализ удовлетворенности лечением пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 83-92. [Averkova V.G., Yureneva S.V. Analysis of treatment satisfaction in patients with premature ovarian failure. Obstetrics and Gynecology. 2022; (10): 83-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.83-92.
9. *Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B.* SF-36 Health survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston: Mass; 1993.
10. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Шевченко Ю.Л., ред. .2-е изд. М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 320с. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Shevchenko Y.L., ed. Moscow: OLMA; 2007. 320p. (in Russian)].
11. *Benetti-Pinto C.L., de Almeida D.M., Makuch M.Y.* Quality of life in women with premature ovarian failure. Gynecol. Endocrinol. 2011; 27(9): 645-9. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2010.520374.
12. *Islam R., Cartwright R., Zhen X., Qiao J., Li R., Kawachiya S.* et al. Selected oral communication session, session 69: Endocrinology and POF Wednesday 6 July 2011 14:00-15:45. Hum Reprod. 2011; 26 (Suppl. 1): i108-i110. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/26.s1.69.
13. *Singer D., Mann E., Hunter M.S., Pitkin J., Panay N.* The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. Climacteric. 2011; 14(4): 428-37. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2011.571320.
14. *Allshouse A.A., Semple A.L., Santoro N.F.* Evidence for prolonged and unique amenorrhea-related symptoms in women with premature ovarian failure/primary ovarian insufficiency. Menopause. 2015; 22(2): 166-74. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000286.
15. *Anderson D.J., Yoshizawa T.* Cross-cultural comparisons of health-related quality of life in Australian and Japanese midlife women: the Australian and Japanese Midlife Women's Health Study. Menopause. 2007; 14(4): 697-707. https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3180421738.
16. *Jenkinson C., Coulter A., Wright L.* Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. BMJ. 1993; 306(6890): 1437-40. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.306.6890.1437.
17. *Mishra G., Schofield M.J.* Norms for the physical and mental health component summary scores of the SF-36 for young, middle-aged and older Australian women. Qual. Life Res. 1998; 7(3): 215-20. https://dx.doi.org/10.1023/a:1024917510063.
18. *Salaffi F., Carotti M., Gasparini S., Intorcia M., Grassi W.* The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. Health Qual. Life Outcomes. 2009; 7: 25. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-7-25.
19. *Orshan S.A., Ventura J.L., Covington S.N., Vanderhoof V.H., Troendle J.F., Nelson L.M.* Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower per- ceived social support than control women. Fertil. Steril. 2009; 92(2): 688-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1718.
20. *Groff A.A., Covington S.N., Halverson L.R., Fitzgerald O.R., Vanderhoof V., Calis K., Nelson L.M.* Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. Fertil. Steril. 2005; 83(6): 1734-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.067.
21. *Graziottin A.* Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010; 1205: 254-61. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05680.x.
22. *Sprangers M.A., de Regt E.B., Andries F., van Agt H.M., Bijl R.V., de Boer J.B.* et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? J. Clin. Epidemiol. 2000; 53(9): 895-907. https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00204-3.
23. *Mann E., Singer D., Pitkin J., Panay N., Hunter M.S.* Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. Climacteric. 2012; 15(5): 481-9. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2011.647841.
24. *Liao K.L., Wood N., Conway G.S.* Premature menopause and psychological well-being. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2000; 21(3): 167-74. https://dx.doi.org/10.3109/01674820009075624.
25. *Clayton A.H., Ninan P.T.* Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry. 2010; 12(1): PCC.08r00747. https://dx.doi.org/10.4088/PCC.08r00747blu.
26. *Coffey S., Bano G., Mason H.D.* Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). Gynecol. Endocrinol. 2006; 22(2): 80-6. https://dx.doi.org/10.1080/09513590600604541.

Поступила 25.01.2023
Принята в печать 10.04.2023
Received 25.01.2023
Accepted 10.04.2023

Сведения об авторах:
Аверкова Виктория Геннадьевна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова Минздрава России, buch1202@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8584-5517, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, заместитель директора по науке института онкогинекологии и маммологии, НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова Минздрава России, syureneva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2864-066X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Виктория Геннадьевна Аверкова, buch1202@mail.ru

Authors' information:
Victoria G. Averkova, Ph.D. student of Gynecological Endocrinology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, buch1202@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8584-5517, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4.
Svetlana V. Yureneva, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education; Deputy Director for Science of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, syureneva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2864-066X, 117997, Russia, Moscow, Oparin str., 4.
Corresponding author: Victoria G. Averkova, buch1202@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

Р.И. ШАЛИНА, А.А. АНАНКИНА, А.Н. ОСИПОВ, В.Ю. ТИТОВ, Д.С. СПИРИДОНОВ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ НЕСВОЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: *Определение диагностической точности показателя нитрита (NO_2^-) и нетиолатных нитрозосоединений (RNO) в выявлении внутриутробной пневмонии (ВУП) при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) и преждевременных родах.*

Материалы и методы: *Проведено одномоментное исследование, в котором приняли участие 87 пациенток. У всех пациенток при поступлении оценивали уровни NO_2^-+RNO в плазме крови, лейкоцитов и С-реактивного белка в сыворотке крови, проводили микроскопическое и культуральное исследования отделяемого половых органов. Определение NO_2^-+RNO проводили с помощью ферментного сенсора (патент РФ № 2461831). Дополнительно оценивали исходы родов и истории развития новорожденных. На основании ретроспективного анализа сформированы 5 групп: Ia – ⩾37 недель без ПРПО (n=21); Ib – ⩾37 недель + ПРПО (n=12), IIa – 22^0–36^6 недель без ПРПО (n=12), IIb – 22^0–36^6 недель + ПРПО (без ВУП новорожденного) (n=14), IIc – 22^0–36^6 недель + ПРПО (с развитием ВУП у новорожденного) (n=28).*

Результаты: *Значения NO_2^-+RNO в зависимости от наличия ВУП (3,02±0,90 мкМ) были статистически значимо выше при сравнении с группами без ВУП (p<0,001). Была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь наличия ВУП у новорожденного с уровнем метаболитов оксида азота в венозной крови матери (rs=0,626; p<0,001). При помощи ROC-анализа установлено, что при значении показателя NO_2^-+RNO⩾2,2 мкМ чувствительность – 85,2% (95% ДИ 66,27–95,81), специфичность – 93,33% (95% ДИ 83,8–98,15).*

Заключение: *Определение значений показателя метаболитов оксида азота в венозной крови матери обладает высокой диагностической точностью для своевременного выявления ВУП при преждевременных родах, осложнившихся ПРПО: PPV – 85,2% (95% ДИ 68,77–93,76), NPV – 93,33% (95% 84,97–97,20). Использование данного маркера для диагностики ВУП позволит осуществлять персонифицированный подход для выбора адекватной акушерской тактики и снижения неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.*

Ключевые слова: *преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробная пневмония, интраамниотическая инфекция, хориоамнионит, влагалищная микробиота, оксид азота, нитриты, нетиолатные нитрозосоединения.*

Вклад авторов: Шалина Р.И., Ананкина А.А., Осипов А.Н., Титов В.Ю., Спиридонов Д.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование. Все авторы внесли равнозначный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили ее перед публикацией.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Дополнительное финансирование исследования отсутствовало.
Одобрение Этического комитета: Дизайн исследования, проведение диагностических методов исследования, статистическая обработка данных одобрены локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 213 от 13.12.2021).
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: Шалина Р.И., Ананкина А.А., Осипов А.Н., Титов В.Ю., Спиридонов Д.С. Чувствительность и специфичность метаболитов оксида азота в плазме крови для диагностики внутриутробной пневмонии при несвоевременном излитии околоплодных вод и преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 59-67
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.20

©A group of authors, 2023

R.I. SHALINA, A.A. ANANKINA, A.N. OSIPOV, V.YU. TITOV, D.S. SPIRIDONOV

SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PLASMA NITRIC OXIDE METABOLITES FOR THE DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE PNEUMONIA IN PRETERM PRELABOR RUPTURE OF MEMBRANES

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective: *To determine the diagnostic accuracy of nitrite (NO_2^-) and non-thiolate nitroso compounds (RNO) for the detection of intrauterine pneumonia (IUP) in women with preterm labor and premature rupture of membranes (PROM).*

Materials and methods: *This cross-sectional study included 87 patients. Plasma NO_2^-+RNO, serum leukocyte and C-reactive protein levels were assessed in all patients on admission, and genital secretions were examined microscopically and culturally. NO_2^-+RNO was determined using an enzyme sensor (RF patent #2461831). In addition, birth outcomes and neonatal developmental histories were analyzed. Based on retrospective analysis, five groups were formed: Ia – ⩾37 weeks without PROM (n=21); Ib – ⩾37 weeks + PROM (n=12), IIa – 22^0–36^6 weeks without PROM (n=12); IIb – 22^0–36^6 weeks + PROM (without neonatal IUP) (n=14); IIc – 22^0–36^6 weeks + PROM (with neonatal IUP) (n=28).*

Results: *In the presence of IUP, NO_2^-+RNO values (3.02±0.90 μM) were statistically significantly higher when compared with groups without IUP (p<0.001). There was a statistically significant direct correlation between the presence of neonatal IUP and the level of maternal venous NO metabolites (rs=0.626; p<0.001). ROC analysis showed a sensitivity of 85.2% (95% CI 66.27–95.81) and specificity of 93.33% (95% CI 83.8–98.15) for NO_2^-+RNO⩾2.2 μM.*

Conclusion: *Determination of maternal venous nitric oxide metabolites has a high diagnostic accuracy for the early detection of IUP in preterm birth complicated by PROM: PPV 85.2% (95% CI 68.77–93.76), NPV 93.33% (95% CI 84.97–97.20). The use of this marker for the diagnosis of IUP will allow a personalized approach to selecting appropriate obstetric management and reducing adverse perinatal outcomes associated with infection.*

Keywords: *preterm birth, premature rupture of membranes, intrauterine pneumonia, intra-amniotic infection, chorioamnionitis, vaginal microbiota, nitric oxide, nitrites, non-thiolate nitroso compounds.*

Authors' contributions: Shalina R.I., Anankina A.A., Osipov A.N., Titov V.Yu., Spiridonov D.S. – conception and design of the study, data collection and analysis, review of the relevant literature, statistical analysis, manuscript drafting, and editing. All authors contributed equally to the study and manuscript drafting and read and approved it for submission.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Pirogov RNRMU of Minzdrav of Russia (Ref. No: 213 of 13.12.2021).
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: Shalina R.I., Anankina A.A., Osipov A.N., Titov V.Yu., Spiridonov D.S. Sensitivity and specificity of plasma nitric oxide metabolites for the diagnosis of intrauterine pneumonia in preterm prelabor rupture of membranes.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 59-67 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.20

Врожденная (внутриутробная) пневмония (ВУП) развивается в результате внутриутробного или интранатального инфицирования плода [1]. По накопленным данным, при внутриутробном инфицировании плода причиной преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при преждевременных родах (ПР) является не инфекционный агент сам по себе, а защитная реакция организма на него [2]. Происходят выработка медиаторов воспаления и запуск каскада иммунологических реакций [2, 3]. Таким образом, инфицирование плода может являться как причиной, так и следствием ПРПО [1]. Проблема ВУП обусловлена неоднозначностью этиологии и трудностью антенатальной диагностики, многофакторным воздействием инфекционного агента на плод. Также своевременную диагностику осложняет отсутствие четких корреляций между тяжестью инфекционно-воспалительного заболевания матери и степенью поражения плода [4]. Согласно современным клиническим рекомендациям, при ПРПО, произошедшем до 37-й недели, показана выжидательная тактика [5, 6]. Однако с увеличением длительности безводного промежутка (ДБВП) повышается риск таких осложнений, как хориоамнионит (ХА), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выпадение или сдавление пуповины, послеродовые заболевания, требующие приема антибиотиков [7, 8]. При этом выбор в пользу активной тактики ведения повышает риск развития осложнений со стороны новорожденного, связанных с незрелостью: респираторного дистресс-синдрома, потребности

в искусственной вентиляции легких, нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, в результате чего повышаются перинатальная заболеваемость и смертность [9]. Выбор в пользу выжидательной тактики ведения может способствовать улучшению перинатальных исходов, но требует тщательного мониторирования состояния матери и плода [7]. В связи с этим требуются разработка и внедрение в практику метода диагностики, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, для проведения которого не требуется инвазивное вмешательство. Существующие в настоящее время методы, обладающие высокой диагностической точностью, требуют проведения амниоцентеза, который противопоказан при угрозе ПР. Ультразвуковая диагностика позволяет лишь предположить, но не является критерием постановки диагноза [10]. Как было указано выше, внутриутробное инфицирование плода может не давать клиническую симптоматику у беременной. В связи с чем нерешенной задачей остается своевременная диагностика ВУП плода при угрозе ПР и выжидательной тактике в III триместре беременности. В 2012 г. Титовым В.Ю., Осиповым А.Н. и соавт. предложен метод ранней диагностики воспалительных процессов, основанный на регистрации содержания нитрита (NO_2^-) и нетиолатных нитрозосоединений (RNO) в плазме крови при помощи ранее запатентованного ферментного сенсора (патент РФ № 2461831) [11]. Эти вещества являются продуктами взаимодействия супероксидного аниона, продуцируемого активированными лейкоцитами, с содержащимся в плазме депонированным оксидом азота [12]. При отсутствии воспалительного процесса вышеуказанные соединения находятся в крови в количестве менее 0,1 мкМ, так как неактивированные лейкоциты не продуцируют супероксид [13].

Ведущая роль ВУП в структуре неблагоприятных перинатальных исходов при ПР, высокий уровень инфицированности у беременных и родильниц обусловливают необходимость поиска достоверных методов ее диагностики.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение диагностической точности показателя NO_2^-+RNO в выявлении ВУП при ПРПО и ПР.

Наши основные гипотезы: 1) чувствительность и специфичность показателя NO_2^-+RNO в выявлении ВУП выше, чем у общепринятых маркеров воспаления (уровни лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, количество лейкоцитов во влагалищном и цервикальном содержимом); 2) значения показателя NO_2^-+RNO статистически значимо отличаются при ВУП по сравнению со значениями показателя у беременных с угрозой ПР (с наличием или отсутствием ПРПО) и без ВУП плода.

Материалы и методы

Проведено одномоментное (поперечное) исследование. У всех пациенток, госпитализированных в ГБУЗ «Центр Планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения Москвы с 2021 по 2022 гг., проводилось одномоментное исследование уровня NO_2^-+RNO в венозной крови одновременно с обследованием по приказу №1130н (n=87) сразу при поступлении (до получения каких-либо препаратов). Проводили одномоментный забор материала для последующего исследования уровней NO_2^-+RNO в плазме крови, лейкоцитов и СРБ в сыворотке крови, для микроскопического и культурального исследований отделяемого половых органов.

Дополнительно проведена ретроспективная оценка после установления диагноза ВУП новорожденным из группы с ПРПО, свершившимся в сроках 22^0–36^6 недель гестации.

Деление на когорты проводилось с учетом срока гестации, наличия ПРПО и ВУП: группа Ia (группа контроля) – пациентки со сроком гестации ⩾37 недель без ПРПО (n=21), Ib – срок гестации ⩾37 недель + ПРПО (n=12), IIa – срок гестации 22^0–36^6 недель без ПРПО (n=12), IIb – срок гестации 22^0–36^6 недель + ПРПО (без ВУП новорожденного) (n=14), IIc – срок гестации 22^0–36^6 недель + ПРПО (с развитием ВУП у новорожденного) (n=28).

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, одноплодная беременность, для групп Ia и Ib – срок гестации ⩾37 недель, для групп IIa, b, c – срок гестации 22^0–36^6 недель. Критерии исключения: антенатальная гибель и врожденные пороки развития у плода, антибактериальная терапия накануне госпитализации (7 дней и менее), воспалительные заболевания матери в стадии обострения. Наблюдение за пациентками проводилось с момента госпитализации до родоразрешения, за новорожденными – с рождения до выписки из стационара или перевода на второй этап выхаживания.

Согласно клиническим рекомендациям по ВУП, утвержденным Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и Российским обществом неонатологов, ВУП диагностировалась при клинико-рентгенологических проявлениях в первые 72 ч жизни ребенка. Диагноз врожденной пневмонии устанавливался, если был выявлен хотя бы один основной и/или три (и более) вспомогательных диагностических признака [1].

Диагноз ПРПО устанавливали при положительном экспресс-тесте на плацентарный альфа-микроглобулин-1 в цервикальной слизи.

Регистрацию содержания NO_2^- и RNO в плазме крови проводили с помощью ферментного сенсора [11]. Для определения содержания NO_2^-+RNO у больных отбирали образцы крови в количестве 2 мл в пробирки с натрий-гепарином. Плазму получали путем центрифугирования образцов на центрифуге ЦУМ-1 при скорости 3000 оборотов в минуту в течение 3 мин. Супернатант отделяли от эритроцитов и использовали для определения содержания NO_2^-+RNO [11–13]. Определение активности каталазы осуществляли калориметрическим методом, основанным на контроле кинетики теплопродукции, сопровождающей ферментативное разложение перекиси водорода каталазой [12]. Отдельно стоит отметить, что сотрудники, которые определяли содержание NO_2^-+RNO, заранее не

имели клинических данных пациентов и не знали об исходах новорожденных. В качестве референсного значения показателя выбрали 0,1 мкМ, превышение значения данного показателя определяли как наличие воспалительного процесса [13].

В нашем исследовании ни у кого из пациенток во время беременности не было подозрения на наличие внутриутробного инфицирования плода, не было показаний для проведения амниоцентеза (при наличии угрозы ПР проведение амниоцентеза противопоказано). Поэтому в качестве референсных тестов в исследовании использовали общепринятые в клинической практике маркеры воспаления: уровни лейкоцитов и СРБ в сыворотке крови, количество лейкоцитов во влагалищном и цервикальном содержимом. Определение данных параметров показано согласно Клиническим рекомендациям по ПР (2020) при ПРПО для своевременной диагностики септических осложнений [6].

Количественное определение СРБ *in vitro* в сыворотке крови человека проводили с использованием иммуноферментного метода, обозначаемого как метод «СРБ высокочувствительный» (или hsCRP ELISA). Данный тест основан на принципе твердофазного непрямого иммуноферментного анализа.

Учитывая то, что в настоящий момент нет рекомендаций по диагностике ВУП на антенатальном этапе, пороговые значения для сравнения чувствительности и специфичности индексного и референсного тестов определяли с помощью анализа ROC-кривых. Результаты представлены в разделе «Методы лабораторной диагностики и ВУП».

Дизайн исследования, проведение диагностических методов исследования, статистическая обработка данных одобрены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 213 от 13.12.2021).

Статистический анализ

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США), StatTech v. 3.0.6 (ООО «Статтех», Россия) и MedCalc (MedCalc Software Ltd., США). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При соответствии нормальному распределению количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью *t*-критерия Уэлча; при «ненормальном» распределении сравнение выполнялось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с применением однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий); при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса, для апостериорного сравнения – критерий Данна с поправкой Холма. Оценка связи параметров проводилась с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (*rs*), теснота связи оценивалась по шкале Чеддока. Для оценки диагностической значимости количественных признаков (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность) при диагностике определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Критерием статистической значимости полученных результатов считали общепринятую в медицинской статистике величину $p<0,05$.

Параметры диагностической точности: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость, а также 95% ДИ рассчитывали после составления таблицы сопряженности (с определением количества истинно и ложноположительных результатов, истинно и ложноотрицательных результатов) с помощью пакета программ MedCalc (MedCalc Software Ltd., США).

Расчет необходимого объема выборки проводился с использованием программы Epi Info на основании показателей размера популяции (по данным Федеральной службы государственной статистики, число преждевременных родов в 2021 г. – 59 500) и частоты встречаемости заболевания (согласно клиническим рекомендациям, ВУП диагностирована у 0,98% недоношенных новорожденных с массой тела при рождении 1000 г и более) (при заданной мощности исследования 95% и уровне значимости 0,05).

Результаты

Общая характеристика групп беременных и перинатальные исходы беременностей и родов

Общая характеристика пациенток по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), сроку гестации на момент взятия пробы, акушерскому анамнезу, ДБВП, а также по показателям новорожденных представлена в таблице 1. Отдельно стоит отметить, что у пациенток из группы с ВУП статистически значимо чаще встречалась истмико-цервикальная недостаточность по сравнению с пациентками из других групп ($p<0,001$). Апостериорный анализ показал, что такие параметры, как ДБВП, вес и оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, статистически значимо отличались в группе с ВУП. При этом разница в оценках по шкале Сильвермана не была статистически значимой между группами с наличием и отсутствием ВУП. При сравнении методов родоразрешения статистически значимая разница была выявлена только при сравнении

Таблица 1. Общая характеристика групп и перинатальные исходы беременностей и родов и сроки гестации, наличие ПРПО и ВУП

Показатели / Группы	Своевременные роды *n*=33		Угроза преждевременных родов *n*=54			*p*
	Ia ПРПО «-» *n*=21	Ib ПРПО «+» *n*=12	IIa ПРПО «-» *n*=12	IIb ПРПО «+» без ВУП *n*=14	IIc ПРПО «+» с ВУП *n*=28	
Возраст, лет	29,93 (6,01)	32,93 (6,04)	34,33 (5,51)	27,43 (5,53)	34,25 (4,20)	0,080
ИМТ, кг/м²	23,70 (3,96)	23,74 (3,86)	24,47 (3,99)	22,59 (2,85)	25,46 (6,05)	0,790
Срок гестации, нед.	40,10 (1,03)	39,43 (1,08)	33,91 (2,43)	34,94 (0,90)	33,07 (2,27)	< 0,001*
Количество беременностей в анамнезе	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (2–3)	1 (1–2)	4 (2–4)	0,02* $p_{IIb-IIc}$ = 0,017
Паритет	2 (1–3)	1 (1–2)	2 (2–3)	1 (1–2)	2 (1–3)	0,217
ДБВП, ч	0 (0–2,9)	15,75 (12,25–18,88)	0 (0–5,43)	17 (9,10–24,3)	55,5 (38,77–108,50)	< 0,001*
Масса тела новорожденных, г	3710 (3400–3910)	3255 (2915– 3528)	3220 (3130–3750)	2650 (2210–2890)	2085 (1990–2200)	< 0,001*
Оценка по Апгар на 1-й минуте	8 (8–8)	8 (8–8)	8 (8–8)	7 (7–8)	7 (7–7)	< 0,001*
Оценка по Апгар на 5-й минуте	9 (8–9)	8 (8–9)	9 (8–9)	8 (7–8)	7 (7–7)	< 0,001*
Оценка по шкале Сильвермана	–	–	–	4 (4–4)	4 (4–5)	0,871

Примечание: параметры представлены в виде средних арифметических значений (стандартные отклонения [СО]) при нормальном распределении или как медиана (интерквартильный размах) при распределении, отличном от нормального;
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2. Перинатальные исходы новорожденных в зависимости от срока гестации, наличия ПРПО и ВУП

Срок гестации	Своевременные роды *n*=33 абс. (%)		Преждевременные роды *n*=54 абс. (%)		
	Ia ПРПО «-» *n*=21	Ib ПРПО «+» *n*=12	IIa ПРПО «-» *n*=12	IIb ПРПО «+» без ВУП *n*=14	IIc ПРПО «+» с ВУП *n*=28
Здоровые дети	17 (80,95)	10 (83,33)	0 (0)	1 (7,14)	0 (0)
Осложнения, не связанные с воспалением	4 (19,05)	2 (16,67)	12 (100)	13 (92,86)	28 (100)
Из них: Гемолитическая болезнь новорожденных	1 (4,76)	1 (8,33)	–	–	–
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	2 (9,52)	–	–	3 (21,43)	5 (17,86)
Аспирационный синдром	1 (4,76)	1 (8,33)	1 (8,33)	–	
Синдром дыхательных расстройств	–	–	11 (52,38)	10 (71,43)	23 (82,14)

Таблица 3. Содержание NO_2^-+RNO, СРБ, лейкоцитов в венозной крови беременных и в мазке влагалищного содержимого у пациенток с диагностированным ПРПО, ВУП и в норме при поступлении в стационар (*n*=87)

Группы / Показатели	Своевременные роды *n*=33		Угроза преждевременных родов *n*=54			*p*
	Ia ПРПО «-» *n*=21	Ib ПРПО «+» *n*=12	IIa ПРПО «-» *n*=12	IIb ПРПО «+» без ВУП *n*=14	IIc ПРПО «+» с ВУП *n*=28	
	M (SD)/Me (Q1–Q3)					
Число лейкоцитов, тыс./мм³	11,87 (5,08)	10,54 (1,86)	11,01 (3,20)	9,81 (3,00)	10,90 (3,62)	0,775
Число лейкоцитов в мазке, шт. в поле зрения	15 (14)	4 (4)	20 (16)	14 (6)	13 (3)	0,667
СРБ, мг/л	1,20 (0,90–1,30)	1,45 (1,0–2,15)	2,0 (1,1–4,1)	1,0 (0,85–1,90	4,2 (2,00–6,30)	0,005* p_{IA-IIC} = 0,005
NO_2^- + RNO, мкмоль/л	0,08 (0,03)	2,02 (0,29)	0,32 (0,76)	1,81 (1,21)	3,02 (0,90)	<0,001* p_{IA-IB}<0,001 p_{IA-IIB}=0,012 p_{IA-IIC}<0,001 p_{IB-IIA}=0,008 p_{IB-IIC}=0,001 $p_{IIA-IIB}$=0,014 $p_{IIA-IIC}$<0,001 $p_{IIB-IIC}$=0,016

Примечание: параметры представлены в виде средних арифметических значений (стандартные отклонения [СО]) при нормальном распределении или как медиана (интерквартильный размах) при распределении, отличном от нормального;
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

пациенток из группы контроля (своевременные роды без ПРПО) и из группы с ПР и ВУП: 20 (69%) пациенток из группы контроля родили через естественные родовые пути, у 12 (46,2%) пациенток из группы с ВУП было оперативное родоразрешение (экстренное кесарево сечение) (p=0,005).

Перинатальные исходы новорожденных представлены в таблице 2. В группе своевременных родов большинство детей родились здоровыми, без перинатальных осложнений: 66,67 и 75% при отсутствии и наличии ПРПО соответственно. Остальные дети родились без признаков ВУП. В группе ПР без ПРПО все осложнения связаны с незрелостью легочной ткани. Только у 1 из 42 пациенток с ПРПО родился здоровый ребенок, не нуждавшийся в дополнительной респираторной поддержке и дальнейшем переводе на второй этап выхаживания. Стоит отметить, что в таблице 2 описаны осложнения, выставленные в качестве основного диагноза, однако у большинства детей из группы с ПР наблюдалось сочетание осложнений, связанных с недоношенностью. В группе новорожденных с ВУП представлены осложнения, кроме самой пневмонии.

Методы лабораторной диагностики и ВУП

Данные, полученные с помощью различных лабораторных методов, представлены в таблице 3.

При выжидательной тактике у пациенток с ПРПО и угрозой ПР такие маркеры воспаления, как лейкоциты и СРБ в венозной крови, оценивали в динамике для исключения развития ХА. На основании изменения показателей в динамике были рассчитаны средние значения. Средние значения лейкоцитов (p_1) и СРБ (p_2) в венозной крови статистически значимо не отличались при отсутствии и наличии ВУП (p_1=0,939; p_2=0,136).

Значения уровней метаболитов оксида азота статистически значимо отличались как при сравнении групп с наличием и отсутствием ПРПО, так и при сравнении групп с наличием ВУП и с ПРПО без ВУП. Отдельно стоит отметить, что не было выявлено статистически значимой разницы при сравнении значений NO_2^- + RNO у пациенток с наличием ПРПО в зависимости от срока гестации.

Сопоставление значений метаболитов оксида азота и наличия ПРПО, ВУП и срока гестации представлены на рисунке 1.

Была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь реализации ВУП у новорожденного с уровнем метаболитов оксида азота в венозной крови матери (rs=0,626; p<0,001). Выявленная связь имела заметную тесноту по шкале Чеддока.

Для определения порогового значения показателя метаболитов оксида азота для диагностики ВУП был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,961 (0,021) с 95% ДИ 0,920–1,000. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001). Пороговое значение показателя NO_2^-+RNO в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,2 мкМ.

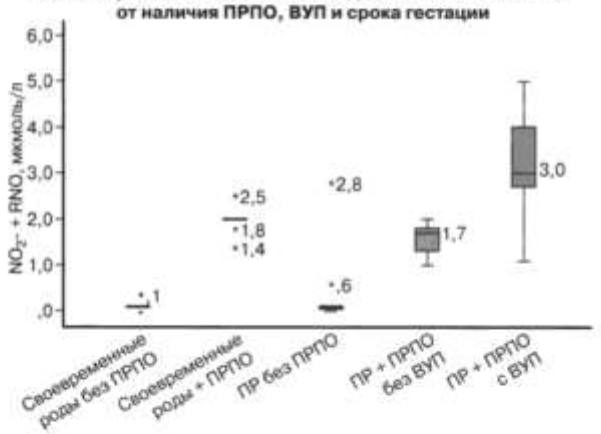
Дополнительно проведено определение пороговых значений маркеров воспаления, широко используемых в практике: количество лейкоцитов в венозной крови, в мазке отделяемого влагалища и цервикального канала, уровень СРБ. Объединенные результаты ROC-анализа представлены на рисун-

Таблица 4. Анализ чувствительности и специфичности маркеров воспаления для диагностики ВУП (*n*=87)

Показатель	Точка cut-off	TP	TN	FP	FN	Se (95% ДИ)	Sp (95% ДИ)
Лейкоциты (ОАК), $\times 10^9$/л	10,95	10	41	19	17	37,04% (19,40–57,63)	68,33% (55,04–79,74)
Число лейкоцитов в мазке, шт. в поле зрения	9	20	21	39	7	74,07% (53,72–88,89)	35,0% (23,13–48,40)
СРБ, мг/л	4,6	10	51	9	17	37,04% (19,40–57,63)	85,0% (73,43–92,90)
NO_2^-+RNO, мкмоль/л	2,2	23	56	4	4	85,2% (66,27–95,81)	93,33% (83,8–98,15)

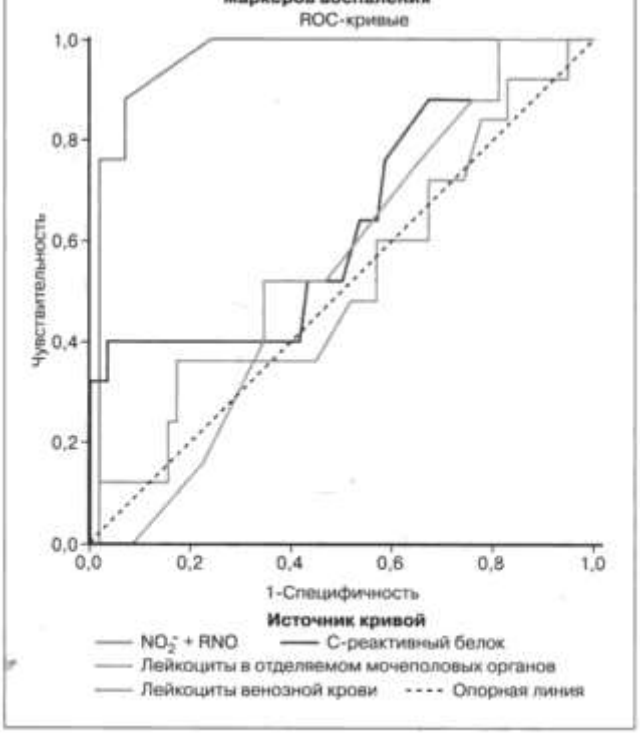
Примечание: TP – истинно положительный результат, TN – истинно отрицательный результат, FP – ложноположительный результат, FN – ложноотрицательный результат, Se – чувствительность, Sp – специфичность.

Рис. 1. Уровни метаболитов оксида азота в зависимости от наличия ПРПО, ВУП и срока гестации



Примечание: на рисунке представлена ящичная диаграмма. Данные графически представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Линия внутри ящика – 50 процентиль (медиана); нижняя граница ящика – 25 процентиль (нижний квартиль, Q_1); верхняя граница – 75 процентиль (верхний квартиль, Q_3); нижняя граница «уса» (нижнего Т-образного столбца) – разность Q_1 и полутора межквартильных расстояний ($1,5*[Q_3-Q_1]$); верхняя граница «уса» – $Q_3 + (1,5*[Q_3-Q_1])$; * – экстремальные выбросы (наблюдения, которые имеют значения, превышающие высоту ящиков, более чем в 3 раза).

Рис. 2. Зависимость наличия ВУП от значений маркеров воспаления



ке 2. По результатам анализа ROC-кривых отмечено, что нет статистически значимой зависимости между ВУП и значениями показателей уровней лейкоцитов в венозной крови (p=0,978) и в отделяемом влагалища и цервикального канала (p=0,657). Модель зависимости показателей СРБ и ВУП была статистически значимой (p=0,052).

На основании полученных пороговых значений составлена таблица сопряженности с определением числа истинно и ложноположительных и истинно и ложноотрицательных результатов. С учетом полученных результатов определены показатели диагностической точности: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость (PPV) и негативная прогностическая значимость (NPV). Полученные результаты представлены в таблице 4.

PPV значения показателя NO_2^-+RNO для диагностики ВУП составила 85,2% (95% ДИ 68,77–93,76), NPV – 93,33% (95% ДИ 84,97–97,20).

Оценка показателей прогностической значимости положительных и отрицательных результатов для СРБ: PPV – 52,63% (95% ДИ 33,80–70,74), NPV – 75,0% (95% ДИ 68,79–80,33).

В нашем исследовании у пациенток с развитием ВУП (n=28) по результатам культурального исследования содержимого влагалища и цервикального канала статистически значимо чаще, чем в других группах, выявляли: *Escherichia coli* (p=0,0038; ОШ 2,93; 95% ДИ 1,41–6,06) и *Candida albicans* (p=0,0382; ОШ 1,05–4,83; 95% ДИ 1,05–4,83). Отдельно стоит отметить, что только у 1 пациентки, у новорожденного которой развилась ВУП, было выявлено доминирование *Lactobacillus spp.* Согласно полученным нами данным, преобладание *Lactobacillus spp.* в составе влагалищной микробиоты беременной снижает шансы развития ВУП новорожденного в 12,4 раза (p=0,001; ОШ 0,08; 95% ДИ 0,02–0,36).

Обсуждение

Учитывая существенное влияние ВУП на перинатальные исходы, не вызывает сомнений важность методов ее своевременной диагностики. Особый интерес представляет возможность диагностики на этапе беременности. При сравнении таких стандартных маркеров воспаления, как количество лейкоцитов в венозной крови и в отделяемом мочеполового тракта, нами не было выявлено статистически значимых различий

между группами с наличием и отсутствием ВУП новорожденного.

Изменение значения показателя СРБ не обладало клинической значимостью. Аналогичные данные приводят Хамадьянов У.Р. и соавт. [14]; по мнению авторов, в настоящее время нет специфичных неинвазивных методов диагностики, позволяющих с высокой долей вероятности предположить наличие внутриутробного инфицирования плода, косвенные методы (ультразвуковое исследование и допплерография) позволяют поставить лишь предположительный диагноз.

Согласно клиническим рекомендациям по ПР (2020), при ПРПО рекомендовано исследование уровней лейкоцитов в крови и СРБ в сыворотке крови для своевременной диагностики септических осложнений [6]. В исследовании, на которое ссылаются авторы в данной рекомендации, проведен метаанализ (12 исследований, 3617 пациенток, 3628 детей). Только в одном исследовании авторы определяли уровень лейкоцитов в венозной крови; данный показатель использовали в качестве одного из критериев постановки диагноза ХА при наличии клинических симптомов развившегося воспаления [15]. По всей видимости, определение уровня лейкоцитов не обладает диагностической ценностью при отсутствии клинических проявлений у беременной, что сопоставимо с полученными нами данными.

В клинических рекомендациях по ПР указаны следующие параметры диагностической точности СРБ для диагностики септических осложнений: чувствительность – 68,7%, специфичность – 77,1% [6]. Указанная чувствительность недостаточно высока для показателя, направленного на профилактику и своевременное выявление инфицирования.

В проведенном исследовании была выявлена статистически значимая разница в уровне метаболитов оксида азота в венозной крови матери между группами с наличием и отсутствием ВУП. Значения NO_2^-+RNO были статистически значимо выше у пациенток с ПРПО, по сравнению с пациентками с целыми околоплодными водами; при этом не было значимой разницы показателя в зависимости от срока гестации. Изменения показателей метаболитов оксида азота, независимо от срока гестации, указывали на то, что данный маркер связан не с угрозой ПР в целом, а непосредственно с механизмами, которые лежат в основе патогенеза ПРПО. Указанное имеет большую практическую значимость в связи с тем, что в настоящее время имеются данные о незначительном количестве маркеров, которые изменяются в зависимости от наличия ПРПО, а не при ПР в целом. К таким маркерам относятся: нарушение соотношения матричных металлопротеиназ и тканеспецифических ингибиторов матричных металлопротеиназ в амниотической жидкости и концентрация 3-нитротирозина в плодных оболочках [16]. При этом эти маркеры требуют инвазивного вмешательства для их определения. Нами была показана высокая чувствительность (85,2%) и специфичность (93,33%) метода определения уровня метаболитов оксида азота в венозной крови матери для своевременной диагностики ВУП новорожденного.

Результаты, полученные нами при анализе культурального исследования содержимого влагалища и цервикального канала, сопоставимы с результатами Brown R.G. et al. (2019). Авторы показали, что преобладание *Lactobacillus spp.* после 24 недель снижает относительный риск развития ПРПО [3]. Также наши результаты схожи с результатами Szubert M. et al. (2021), которые в своем исследовании показали, что в группе с обильным ростом аэробных бактерий и грибов чаще наблюдались ПР и признаки перинатальной инфекции у новорожденных [17]. Горина К.А. и соавт. (2020) в своем исследовании показали, что у пациенток с ПР статистически значимо чаще выявляли условно-патогенные микроорганизмы факультативно-анаэробного происхождения – *Staphylococcus aureus* (p=0,0365) и/или *Klebsiella pneumoniae* (p=0,0217); при этом отмечали более скудный рост облигатных анаэробов – *Bacteroides spp.* (p=0,0416) [18].

Выводы

1. Метод определения метаболитов оксида азота в венозной крови матери обладает высокой диагностической точностью для своевременного выявления ВУП при ПР, осложнившихся ПРПО: PPV – 85,2% (95% ДИ 68,77–93,76), NPV – 93,33% (95% 84,97–97,20). Чувствительность и специфичность составили 85,2% (95% ДИ 66,27–95,81) и 93,33% (95% ДИ 83,8–98,15) соответственно.

2. Добавление определения NO_2^-+RNO в комплексную диагностику ВУП позволит повысить точность постановки диагноза, что будет способствовать оптимизации тактики ведения беременных с угрозой ПР и ПРПО и снижению неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с инфекцией.

Литература/References

1. *Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко А.В.* Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 133-48. [Antonov A.G., Baybarina E.N., Balashova E.N., Degtyarev D.N., Zubkov V.V. et al. Congenital pneumonia (clinical practice guidelines). Neonatology: News, Opinions, Training. 2017; (4): 133-48. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00049.
2. *Menon R., Fortunato S.J.* Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007; 21(3): 467-78. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.008.
3. *Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D.* et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. Transl. Res. 2019; 207: 30-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005.
4. *Лазарева Г.А., Ведощенко Т.В.* Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов. Актуальные проблемы медицины. 2013; 25: 132-6. [Lazareva G.A., Vedoschenko I.V. Ascending infection is the cause of preterm birth. Current Problems of Medicine. 2013; (25): 132-6. (in Russian)].

5. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. Obstet. Gynecol. 2020; 135(3): e80-e97. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003700.
6. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР). Клинические рекомендации «Преждевременные роды». 2020. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. Clinical Guidelines «Preterm Birth». 2020. (in Russian)].
7. UpToDate. Preterm prelabor rupture of membranes: management and outcome. Available at: https://www.uptodate.com/contents/preterm-prelabor-rupture-of-membranes-management-and-outcome
8. *Morris J.M., Roberts C.L., Bowen J.R., Patterson J.A., Bond D.M., Algert C.S.* et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm prelabour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 3 87 (10017): 444-52. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00724-2.
9. *Bond D.M., Middleton P., Levett K.M., van der Ham D.P., Crowther C.A., Buchanan S.L.* et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 3(3): CD004735. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004735.pub4.
10. UpToDate. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Available at: https://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-pregnancy?search=Cytomegalovirus%20infection%20in%20pregnancy%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. *Титов В.Ю., Осипов А.Н., Горский В.А., Агапов М.А., Иванова А.В., Балякин Ю.В., Иванова А.В., Камчатнов П.Р., Жданова С.Г.* Способ диагностики острого неспецифического воспалительного процесса. ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», патентообладатель. Патент РФ №2461831 от 20.09.2012. [Titov V.Yu., Osipov A.N., Gorsky V.A., Agapov M.A., Balyakin Yu.V. Ivanova A.V., Kamchatnov P.R., Zhdanova S.G. A method for the diagnosis of acute nonspecific inflammatory process. Russian State Medical University of the Federal Agency for Healthcare and Social Development, patentee. Patent of the Russian Federation №2461831 from 20.09.2012. (in Russian)].
12. *Титов В.Ю., Осипов А.Н., Крейнина М.В., Ванин А.Ф.* Особенности метаболизма оксида азота в норме и при воспалении. Биофизика. 2013; 58(5): 857-70. [Titov V.Y., Osipov A.N., Kreinina M.V., Vanin A.F. Features of the metabolism of nitric oxide in normal state and inflammation. Biophysics. 2013; 58(5): 857-70. (in Russian)].
13. *Titov V., Osipov A., Vanin A.* The ability of blood plasma to inhibit catalase in the presence of chloride is a highly sensitive indicator of deposited nitric oxide and leukocyte activation. Curr. Enzyme Inhibition. 2020; 16(2): 172-80. https://dx.doi.org/10.2174/1573408016999200429123919.
14. *Хамадьянов У.Р., Русакова Л.А., Хамадьянова А.У., Тихонова Т.Ф., Хамадьянова С.У., Галимов А.И., Иваха В.И.* Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13(5): 16-20. [Khamad'ianov U.R., Rusakova L.A., Khamad'ianova A.U., Tikhonova T.F., Khamad'ianova S.U., Galimov A.I., Ivakha V.I. Intrauterine fetal infection: the present view of the problem. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013; 13(5): 16-20. (in Russian)].
15. *Eroiz-Hernández J., Trejo-Acuña M.A., Alvarez-Tarín M.H.* Conservative management of premature membrane rupture in pregnancy of 28-34 weeks. Aleatory clinical trial. Ginecol. Obstet. Mex. 1997; 65: 43-7. (in Spanish).
16. *Menon R., Richardson L.S.* Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. Semin. Perinatol. 2017; 41(7): 409-19. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012.
17. *Szubert M., Wieteska M., Zgliczynska J., Olszak O., Zgliczynska M., Kalinka J.* et al. The association between imbalances in vaginal microflora and duration of pregnancy as well as selected maternal and neonatal parameters. Ginekol. Pol. 2021; 92(9): 624-30. https://dx.doi.org/10.5603/GP.a2021.0035.
18. *Горина К.А., Ходжаева З.С., Муравьева В.В., Муминова К.Т., Донников А.Е., Припутневич Т.В.* Роль микробиоты кишечника матери при спонтанных преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 64-71. [Gorina K.A., Khodzhaeva Z.S., Muravieva V.V., Muminova K.T., Donnikov A.E., Priputnevich T.V. The role of maternal gut microbiota in spontaneous preterm birth. Obstetrics and Gynecology. 2020; (8): 64-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.64-71.

Поступила 26.01.2023
Принята в печать 13.03.2023
Received 26.01.2023
Accepted 13.03.2023

Сведения об авторах:
Шалина Раиса Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)718-34-72, raisa.shalina@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7121-1663, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Ананкина Алия Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)718-34-72, kuzina.aliya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0223-0868, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Осипов Анатолий Николаевич, чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)434-11-74, anosipov@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-7244-2818, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Титов Владимир Юрьевич, д.б.н., в.н.с. отдела медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)718-34-72, vtitov43@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2639-7435, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Спиридонов Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)718-34-72, spiridonov_ds@rsmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-8391-7436, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Автор, ответственный за переписку: Алия Александровна Ананкина, kuzina.aliya@yandex.ru
Authors' information:
Raisa I. Shalina, Dr. Med. Sci., Professor at the Academician G.M. Savelyeva Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)718-34-72, raisa.shalina@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7121-1663, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Aliya A. Anankina, postgraduate student at the Academician G.M. Savelyeva Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)718-34-72, kuzina.aliya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-0223-0868, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Anatoliy N. Osipov, Corresponding Member of RAS, Dr. Bio. Sci., Professor, Head of the Department of General and Medical Biophysics, Medicobiologic Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)434-11-74, anosipov@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-7244-2818, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Vladimir Yu. Titov, Dr. Bio. Sci., Leading Researcher at the Department of Medical Biophysics, Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)718-34-72, vtitov43@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2639-7435, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Dmitrii S. Spiridonov, PhD, Associate Professor at the Academician G.M. Savelyeva Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)718-34-72, spiridonov_ds@rsmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-8391-7436, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1.
Corresponding author: Aliya A. Anankina, kuzina.aliya@yandex.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.М. КРАСНЫЙ, Н.Е. КАН, Д.Д. МИРЗАБЕКОВА,
В.Л. ТЮТЮННИК, Е.А. ПАНАСЕНКО, А.А. САДЕКОВА

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Цель: *Изучить фенотипический профиль мононуклеарных клеток в периферической крови беременных при преэклампсии.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 38 беременных женщин. Основная группа – 20 женщин (10 – с умеренной и 10 – с тяжелой преэклампсией). Группа сравнения – 18 женщин с физиологически протекающей беременностью. С помощью проточной цитофлуориметрии была определена экспрессия моноцитами и лимфоцитами костимулирующих воспалительных факторов CD40, CD80, CD86; поверхностных сигнальных молекул пути «не ешь меня» CD24 и CD47; поверхностных костимулирующих рецепторов CD28 и CD152 и Fc-рецептора CD16.*

Результаты: *Было установлено повышение экспрессии CD28 и CD16 лимфоцитами и CD152 и CD86 моноцитами крови беременных основной группы. Также в данной группе было обнаружено более высокое содержание моноцитов, экспрессирующих CD16. Выявлена взаимосвязь между уровнем экспрессии CD152, CD86 моноцитами и содержанием моноцитов, экспрессирующих CD16, у женщин в обеих группах.*

Заключение: *Выявленная взаимосвязь между уровнями экспрессии CD16, CD152 и CD86 указывает на возможность их участия в одном сигнальном пути, опосредованном CD86, приводящем к активации рецептора CD152, с последующей экспрессией Fc-рецептора CD16. Вышеперечисленные факторы могут быть потенциальными маркерами преэклампсии.*

Ключевые слова: *беременность, преэклампсия, мононуклеарные клетки периферической крови, PBMC, CD152, CD86, CD28, CD16, моноциты, лимфоциты.*

Вклад авторов: Красный А.М., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л., Панасенко Е.А., Садекова А.А. – концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Красный А.М., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л., Панасенко Е.А., Садекова А.А. Фенотипический профиль мононуклеарных клеток периферической крови при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 68-74
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.27

©A group of authors, 2023

A.M. KRASNYI, N.E. KAN, D.D. MIRZABEKOVA,
V.L. TYUTYUNNIK, E.A. PANASENKO, A.A. SADEKOVA

PHENOTYPIC PROFILE OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PREECLAMPSIA

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

Objective: *To investigate the phenotypic profile of mononuclear cells in the peripheral blood of pregnant women with preeclampsia.*

Materials and methods: *This study included 38 pregnant women. The study group included 20 women (10 with mild preeclampsia and 10 with severe preeclampsia). The control group comprised 18 women with healthy pregnancies. Flow cytometry was used to determine the expression by monocytes and lymphocytes of costimulatory inflammatory factors CD40, CD80, CD86, surface signaling molecules of the "don't eat me" pathway CD24 and CD47, surface costimulatory receptors CD28 and CD152, and Fc receptor CD16.*

Results: *Lymphocytes in the blood of pregnant women in the study group had increased expression of CD28 and CD16, monocytes had increased expression of CD152 and CD86, and there was a higher content of monocytes expressing CD16 in this group. Correlation analysis showed a relationship between the level of expression of CD152 and CD86 in monocytes and the content of monocytes expressing CD16 in women in both groups.*
Conclusion: *The relationship between the expression levels of CD16, CD152, and CD86 indicates the possibility of their involvement in the same CD86-mediated signaling pathway leading to the activation of the CD152 receptor, followed by the expression of the CD16 Fc receptor. These findings suggest that these factors may be potential markers for PE.*

Keywords: *pregnancy, preeclampsia, peripheral blood mononuclear cells, PBMC, CD152, CD86, CD28, CD16, monocytes, lymphocytes.*

Authors' contributions: Krasnyi A.M., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L., Panasenko E.A., Sadekova A.A. – conception and design of the study, data collection and analysis, review of the relevant literature, statistical analysis, manuscript drafting, and 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.
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: Krasnyi A.M., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L., Panasenko E.A., Sadekova A.A. Phenotypic profile of peripheral blood mononuclear cells in preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 68-74 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.27

Преэклампсия (ПЭ) остается одним из наиболее частых осложнений беременности с неясной этиологией, которое приводит к неблагоприятным исходам для матери и плода [1–3]. Предполагается, что ПЭ развивается в результате нарушения плацентации, приводящей к гипоксии плаценты и, как следствие, секреции в периферический кровоток факторов, вызывающих аберрантный ответ иммунной системы. Дезадаптация иммунной системы может привести к развитию различных патологических состояний матери и плода; поэтому иммунологическая теория развития ПЭ является одной из основных в возникновении данного осложнения [2, 4–6].

Последствия воспаления при ПЭ проявляются в изменении поляризации мононуклеарных клеток по про- или противовоспалительному пути [7–9]. Известно, что экспрессия моноцитами CD16 Fc-рецептора, опосредующего клеточную антителозависимую цитотоксичность в периферической крови, коррелирует с тяжестью ПЭ [10–12]. Согласно литературным данным, кроме экспрессии CD16, провоспалительная активность моноцитов может быть связана с экспрессией на мембране провоспалительных кофакторов, таких как CD86 и CD40 [13, 14].

Кроме того, защита фетальных и материнских клеток может осуществляться за счет экспрессии так называемых антифагоцитарных белков, входящих в сигнальный путь «не ешь меня», таких как CD47 и CD24, передающих сигнал посредством взаимодействия с сигнально-регуляторным белком альфа (SIRPα) и ингибирующим рецептором Ig-подобным лектином 10 (Siglec-10) соответственно [15–17]. Данный механизм может иметь противовоспалительное влияние на моноциты; однако в литературе не представлены исследования, посвященные изучению данного механизма при ПЭ.

Предполагается, что активацию Т-лимфоцитов могут усиливать костимулирующие молекулы CD28 и CD152, гомологичные между собой, конкурентно связываясь с лигандами CD80 и CD86; при этом CD28 опосредует провоспалительный, а CD152 – противовоспалительный фенотип при ПЭ [18, 19].

Учитывая вышеизложенное, большой интерес вызывает изучение фенотипического профиля мононуклеарных клеток при ПЭ, а именно: содержание моноцитов и лимфоцитов, экспрессирующих воспалительные факторы CD40, CD80, CD86, поверхностные сигнальные молекулы пути «не ешь меня» CD24 и CD47, поверхностные костимулирующие рецепторы CD28 и CD152, Fc-рецептор CD16 и уровень их экспрессии.

Изучение вышеперечисленных иммунных факторов при ПЭ может установить новые патогенетические механизмы и стать основанием для определения новых маркеров ранней диагностики данного осложнения.

Цель исследования: изучить фенотипический профиль мононуклеарных клеток в периферической крови беременных при ПЭ.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, одобрено локальным этическим комитетом; все беременные подписали добровольное информированное согласие. Исследование включало 38 беременных женщин. В основную группу входили 20 беременных с ПЭ умеренной и тяжелой степени, группа сравнения состояла из 18 женщин с физиологически протекающей беременностью. Диагноз «преэклампсия» был установлен согласно Клиническим рекомендациям, утвержденным научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и разработанным Российским обществом акушеров-гинекологов «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства

во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021). Забор материала в обеих группах производился на равнозначных сроках, в основной группе медиана составляла 36 (33,6; 38,6), в группе сравнения – 36,6 (36; 37,4) недель (p>0,05).

Критерии включения в исследование.

- Для основной группы: одноплодная беременность, осложненная ПЭ.
- Для группы сравнения: одноплодная беременность, протекающая физиологически.

Критерии исключения для обеих групп:

- многоплодная беременность;
- аутоиммунные и онкологические заболевания;
- острые воспалительные заболевания;
- тяжелая экстрагенитальная патология.

При помощи проточной цитофлуориметрии определялись уровни CD28, CD80, CD86, CD40, CD152, CD24, CD47, CD16, экспрессируемых моноцитами и лимфоцитами периферической крови беременных.

Для фенотипической оценки мононуклеарных клеток забор венозной крови женщины производился в пробирку с натрия гепарином, пробирка с кровью доставлялась в лабораторию в течение 30 минут. Для анализа отбиралось по 5 мкл крови в 3 пробирки, в каждую пробирку с кровью добавлялось 45 мкл раствора PBS. На следующем этапе производилась обработка конъюгированными с флуоресцентными метками антителами согласно протоколу производителя.

Анализ проводился при помощи метода проточной цитофлуориметрии с использованием BD FACSCalibur (USA). Относительное содержание (%) моноцитов и лимфоцитов вычислялось как отношение количества каждой популяции клеток к общему количеству моноцитов и лимфоцитов. Экспрессия иммунными клетками исследуемых факторов была оценена по уровню флуоресценции конъюгированных с флуоресцентными метками антител к изучаемым антигенам и была представлена в виде интенсивности флуоресценции, отн. ед. (FI).

Статистический анализ

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel. Оценка статистической значимости непрерывных значений проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3); на рисунке в виде диаграммы размаха (5%; Q1; Me; Q3; 95%); сравнение качественных параметров проводилось с помощью точного критерия Фишера, данные представлены в виде процентов (%). Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена. Статистически значимыми различия между выборками считалась при значении p<0,05.

Результаты и обсуждение

Пациентки обеих групп были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Возраст беременных и индекс массы тела (ИМТ) в исследуемых группах статистически не различались. Возраст в основной группе составил 32 (31;33,5), а в группе сравнения – 31,5 (28,5; 34,7) года (p=0,63); ИМТ – 26 (24; 31,5) и 27 (25; 27) кг/м^2 по группам соответственно (p=0,66).

Анализ соматической патологии установил статистически значимые различия (p=0,02) в частоте эндокринных и хронических заболеваний почек; данные патологии встречались у 8 женщин в основной группе, что составило 40,0%, и по одному случаю в группе сравнения. По данным ряда исследователей [20–22],

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика группы сравнения и основной группы

Параметры	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=18)	p-значение
Возраст, лет	32 (31; 33,5)	31,5 (28,5; 34,7)	0,63
ИМТ, кг/м^2	26 (24; 31,5)	27 (25; 27)	0,66
ИМТ≥ 30	6 (30,0%)	2 (11,1%)	0,24
САД, мм рт. ст.	150 (145; 156)	112 (110; 115,7)	<0,001*
ДАД, мм рт. ст.	112 (110; 116)	75 (70; 78)	<0,001*
Протеинурия, г/л	1,8 (1,1; 2)	0,1 (0; 0,1)	<0,001*
Эндокринные заболевания	8 (40,0%)	1 (5,56%)	0,02*
Сердечно-сосудистые заболевания	6 (30,0%)	2 (11,1%)	0,24
Хронические заболевания почек	8 (40,0%)	1 (5,6%)	0,02*
Курение	2 (10,0%)	0	0,49
Невынашивание беременности в анамнезе	0	1 (5,6%)	0,47
Паритет родов (первородящая)	10 (50,0%)	5 (27,8%)	0,2
Мужской пол плода	12 (60,0%)	7 (38,9%)	0,33
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	8 (7,2; 8)	8 (8; 8)	0,11
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	9 (8; 9)	9 (9; 9)	0,16

*статистически значимые различия (p<0,05).
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.

заболевания сердечно-сосудистой системы относят к факторам риска развития ПЭ; в нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий (p=0,24). Такие потенциальные факторы риска, как курение (p=0,49), паритет родов (первородящая) (p=0,2), невынашивание беременности в анамнезе (p=0,47), мужской пол плода (p=0,33), также не имели статистически значимых различий. Структура и частота гинекологических заболеваний не различались.

Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), протеинурии были выше в основной группе, что обусловлено критериями включения, и составили: САД – 150 (145; 156) мм рт. ст., ДАД – 112 (110; 116) мм рт. ст. в основной группе и САД 112 (110; 115,7) мм рт. ст., ДАД 75 (70; 78) мм рт. ст. – в группе сравнения (p<0,001); уровень протеинурии – 1,8 и 0,1 г/л по группам соответственно (p<0,001).

Следует отметить, что статистически значимых различий в оценке состояния детей по шкале Апгар при рождении между исследуемыми группами не выявлено.

Для изучения фенотипических особенностей лимфоцитов и моноцитов в кровотоке периферической крови были проанализированы уровни CD28, CD80, CD86, CD40, CD152, CD24, CD47, CD16, экспрессируемых моноцитами и лимфоцитами периферической крови беременных, при помощи метода проточной цитофлуориметрии. Полученные данные представлены в таблице 2.

Был отмечен более высокий уровень $CD16^+$ моноцитов при ПЭ, по сравнению с группой сравнения – 28,7 и 15,3% соответственно, что подтверждает

Таблица 2. Фенотипические особенности лимфоцитов и моноцитов в крови

Параметры	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=18)	p-значение
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD40	9,2 (5,1; 10)	8,5 (6,5; 11)	0,46
FI $CD40^+$ лимфоцитов	72 (52; 81)	55 (51; 76)	0,54
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD40	71,4 (39,3; 86,2)	68,7 (55,4; 76,8)	0,99
FI $CD40^+$ моноцитов	70 (57; 84)	58 (56; 74)	0,39
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD47	95,1 (93,5; 97)	91,6 (83,3; 96,4)	0,1
FI $CD47^+$ лимфоцитов	723 (692; 784)	733 (630; 789)	0,88
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD47	94,6 (88,3; 100,5)	87,2 (72,1; 95,7)	0,064
FI $CD47^+$ моноцитов	812 (637; 907)	720(620; 882)	0,58
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD28	74,5 (64,7; 82,4)	69,2 (58,6; 74,2)	0,14
FI $CD28^+$ лимфоцитов	535 (471; 571)	412 (363; 487)	0,013*
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD28	0	0	
FI $CD28^+$ моноцитов	0	0	
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD152	0	0	
FI $CD152^+$ лимфоцитов	0	0	
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD152	88,2 (83,5; 89,1)	88,4 (80,2; 91,5)	0,46
FI $CD152^+$ моноцитов	321 (283; 346)	245 (208; 287)	0,002*
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD80	0	0	
FI $CD80^+$ лимфоцитов	0	0	
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD80	37,6 (11,2; 53,4)	33,4 (6,7; 44,3)	0,5
FI $CD80^+$ моноцитов	698 (667; 736)	721 (60,6; 741)	0,74
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD16	33,2 (11,4; 53,1)	33,2 (6,3; 44,1)	0,99
FI $CD16^+$ лимфоцитов	1271 (1122; 2310)	859 (438; 1354)	0,022*
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD16	28,7 (19; 33,2)	15,3 (9,4; 17,1)	<0,001*
FI $CD16^+$ моноцитов	284 (258; 587)	349 (166; 569)	0,63
Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD86	0	0	
FI $CD86^+$ лимфоцитов	0	0	
Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD86	100 (93,2; 100)	100 (98; 100)	0,63
FI $CD86^+$ моноцитов	724 (530; 891)	415 (314; 540)	0,005*

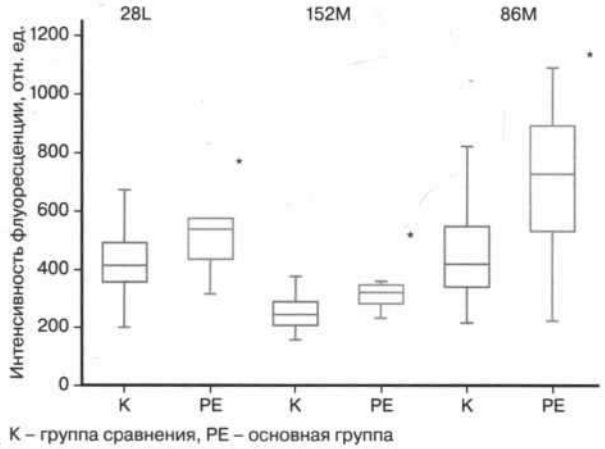
FI – интенсивность флуоресценции, отн. ед.; относительное содержание, %.
* p<0,05.

данные, полученные в предыдущих работах [10, 23]. Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD16, в группах не различалось и составляло 33,2%. Уровни экспрессии моноцитами CD16 в группах не различались и составляли 284 и 349 отн. ед. соответственно (p=0,63); однако при оценке экспрессии лимфоцитами выявлены статистически значимые различия – 1271 и 859 отн. ед. по группам соответственно (p=0,022).

Предположение о том, что механизм «не ешь меня» может активировать моноциты по противовоспалительному пути при ПЭ, в данном исследовании не было подтверждено, так как мы не обнаружили статистически значимых различий между группами исследования. Относительное содержание лимфоцитов $CD47^+$ и моноцитов $CD47^+$, а также уровни экспрессии CD47 лимфоцитами и моноцитами не различались. Содержание в иммунных клетках антифагоцитарного белка CD24 и его экспрессия в обеих группах были незначительными (данные не представлены).

Относительное содержание моноцитов и лимфоцитов, экспрессирующих провоспалительный фактор CD40, и уровень его экспрессии при ПЭ также не имели статистически значимого увеличения по отношению к группе сравнения. Относительное содержание лимфоцитов $CD40^+$ в основной группе составило 9,2%, в группе сравнения – 8,5% (p=0,46); относительное содержание моноцитов $CD40^+$ составило 71,4 и 68,7% соответственно по группам (p=0,99). Уровень экспрессии CD40 лимфоцитами в основной группе составил 72 отн. ед., в группе сравнения – 55 отн. ед. (p=0,54), в моноцитах – 70 и 58 отн. ед. по группам соответственно (p=0,39).

Рис. 1. Уровень экспрессии CD28 лимфоцитами, CD152 и CD86 моноцитами



K – группа сравнения, PE – основная группа

По данным литературы известно, что костимулирующие молекулы CD28 и CD152, гомологичные между собой, конкурентно связываются с лигандами CD80 и CD86. CD28 и CD152 оказывают противоположное влияние на стимуляцию Т-клеток: CD28 обеспечивает провоспалительный ответ и усиливает цитотоксическую активацию Т-лимфоцитов, а CD152 реализует противовоспалительный ответ [18, 19]. Несмотря на данные об экспрессии CD152 на поверхности лимфоцитов, исследования Oyewole-Said D. et al. (2020) [24], Tiemann M. et al. (2021) [25] показывают, что данный маркер экспрессируется и другими иммунными клетками, в том числе моноцитами. В данном исследовании было установлено, что экспрессия CD28 лимфоцитами, а также CD152 и CD86 моноцитами при ПЭ была повышена; при этом моноцитами практически не экспрессировался CD28, а лимфоцитами – CD152 и CD86. Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD28, в группах не различалось и составило 74,5 и 69,2% соответственно (p=0,14). Уровень экспрессии CD28 лимфоцитами при ПЭ статистически значимо отличался от группы сравнения и составил 535 отн. ед. (p=0,013). Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих CD152, также не различалось; при этом уровень экспрессии в основной группе составил 321 отн. ед., в группе сравнения – 245 отн. ед. (p=0,002).

Относительное содержание моноцитов $CD80^+$ и уровни экспрессии CD80 моноцитами не имели статистически значимых различий. В обеих группах относительное содержание моноцитов $CD86^+$ составило 100%, однако в основной группе уровень экспрессии CD86 моноцитами был статистически значимо выше и составил 724 отн. ед., в группе сравнения – 415 отн. ед. (p=0,005). Наиболее значимые результаты представлены на рисунке 1.

Корреляционный анализ установил высокий уровень взаимосвязей между уровнем экспрессии в моноцитах CD152, CD86 и относительным содержанием $CD16^+$ моноцитов (рис. 2). Данный результат может указывать на возможную активацию сигнального пути, по которому фактор CD152 связывается с рецептором CD86, что приводит к экспрессии моноцитами CD16. Также полученные данные показывают, что CD28 усиливает цитотоксическую активность Т-лимфоцитов при ПЭ.

Рис. 2. Коэффициент корреляции Спирмена в основной группе (A) и группе сравнения (B). *p<0,05; **p<0,001

A

	CD16(%)	CD152(Fl)	CD86(Fl)
CD16(%)	1		
CD152(Fl)	0.73**	1	
CD86(Fl)	0.56**	0.79**	1

B

	CD16(%)	CD152(Fl)	CD86(Fl)
CD16(%)	1		
CD152(Fl)	0.48*	1	
CD86(Fl)	0.29	0.68**	1

Заключение

Анализ фенотипических особенностей иммунных клеток, потенциально участвующих в развитии ПЭ, имеет не только научное значение, способствующее пониманию патогенеза ПЭ, но и практическое значение. Так, установленная повышенная экспрессия CD28 лимфоцитами, CD86 и CD152 моноцитами имеет диагностический потенциал, и данные факторы можно рассматривать в качестве новых маркеров ПЭ. Выявленная взаимосвязь между CD16, CD152 и CD86 указывает на возможность их участия в одном сигнальном пути. Изучение данного сигнального пути может позволить выделить новые механизмы развития данного осложнения беременности и установить диагностические и прогностические критерии ПЭ.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2021. 81с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Federal clinical guidelines (treatment protocol). Moscow; 2021. 81p. (in Russian)].
2. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstet. Gynecol. 2019; 133(1): 1. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018.
3. *Melchiorre K., Giorgione V., Thilaganathan B.* The placenta and preeclampsia: villain or victim? Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226(Suppl. 2): S954-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.024.
4. *Yagel S., Cohen S.M., Goldman-Wohl D.* An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226(Suppl. 2): S963-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.023.
5. *El-Sayed A.A.F.* Preeclampsia: a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2017; 56(5): 593-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.004.
6. *Overton E., Tobes D., Lee A.* Preeclampsia diagnosis and management. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2022; 36(1): 107-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2022.02.003.
7. *Callahan M.K., Postow M.A., Wolchok J.D.* Targeting T cell co-receptors for cancer therapy. Immunity. 2016; 44(5): 1069-78. https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.023.
8. *Attanasio J., Wherry E.J.* Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. Immunity. 2016; 44(5): 1052-68. https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.022.
9. *Zhang Q., Vignali D.A.* Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in autoimmunity. Immunity. 2016; 44(5): 1034-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.017.
10. *Tang M.X., Zhang Y.H., Hu L., Kwak-Kim J., Liao A.H.* $CD14^{++}$ $CD16^{+}$ $HLA\text{-}DR^{+}$ monocytes in peripheral blood are quantitatively correlated with the severity of pre-eclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 2015; 74(2): 116-22. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12389.
11. *Alahakoon T.I., Medbury H., Williams H., Fewings N., Wang X.M., Lee V.W.* Characterization of fetal monocytes in preeclampsia and fetal growth restriction. J. Perinat. Med. 2019; 47(4): 434-8. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2018-0286.
12. *Yeap W.H., Wong K.L., Shimasaki N., Teo E.C., Quek J.K., Yong H.X.* et al. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes. Sci. Rep. 2016; 6: 34310. https://dx.doi.org/10.1038/srep34310.
13. *Peng Y., Luo G., Zhou J., Wang X., Hu J., Cui Y.* et al. CD86 is an activation receptor for NK cell cytotoxicity against tumor cells. PLoS One. 2013; 8(12): e83913. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083913.
14. *Horton H.M., Bernett M.J., Peipp M., Pong E., Karki S., Chu S.Y.* et al. Fc-engineered anti-CD40 antibody enhances multiple effector functions and exhibits potent in vitro and in vivo antitumor activity against hematologic malignancies. Blood. 2010; 116(16): 3004-12. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-01-265280.
15. *Bradley C.A.* CD24 – a novel 'don't eat me' signal. Nat. Rev. Cancer. 2019; 19(10): 541. https://dx.doi.org/10.1038/s41568-019-0193-x.
16. *Hayat S.M.G., Bianconi V., Pirro M., Jaafari M.R., Hatamipour M., Sahebkar A.* CD47: role in the immune system and application to cancer therapy. Cell. Oncol. (Dordr.). 2020; 43(1): 19-30. https://dx.doi.org/10.1007/s13402-019-00469-5.
17. *Barkal A.A., Brewer R.E., Markovic M., Kowarsky M., Barkal S.A., Zaro B.W.* et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. Nature. 2019; 572(7769): 392-6. https://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1456-0.
18. *Hattori H., Okano M., Yoshino T., Akagi T., Nakayama E., Saito C.* et al. Expression of costimulatory CD80/CD86-CD28/CD152 molecules in nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. Clin. Exp. Allergy. 2001; 31(8): 1242-9. https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01021.x.
19. *Kennedy A., Waters E., Rowshanravan B., Hinze C., Williams C., Janman D.* et al. Differences in CD80 and CD86 transendocytosis reveal CD86 as a key target for CTLA-4 immune regulation. Nat. Immunol. 2022; 23(9): 1365-78. https://dx.doi.org/10.1038/s41590-022-01289-w.
20. *Крецу В.Н., Савичева А.М., Ордиянц И.М.* Факторы перинатального риска развития преэклампсии у беременных. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(3): 16-9. [Cretsu V.N., Savicheva A.M., Ordiyants I.M. Perinatal risk factors for preeclampsia in pregnant women. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020; 8(3): 16-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13002.
21. *Chaemsaithong P., Sahota D.S., Poon L.C.* First trimester preeclampsia screening and prediction. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226(Suppl. 2): S1071-97. e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020.
22. *Shen M., Smith G.N., Rodger M., White R.R., Walker M.C., Wen S.W.* Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. PLoS One. 2017; 12(4): e0175914. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175914.
23. *Борис Д.А., Волгина Н.Е., Красный А.М., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.* Прогнозирование преэклампсии по содержанию CD16-негативных моноцитов. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 49-55. [Boris D.A., Volgina N.E., Krasnyi A.M., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Prediction of preeclampsia on the couts of CD-16 negative monocytes. Obstetrics and Gynecology. 2019; (7): 49-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.49-55.
24. *Oyewole-Said D., Konduri V., Vazquez-Perez J., Weldon S.A., Levitt J.M., Decker W.K.* Beyond T-cells: functional characterization of CTLA-4 expression in immune and non-immune cell types. Front. Immunol. 2020; 11: 608024. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.608024.
25. *Tiemann M., Atiakshin D., Samoilova V., Buchwalow I.* Identification of CTLA-4-positive cells in the human tonsil. Cells. 2021; 10(5): 1027. https://dx.doi.org/10.3390/cells10051027.

Поступила 31.01.2023
Принята в печать 04.04.2023
Received 31.01.2023
Accepted 04.04.2023

Сведения об авторах:
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(920)984-94-07, Jamilya1705@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2391-3334, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Панасенко Екатерина Александровна, н.с. лаборатории цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, e_panasenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Садекова Алсу Амировна, к.б.н., н.с. лаборатории цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-72, a_sadekova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4726-7477, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Aleksey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, alexred@list.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, Professor, MD, PhD, Deputy Director of Science, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Dzhamilia D. Mirzabekova, PhD student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(920)984-94-07, Jamilya1705@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2391-3334, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Victor L. Tyutyunnik, Professor, MD, PhD, Leading Researcher at the Research and Development Service, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru. Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Ekaterina A. Panasenko, Researcher at the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, e_panasenko@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Alsu A. Sadekova, PhD, Researcher at the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, a_sadekova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4726-7477, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Е.Д. ДУБИНСКАЯ[1], С.Н. КОЛЕСНИКОВА[2], Е.В. АЛЁШКИНА[1], А.С. ГАСПАРОВ[1], Е.С. БАШКИРОВА[1], М.Л. ЛЕФФАД[1]

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ИНТРАМУРАЛЬНОЙ МИОМЕ МАТКИ

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
[2]ММУ «Реавиз», Москва, Россия

Актуальность: *Миома матки (ММ) – наиболее распространенная доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста, состоящая из гладкомышечных клеток. ММ не считается однозначной причиной нарушения фертильности, однако ее отрицательное влияние на репродуктивную функцию не подвергается сомнению. Проведенный нами анализ литературных данных позволил сформулировать гипотезу о том, что в случае инфертильности при интрамуральной ММ без деформации полости, помимо локальных факторов, существуют дополнительные саплемент-факторы, ассоциированные с неудачными имплантациями.*

Цель: *Изучение клинико-анамнестических саплемент-факторов инфертильности при интрамуральной ММ.*

Материалы и методы: *Проведен анализ данных медицинской документации 370 пациенток репродуктивного возраста с ММ (FIGO 3–6 тип), которым проводились обследование и лечение в период с 2017 по 2020 гг. В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу составили 240 пациенток с интрамуральной ММ и бесплодием; 130 фертильных пациенток с интрамуральной ММ составили группу сравнения, среди которых 70 пациенток в I триместре беременности и 60 женщин, родивших менее 12 месяцев назад, у которых до беременности и/или во время беременности была диагностирована ММ. Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версия 8.0) for Windows. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,001$.*

Результаты: *Настоящее исследование впервые продемонстрировало наличие саплементарных факторов, ассоциированных с бесплодием, при интрамуральной ММ. К ним относятся: самопроизвольные выкидыши в анамнезе, железодефицитная анемия, ряд эндокринных заболеваний (инсулинорезистентность, ожирение), а также сочетание ММ с пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы (гиперплазия/полип эндометрия, эндометриоз матки и тазовой брюшины). Железодефицитная анемия, сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана) и такой значимый фактор риска их развития, как гиперхолестеринемия, статистически значимо чаще выявлены в группе пациенток с миомой и бесплодием. Сильную взаимосвязь с инфертильностью у пациенток с ММ показали также длительные и обильные менструации, хроническая тазовая боль.*

Заключение: *Проведенное исследование позволило выявить комплекс саплементарных факторов при интрамуральной ММ, ассоциированных с инфертильностью. По всей вероятности, выявленные сочетанные гинекологические и экстрагенитальные патологические изменения при интрамуральной ММ могут быть классифицированы как факторы риска инфертильности при данном заболевании.*

Ключевые слова: *интрамуральная миома матки, бесплодие, коморбидность, саплементарные факторы, неудачи ВРТ.*

Вклад авторов: Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Гаспаров А.С. – концепция и дизайн исследования; Колесникова С.Н., Алёшкина Е.В., Башкирова Е.С., Леффад М.Л. – сбор и обработка материала; Колесникова С.Н., Алёшкина Е.В. – написание текста; Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Гаспаров А.С – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Работа проведена с разрешения комитета по этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
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: Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Алёшкина Е.В., Гаспаров А.С., Башкирова Е.С., Леффад М.Л. Дополнительные факторы инфертильности при интрамуральной миоме матки.
Акушерство и гинекология. 2023; 5: 75-82
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.28

©A group of authors, 2023

E.D. DUBINSKAYA[1], S.N. KOLESNIKOVA[2], E.V. ALYOSHKINA[1], A.S. GASPAROV[1], E.S. BASHKIROVA[1], M.L. LEFFAD[1]

SUPPLEMENTARY INFERTILITY FACTORS IN PATIENTS WITH INTRAMURAL UTERINE FIBROIDS

[1]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
[2]Reaviz Medical University, Moscow, Russia

Relevance: *Uterine fibroids (UFs) are the most common neoplasms affecting women of reproductive age and consist of smooth muscle cells. UFs are not unequivocally associated with abnormal fertility; however, their negative impact on reproductive function is undisputed. Our analysis of the literature allowed us to formulate the hypothesis that in infertile patients with intramural UFs without uterine cavity deformity, there are other factors in addition to the local factors that are associated with implantation failure.*

Objective: *This study aimed to investigate clinical and anamnestic supplementary infertility factors in patients with intramural UFs.*

Materials and methods: *The study analyzed medical records of 370 patients of reproductive age with UFs (FIGO type 3–6) who were managed between 2017 and 2020. The patients were divided into two groups. The study group comprised 240 infertile patients with intramural UFs. The control group included 130 fertile patients with intramural UFs. Among them, 70 patients were in the first trimester of pregnancy, and 60 women were diagnosed with UFs before or during pregnancy and gave birth less than 12 months ago. Statistical analysis was performed using SPSS (version 10.0.7) and Statistica (version 8.0) for Windows. Differences between the groups were considered statistically significant at $p<0.001$.*

Results: *This study demonstrated for the first time the presence of supplementary factors associated with infertility in patients with intramural UFs. These factors include a history of spontaneous miscarriage, iron deficiency anemia, several endocrine diseases (insulin resistance, obesity), and a combination of UFs with proliferative diseases of the reproductive system (endometrial hyperplasia/polyp, endometriosis of the uterus, and pelvic peritoneum). Iron deficiency anemia, cardiovascular diseases (arterial hypertension and mitral valve prolapse), and a significant risk factor for their development, such as hypercholesterolemia, were significantly more frequent in the group of infertile patients with UFs. A strong association has also been found between infertility in patients with UFs, long and heavy menstruation, and chronic pelvic pain.*

Conclusion: *This study revealed that patients with intramural UFs have a set of supplementary factors associated with infertility. It is likely that the concomitant gynecological and extragenital pathological changes identified in patients with intramural UFs can be classified as risk factors for infertility.*

Keywords: *intramural uterine fibroids, infertility, comorbidity, supplementary factors, ART failure.*

Authors' contributions: Dubinskaya E.D., Kolesnikova S.N., Gasparov A.S. – conception and design of the study; Kolesnikova S.N., Alyoshkina E.V., Bashkirova E.S., Leffad M.L. – data collection and analysis; Kolesnikova S.N., Alyoshkina E.V. – manuscript drafting; Dubinskaya E.D., Kolesnikova S.N., Gasparov A.S. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Peoples' Friendship University 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: Dubinskaya E.D., Kolesnikova S.N., Alyoshkina E.V., Gasparov A.S., Bashkirova E.S., Leffad M.L. Supplementary infertility factors in patients with intramural uterine fibroids. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 75-82 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.28

Миома матки (ММ) – наиболее распространенная доброкачественная опухоль матки у женщин репродуктивного возраста, состоящая из гладкомышечных клеток [1, 2]. Согласно статистическим данным, ММ выявляется более чем у 30% женщин репродуктивного возраста и у 30–40% женщин старше 40 лет [3].

Известно, что у каждой 10-й женщины с бесплодием диагностируется ММ [4]. При этом, с одной стороны, интрамуральная ММ не считается однозначной причиной нарушения фертильности, с другой – ее отрицательное влияние на детородную функцию не подвергают сомнению. Метаанализ Pritts E.A. et al. показал статистически значимое снижение вероятности имплантации, количества беременностей и родов наряду с увеличением случаев спонтанных выкидышей у пациенток с интрамуральной локализацией узлов [5]. В 2017 г. Christopoulos G. et al. также доказали снижение вероятности наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с интрамуральной ММ

без деформации полости [6]. Подобные результаты были заявлены также Sagi-Dain L. et al. [7].

В то же время в литературе представлены и совершенно противоположные результаты. Klatsky P.C. et al. показали, что различий в частоте наступления беременности у пациенток с интрамуральной ММ и без нее не выявлено [8]. Схожие данные были получены и другими авторами, анализирующими результаты искусственной инсеминации у пациенток с интерстициальной ММ и неясным генезом бесплодия [9].

Проведенный нами анализ литературных данных позволил сформулировать гипотезу о том, что в случае инфертильности при интрамуральной ММ без деформации полости, помимо локальных факторов, вероятно, существуют какие-то дополнительные клинико-анамнестические саплемент-факторы, ассоциированные с неудачными имплантациями.

Цель настоящего исследования: изучение клинико-анамнестических саплемент-факторов инфертильности при интрамуральной ММ.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью проведен ретроспективный анализ медицинской документации 370 пациенток репродуктивного возраста с ММ (FIGO 3–6 тип), которым проводились обследование и лечение в период с 2017 по 2020 гг.

В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу составили 240 пациенток с интрамуральной ММ и бесплодием; 130 фертильных пациенток с интрамуральной ММ составили группу сравнения, среди которых 70 пациенток в I триместре беременности и 60 женщин, родивших менее 12 месяцев назад, у которых до беременности и/или во время беременности была диагностирована ММ.

Критерии включения в основную группу: возраст 20–35 лет, ММ (FIGO 3–6 тип), отсутствие беременности более 1 года регулярной половой жизни, регулярный менструальный цикл, отсутствие приема гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев, неудачные попытки ЭКО в анамнезе, нормальный овариальный резерв (уровень антимюллерова гормона ⩾1,2 нг/мл), отсутствие оперативного лечения по поводу ММ в анамнезе, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: возраст 20–35 лет, ММ (FIGO 3–6 тип), регулярный менструальный цикл, обращение для планового и диспансерного наблюдения и подбора контрацепции в течение 12 месяцев после родов, диагностирование во время беременности и/или до беременности ММ, I триместр беременности, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы: субмукозная ММ (по FIGO 0–2 тип) и субсерозная ММ (FIGO 7 тип), большие размеры миоматозного узла и матки (более 12 недель беременности) [10], наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза, женское бесплодие трубного происхождения, верифицированное на момент исследования, женское бесплодие цервикального происхождения, женское бесплодие, связанное с мужскими факторами, женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, низкий овариальный резерв (уровень антимюллерова гормона <1,2 нг/мл), опухоли яичников, наличие в анамнезе оперативного лечения по поводу миомы матки, наличие распространенных форм эндометриоза, верифицированных при лапароскопии, онкологические заболевания, наличие у пациенток гиперпролактинемии, ассоциированной с макро- или микроаденомой гипофиза (по данным магнитно-резонансной томографии), дефицита массы тела (индекс массы тела <19,9 кг/м^2).

Критерии исключения из группы сравнения: субмукозная ММ (FIGO 0–2 тип) и субсерозная ММ (FIGO 7 тип), большие размеры миоматозного узла и матки (более 12 недель беременности) [10].

Локализацию миомы определяли с использованием классификации FIGO [9], а также особенностей влияния на фертильность узлов больших и небольших размеров (согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по ММ (2020), большими следует считать узлы более 12 недель беременности) [1]. Ультразвуковая диагностика проводилась с использованием трансвагинального объемного датчика на аппарате Voluson E 10 Expert. Наличие наружного генитального эндометриоза было верифицировано на основании данных лапароскопии либо магнитно-резонансного исследования; трубный фактор бесплодия – при лапароскопии или гистеросальпингографии. Исследование включало анализ социально-демографических и клинико-анамнестических данных пациенток обследуемых групп.

Статистический анализ

Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы SPSS (версия 10.0.7) и Statistica (версия 8.0) for Windows. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,001$.

Для каждой группы пациенток распределение количественных показателей было проверено на соответствие нормальному с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При описании нормально распределенных показателей использовали форму представления характеристик в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD), при распределении признаков, отличающихся от нормального, использовали описание в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала в формате Me (Q1; Q3). Качественные показатели представлены как в абсолютных *(n)*, так и в относительных (%) величинах.

При сравнении групп по количественным признакам, имеющим нормальное распределение и равенство дисперсий (по критерию Ливиня), применялся параметрический метод – *t*-критерий Стьюдента. В противном случае – при невыполнении данных требований – использовался непараметрический критерий Манна–Уитни.

Все имеющиеся заболевания были зашифрованы согласно Международной классификации болез-

ней 10 пересмотра (МКБ-10) и закодированы в двоичном виде, где 1 – есть заболевание, 0 – нет заболевания. При сравнении качественных бинарных показателей в данной научной работе были использованы критерий Хи-квадрат с поправкой максимального правдоподобия, двусторонний точный критерий Фишера, или Z-критерий с поправкой для концевых точек (в случае сравнения 0% или 100%), которые позволяли определить, насколько независимо было распределение показателей в группах. При анализе факторов, влияющих на фертильность у женщин, был рассчитан относительный риск заболевания с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Социально-демографические и клинико-анамнестические данные пациенток обеих групп представлены в таблице 1.

Как следует из представленных данных, пациентки обеих групп не различались по возрасту. У каждой второй пациентки в обеих группах выявляли отягощенный семейный анамнез по ММ. Подавляющее большинство пациенток обеих групп имели высшее образование, отсутствие профессиональных вредностей и вели активный образ жизни. Частота курения статистически значимо не различалась в обеих группах и составила 56/240 (23,3%) и 39/130 (30%) пациенток соответственно.

Количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе статистически значимо чаще регистрировалось в группе пациенток с ММ и бесплодием – 2,5 (2; 3) против 1 (0; 1) в группе женщин с ММ и без бесплодия ($p<0,001$).

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ коморбидности пациенток обследуемых групп. Данные представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ данных показал, что эндокринная патология (ожирение, инсулинорезистентность, аутоиммунные поражения щитовидной железы и гиперпролактинемия) более чем в 2 раза чаще встречались в основной группе женщин с ММ и бесплодием в сравнении с фертильными пациентками группы с ММ.

Сильную взаимосвязь с инфертильностью у пациенток с ММ показала также хроническая тазовая боль. Эндометриоз матки диагностировали в 6 раз чаще у пациенток с ММ и бесплодием в сравнении с фертильными женщинами с ММ. Статистически значимо чаще при бесплодии и ММ также верифицированы пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы (гиперплазия/полип эндометрия и эндометриоз тазовой брюшины).

Обсуждение

Настоящее исследование впервые продемонстрировало наличие саплементарных факторов, ассоциированных с бесплодием, при интрамуральной ММ. К ним относятся: симптомность миомы (длительные и обильные менструации, хроническая тазовая боль), самопроизвольные выкидыши в анамнезе, железодефицитная анемия, ряд эндокринных забо-

Таблица 1. Социально-демографические и клинико-анамнестические характеристики пациенток обследуемых групп

Критерии	Пациентки с миомой матки и бесплодием n=240	Фертильные пациентки с миомой матки n=130	p
Социально-демографические факторы			
Возраст, г, M (SD)	32,8 (3,7)	31,4 (3,9)	0,872
Рост, см, M (SD)	167 (2,7)	168 (2,5)	0,629
Образование Без высшего образования, n (%) С высшим образованием, n (%)	 71/240 (29,6%) 169/240 (70,4%)	 29/130 (22,3%) 101/130 (77,7%)	0,143
Тяжелый физический труд, n (%)	25/240 (10,4%)	15/130 (11,5%)	0,744
Малоподвижный образ жизни, n (%)	69/240 (28,7%)	41/130 (31,5%)	0,579
Профессиональные вредности, n (%)	23/240 (9,5%)	10/130 (7,6%)	0,531
Курение, n (%)	56/240 (23,3%)	39/130 (30%)	0,171
Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, n (%)	74/240 (30,8%)	30/130 (23,1%)	0,403
Наличие миомы у родственниц 1-й линии, n (%)	104/240 (43,3%)	61 (46,9%)	0,508
Репродуктивный анамнез			
Количество влагалищных родов, Me (Q1; Q3)	1 (0; 1)	1,5 (1; 2)	0,335
Аборты, Me (Q1; Q3)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	0,315
Самопроизвольный выкидыш, Me (Q1; Q3)	2,5 (2; 3)	1 (0; 1)	**<0,001**

Примечание. За статистически значимый уровень различий принято значение $p<0,001$. Для сравнения количественных переменных использован t-критерий Стьюдента, качественных – точный критерий Фишера.

леваний (инсулинорезистентность, ожирение), а также сочетание ММ с пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы (гиперпластические процессы/полип эндометрия, эндометриоз матки и тазовой брюшины).

Проведенное исследование показало, что в отсутствие деформации полости матки при ММ женщина может быть как фертильной, так и инфертильной; при этом из исследования были исключены пациентки с низким овариальным резервом, а также сопутствующими факторами бесплодия (мужской, эндокринный и трубно-перитонеальный на момент исследования).

Анализ полученных данных, а также попытка их систематизировать привели к формулировке следующей концепции. На сегодняшний день известно,

Таблица 2. Коморбидность при фертильности и инфертильности, ассоциированной с миомой матки

Код МКБ-10	Заболевание	Количество, *n* (%)			*p*
		Пациентки с миомой матки и бесплодием *n*=240	Фертильные пациентки с миомой матки *n*=130	ОР (95% ДИ)	
N92.0	Длительные и обильные менструации	104/240 (43,3%)	23/130 (17,7%)	2,45 (1,65; 3,65)	**<0,001**
N94.4–N94.6	Дисменорея	106/240 (44,1%)	45/130 (34,6%)	1,21 (0,98; 3,45)	0,039
N94.1	Диспареуния	39/240 (16,3%)	12/130 (9,2%)	1,76 (0,96; 3,24)	0,044
R10.2	Хроническая тазовая боль	32/240 (13,3%)	15/130 (11,5%)	2,71 (1,62; 4,52)	**<0,001**
E06	Аутоиммунные поражения щитовидной железы	105/240 (43,75%)	32/130 (24,6%)	1,76 (1,26; 2,46)	0,023
E 74	Инсулинорезистентность	69/240 (28,8%)	15/130 (11,5%)	2,49 (1,49; 4,17)	**<0,001**
E22.1	Идиопатическая гиперпролактинемия	25/240 (10,4%)	6/130 (4,6%)	2,26 (0,95; 5,36)	0,032
E66.0	Ожирение	25/240 (10,4%)	4 /130 (3,1%)	3,39 (1,2; 9,52)	**<0,001**
K21.0	Гастроэзофагеальный рефлюкс	53/240 (22,1%)	18/130 (13,8%)	1,59 (0,98; 2,6)	0,042
K58	Синдром раздраженного кишечника	15/240 (6,25%)	7/130 (5,3%)	1,2 (0,52; 4,8)	0,616
I10	Артериальная гипертензия	23/240 (9,6%)	3/130 (2,9%)	4,15 (1,27; 13,57)	0,002
I34.1	Пролапс митрального клапана	32/240 (13,3%)	9/130 (6,9%)	1,93 (1,27; 3,91)	0,041
E78	Гиперхолестеринемия	25/240 (10,4%)	4 (3,1%)	3,39 (1,2; 9,52)	0,003
D50	Железодефицитная анемия	129/240 (53,8%)	37/130 (28,4%)	1,89 (1,4; 2,54)	**<0,001**
D64.8	Другие анемии	15 (6,5%)	4/130 (3,0%)	1,32 (0,72; 3,8)	0,423
N80.0	Эндометриоз матки	60/240 (25%)	5/130 (3,8 %)	6,5 (2,68; 5,87)	**<0,001**
N80.3	Эндометриоз тазовой брюшины	44/240 (18.3%)	3/130 (2,3%)	7,94 (2,52; 25,09)	**<0,001**
N80.1	Эндометриоз яичников (в анамнезе)	10/240 (4,1%)	2/130 (1,5%)	2,71 (0,6; 12,18)	0,119
N70.1	Трубный фактор бесплодия	29/240 (12%)	8/130 (6,1%)	1,96 (0,92; 4,17)	0,0472
N85.0	Железистая гиперплазия эндометрия в анамнезе	28/240 (11,6%)	3/130 (2,3%)	5,06 (1,57; 16,31)	**<0,001**
N85.1	Аденоматозная гиперплазия эндометрия (в анамнезе)	8/240 (3,3%)	4/130 (3,07%)	1,08 (0,33; 3,53)	0,893
N84.0	Полип эндометрия (в анамнезе)	42 /240 (17,5%)	7/130 (5,4%)	3,25 (1,5; 7,03)	**<0,001**
N87.0	Дисплазия шейки матки слабовыраженная (в анамнезе)	11/240 (4,6%)	5/130 (3,8%)	1,19 (0,42; 3,36)	0,733
N87.1	Дисплазия шейки матки умеренно выраженная (в анамнезе)	5 /240 (2,1%)	2/130 (1,5%)	1,35 (0,27; 6,88)	0,701
N87.2	Дисплазия шейки матки резко выраженная (в анамнезе)	0/240 (0%)	0/130 (0%)	–	–
N89	Невоспалительные заболевания влагалища	60/240 (25%)	31/130 (23,8%)	1,05 (0,72; 1,53)	0,804
N76	Воспалительные заболевания влагалища	46/240 (19,1%)	28/130 (21,5%)	0,89 (0,59; 1,35)	0,591
N80.1, N83.0, N83.1, N83.2, D27	Доброкачественные образования яичников (в анамнезе)	2/240 (0,8%)	0/130 (0%)	1,08 (0,1; 11,83)	0,780

Примечание. За статистически значимый уровень различий принято значение $p<0,001$; ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

что значительное количество иммунологических, неопластических, инфекционных заболеваний и даже развитие атеросклероза связаны с патологическим воспалительным процессом, способствующим «вечному» повреждению тканей, что приводит к формированию хронических заболеваний [11]. Рядом исследователей доказано, что хронический воспалительный процесс играет существенную роль в формировании доброкачественных заболеваний женской половой сферы, в том числе ММ [12]. Получены данные о том, что при ММ повышено количество $CD68^+$ макрофагов в сравнении с неизмененным миометрием, что подтверждает роль локального воспаления при данном заболевании [13, 14]. Системные проявления воспаления также доказаны при миоме: установлено повышение содержания фактора некроза опухоли в сыворотке крови, в том числе зависимое от размеров опухоли [15]. На сегодняшний день, к сожалению, неясно, где и как развивается патологическое воспаление, на системном или локальном уровне, либо формируется параллельно [16]. Подобные провоспалительные изменения доказаны и при эндометриозе [17].

Рядом авторов показано также наличие хронического воспалительного процесса в жировой ткани у пациенток с ожирением [18]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что заболевания и состояния, имеющие в составе своего патогенеза воспалительный компонент, такие как ожирение и инсулинорезистентность, аденомиоз, менорргия и диспареуния, самопроизвольные выкидыши в анамнезе, ассоциированы с бесплодием при интрамуральной ММ.

Известно, что повышенный индекс массы тела сам по себе ассоциирован с увеличением вероятности гинекологических заболеваний, в том числе ММ [19]. Повышение содержания лептина доказано при ММ, эндометриозе и артериальной гипертензии [20]. Известно также, что сам по себе лептин нарушает стероидогенез и непосредственно влияет на качество эмбриона, снижая, таким образом, вероятность имплантации [21]. Возникает «замкнутый» порочный круг, где все изменения взаимосвязаны и до бесконечности влияют друг на друга, поддерживая патологический процесс.

Результаты исследования выявили увеличение частоты артериальной гипертензии у пациенток с инфертильностью при интрамуральной ММ в сравнении с контрольной группой (в 3 раза). С другой стороны, при наличии гипертензивных расстройств повышена вероятность формирования миомы [22]. Более того, полиморфизм генов, регулирующих тонус сосудов и артериальный кровоток посредством ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензинового рецептора, также ассоциирован с наличием фибромиомы [23]. С одной стороны, известно, что гипертензия способствует повреждению гладкомышечных клеток посредством механического стресса, включающего кровоснабжение миометрия, индуцируя пролиферацию и рост миоматозных узлов. С другой, локально повышенное кровяное давление индуцирует провоспалительный сдвиг и дисрегулирует синтез экстрацеллюлярного матрикса [24].

В 1983 г. Walters C.A. et al. было показано, что пролактин экспрессируется эндометрием и миометрием при ММ [25]. Современными исследователями подтвержден ряд случаев гиперпролактинемии при ММ, содержание пролактина снижалось после миомэктомии [26]. Известно также, что содержание пролактина в сыворотке крови коррелирует с размерами миомы [27]. Однако настоящее исследование не выявило статистически значимых отличий наличия гиперпролактинемии, не ассоциированной с макро- или микроаденомой гипофиза, между группами.

В ключе выявленного в настоящем исследовании статистически значимого увеличения сочетания пролиферативных заболеваний женской половой сферы с бесплодием при ММ уместно упомянуть также хорошо изученный ядерный антиген пролиферирующих клеток – белок и протеом, определяющий жизненные процессы внутри клетки. Доказано, что его повышенная экспрессия ассоциирована с ММ, эндометриозом, гиперпластическими процессами эндометрия и бесплодием [28].

Не исключено, что общая нестабильность генома и нарушения в одних и тех же генах способствуют формированию особого паттерна изменений в макроорганизме, выражающегося в развитии комплекса саплемент-факторов при ММ, и приводит к формированию такого симптома, как бесплодие.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить комплекс саплемент-факторов при интрамуральной ММ, ассоциированных с инфертильностью. По всей вероятности, выявленные сочетанные гинекологические и экстрагенитальные патологические изменения при интрамуральной ММ могут быть классифицированы как факторы риска инфертильности при данном заболевании. Вклад каждого из факторов в генез бесплодия при ММ еще предстоит уточнить.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Миома матки. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Uterine myoma. 2020. (in Russian)].
2. *Пономаренко И.В., Чурносов М.И.* Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 27-32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology. 2018; (8): 27-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32.
3. *Stewart A., Cookson C.L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R.* Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2017; 124(10): 1501-12. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640.
4. *Ikhena D.E., Bulun S.E.* Literature review on the ole of uterine fibroids in endometrial function. Reprod. Sci. 2018; 25(5): 635-43. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117725827.

5. *Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L.* Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil. Steril. 2009; 91(4): 1215-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
6. *Christopoulos G., Vlismas A., Salim R., Islam R., Trew G., Lavery S.* Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. BJOG. 2017; 124(4): 615-21. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14362.
7. *Sagi-Dain L., Ojha K., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Wubster S.* et al. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(2): 497-502. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4273-9.
8. *Klatsky P.C., Lane D.E., Ryan I.P., Fujimoto V.Y.* The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. Hum. Reprod. 2007; 22(2): 521-6. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del370.
9. *Styer A.K., Jin S., Liu D., Wang B., Polotsky A.J., Christianson M.S.* et al. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 756-62.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.012.
10. *Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S.*; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011; 113(1): 3-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
11. *Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J.* et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2018; 9(6): 7204-18. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23208.
12. *Коненков В.И., Королева Е.Г., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Новиков А.М., Дергачева Т.И., Останин А.А.* Противовоспалительная активность цитокинов сыворотки крови (IL-4, IL-10, IL-13) и природного антагониста рецептора IL-1β (IL-1ra) у женщин с миомой матки. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 80-5. [Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Novikov A.M., Dergacheva T.I., Ostanin A.A. Anti-inflammatory activity of serum cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) and the natural IL-1β receptor antagonist (IL-1Ra) in women with uterine myoma. Obstetrics and Gynecology. 2018; (10): 80-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.80-85.
13. *Protic O., Toti P., Islam M.S., Occhini R., Giannubilo S.R., Catherino W.H.* et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. Cell Tissue Res. 2016; 364(2): 415-27. https://dx.doi.org/10.1007/s00441-015-2324-3.
14. *Yang Q., Ali M., El Andaloussi A., Al-Hendy A.* The emerging spectrum of early life exposure-related inflammation and epigenetic therapy. Cancer Stud. Mol. Med. 2018; 4(1): 13-23. https://dx.doi.org/10.17140/CSMMOJ-4-125.
15. *Ciebiera M., Włodarczyk M., Wrzosek M., Wojtyła C., Błażej M., Nowicka G.* et al. TNF-alpha serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2018; 32: 2058738418789805. https://dx.doi.org/10.1177/2058738418779461.
16. *AlAshqar A., Reschke L., Kirschen G.W., Borahay M.A.* Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. Biol. Reprod. 2021; 105(1): 7-31. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioab054.
17. *García-Gómez E., Vázquez-Martínez E.R., Reyes-Mayoral C., Cruz-Orozco O.P., Camacho-Arroyo I., Cerbón M.* Regulation of inflammation pathways and inflammasome by sex steroid hormones in endometriosis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 935. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00935.
18. *Kawai T., Autieri M.V., Scalia R.* Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2021; 320(3): C375-91. https://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020.
19. *Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R., Rahmioglu N., Uimari O., Cook J.P.* et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. Nat. Commun. 2019; 10(1): 485. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4.
20. *Plowden T.C., Zarek S.M., Rafique S., Sjaarda L.A., Schisterman E.F., Silver R.M.* et al. Preconception leptin levels and pregnancy outcomes: a prospective cohort study. Obes. Sci. Pract. 2020; 6(2): 181-8. https://dx.doi.org/10.1002/osp4.399.
21. *Broughton D.E., Moley K.H.* Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil. Steril. 2017; 107(4): 840-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
22. *Pan L., Fu Z., Yin P., Chen D.* Pre-existing medical disorders as risk factors for preeclampsia: an exploratory case-control study. Hypertens. Pregnancy. 2019; 38(4): 245-51. https://dx.doi.org/10.1080/10641955.2019.1667381.
23. *Kesha Varzi F., Tetmoori B., Farzaneh F., Mokhtari M., Najafi D., Salimi S.* Association of ACE I/D and AGTR1 A1166C gene polymorphisms and risk of uterine leiomyoma: a case-control study. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2019; 20(9): 2595-9. https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.9.2595.
24. *Haan Y.C., Diemer F.S., Van Der Woude L., Van Montfrans G.A., Oehlers G.P., Brewster L.M.* The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids. J Clin. Hypertens. (Greenwich). 2018; 20(4): 718-26. https://dx.doi.org/10.1111/jch.13253.
25. *Walters C.A., Daly D.C., Chapitis J., Kuslis S.T., Prior J.C., Kusmik W.F., Riddick I D.H.* Human myometrium: a new potential source of prolactin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147(6): 639-44. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(83)90441-6.
26. *Barry L., Pather S., Gargya A., Marren A.* Prolactin-secreting leiomyoma causing hyperprolactinaemia unresponsive to dopamine agonist therapy and resolution following myomectomy. Case Rep. Endocrinol. 2021; 2021: 5553187. https://dx.doi.org/10.1155/2021/5553187.
27. *Burke W.T., Penn D.L., Castlen J.P., Donoho D.A., Repetti C.S., Iuliano S.* et al. Prolactinomas and nonfunctioning adenomas: preoperative diagnosis of tumor type using serum prolactin and tumor size. J. Neurosurg. 2019 Jun 14:1-8. https://dx.doi.org/10.3171/2019.3.JNS19121.
28. *Pan J., Zhang J.* Research progress of PCNA in reproductive system diseases. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2021; 2021: 2391917. https://dx.doi.org/10.1155/2021/2391917.

Поступила 01.02.2023
Принята в печать 07.04.2023
Received 01.02.2023
Accepted 07.04.2023

Сведения об авторах:
Дубинская Екатерина Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт РУДН, +7(903)117-55-58, eka-dubinskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8311-0381, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Колесникова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии, ММУ «Реавиз», +7(495)642-30-66, ksnmed@mail.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-9575-0274, 107564, Россия, Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2.
Алёшкина Елизавета Владимировна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования, РУДН, +7(926)768-44-27, alyoshkina.ev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5339-1285, 117342, Россия, Москва, ул. Генерала Антонова, д. 5, корп. 2.
Гаспаров Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры и гинекологии с курсом перинатологии, РУДН, +7(495)776-77-78, 5454444@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6301-1880, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Башкирова Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования, РУДН, +7(926)768-44-27, alyoshkina.ev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6633-5095, 117342, Россия, Москва, ул. Генерала Антонова, д. 5, корп. 2.
Леффад Мохамед Лемин, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, РУДН, +7(985)846-18-89, lemin.leffad@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6816-3314, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Автор, ответственный за переписку: Светлана Николаевна Колесникова, ksnmed@mail.ru

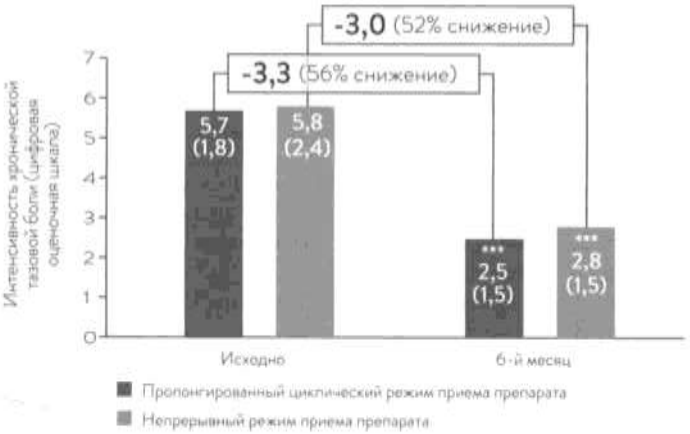
Authors' information:
Ekaterina D. Dubinskaya, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, RUDN University, +7(903)117-55-58, eka-dubinskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8311-0381, 8 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.
Svetlana N. Kolesnikova, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Reaviz Medical University, +7(916)500-10-99, ksnmed@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9575-02741, 2-2 Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia.
Elizaveta V. Alyoshkina, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, RUDN University, +7(926)768-44-27, alyoshkina.ev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5339-1285, 5-2 General Antonov str., Moscow, 117342, Russia.
Alexander S. Gasparov, Dr. Med. Sci., Professor, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, RUDN University, +7(903)117-55-58, eka-dubinskaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6301-1880, 8 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.
Ekaterina S. Bashkirova, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, RUDN University, +7(926)768-44-27, alyoshkina.ev@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6633-5095, 5-2 General Antonov str., Moscow, 117342, Russia.
Mohamed L. Leffad, PhD Student at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, RUDN University, +7(985)846-18-89, lemin.leffad@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6816-3314, 8 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.
Corresponding author: Svetlana N. Kolesnikova, ksnmed@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ОРХИДЕЯ»

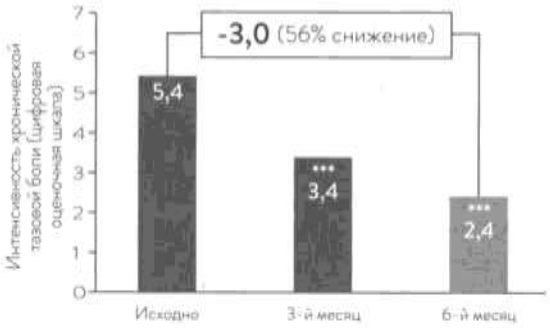
ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ЦИКЛИЧЕСКИЙ И НЕПРЕРЫВНЫЙ РЕЖИМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА ЭФФЕКТИВНЫ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Дубровина С.О., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Коваченко А.В., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Ярмолинская М.И., Олофссон Я.И.

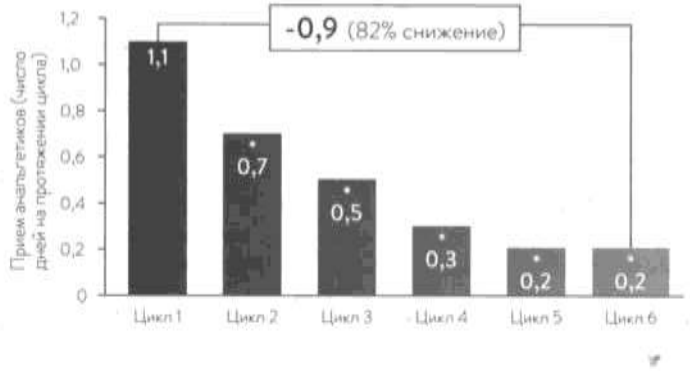
А. ВЫРАЖЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ. ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ (ППА*)



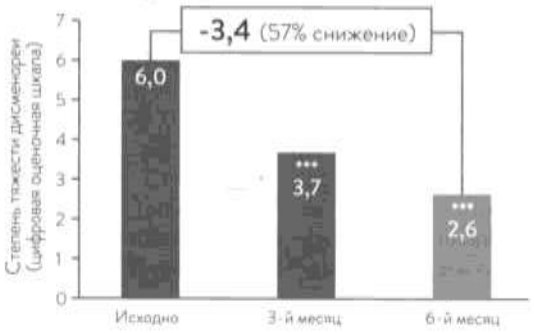
Б. ТЯЖЕСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ (ППА)



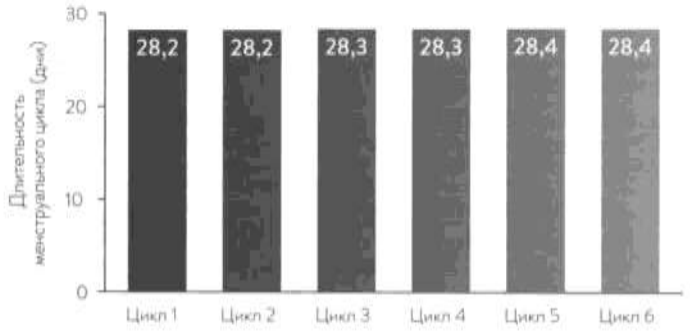
В. КОЛИЧЕСТВО ДНЕЙ В ЦИКЛЕ, КОГДА НЕОБХОДИМЫ АНАЛЬГЕТИКИ



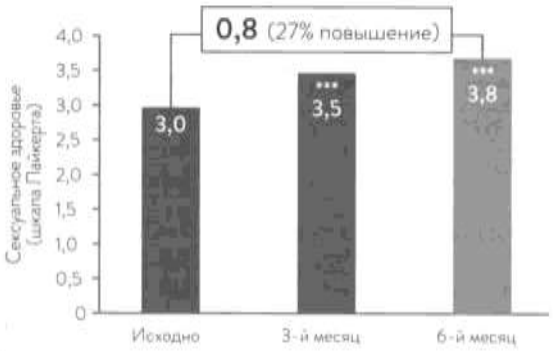
Г. ВЫРАЖЕННОСТЬ ДИСМЕНОРЕИ



Д. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА



Е. СЕКСУАЛЬНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ



Резюме данных по эффективности

ППА – популяция полного анализа; NRS – числовая оценочная шкала; СО – стандартное отклонение; * – $p<0,05$ в сравнении с циклом 1; *** – $p<0,0001$ относительно исходного уровня.

Рис. 1А: n=198 (пролонгированный циклический режим), n=66 (непрерывный режим) на момент включения в исследование и спустя 6 мес. Рис. 1Б: n=350, n=330 и n=335 на момент включения, через 3 мес и 6 мес соответственно. Рис. 1В: n=338, n=330, n=329, n=319, n=319 и n=325 с 1-го по 6-й цикл соответственно. Рис. 1Г: n=349, n=330 и n=325 на момент включения, через 3 и 6 мес соответственно. Рис. 1Д: n=336, n=330, n=329, n=319, n=319 и n=325 с 1-го по 6-й цикл соответственно ($p=0,839$ между группами, как определено с помощью ANOVA). Рис. 1Е: n=347, n=325 и n=323 на момент включения, через 3 и 6 мес соответственно.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».
RUS2255841

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2023

А.И. МАЛЫШКИНА[1,2], Н.Ю. СОТНИКОВА[1,2], Н.В. КРОШКИНА[1], Н.В. БАТРАК[2], В.А. АФОНИНА[1,2]

РОЛЬ СИНТАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ МАКРОСОМИИ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И УГРОЖАЮЩИМ ПОЗДНИМ ВЫКИДЫШЕМ, ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

В настоящее время отмечается рост частоты встречаемости макросомии, которая негативно сказывается на дальнейшей жизни и здоровье новорожденного. В литературе нет данных, посвященных влиянию угрозы прерывания на содержание синтазы жирных кислот (FAS) в сыворотке крови у женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и начавшимся выкидышем. Определение концентрации FAS в сыворотке крови с целью прогнозирования макросомии ранее не проводилось.

Цель: *Сравнить концентрации FAS в сыворотке крови у женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности, и у женщин с угрожающим выкидышем, диагностированным во II триместре, без ГСД.*

Материалы и методы: *В основную группу были включены 25 пациенток с ГСД и начавшимся выкидышем, диагностированными во II триместре беременности. Группу сравнения составили 30 женщин с начавшимся выкидышем, диагностированным во II триместре беременности.*

Результаты: *Число детей, страдающих макросомией, в основной группе было больше, чем в группе сравнения (15/25 (60,0%), 4/30 (13,33%), p=0,002). Была установлена более высокая концентрация FAS в сыворотке крови женщин основной группы (1,64 нг/мл (1,13; 1,98); 0,8 нг/мл (0,3075; 1,55); p<0,001). При сравнении группы женщин, плоды которых страдали макросомией, и группы женщин, плоды которых не имели макросомии, ROC-анализ отразил высокую диагностическую ценность – AUC=0,867 (95% ДИ 0,67–0,96). Чувствительность предложенного способа составила 87,5% (95% ДИ 70,3–93,4), специфичность – 88,9% (95% ДИ 58,3–99,4), прогностическая ценность положительного результата – 93,3% (95% ДИ 75,0–99,6), прогностическая ценность отрицательного результата – 80,0% (95% ДИ 52,5–89,5).*

Заключение: *Определение концентрации FAS, вероятно, можно считать перспективным методом прогнозирования макросомии. Однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.*

Ключевые слова: *макросомия, гестационный сахарный диабет, синтаза жирных кислот.*

Вклад авторов: Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Афонина В.А., Крошкина Н.В. – сбор и обработка материала; Афонина В.А., Батрак Н.В. – статистическая обработка данных, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол №3 от 20.11.2020).
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Батрак Н.В., Афонина В.А. Роль синтазы жирных кислот в развитии макросомии у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем, диагностированным во II триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 84-91
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.32

©A group of authors, 2023

A.I. MALYSHKINA[1,2], N.YU. SOTNIKOVA[1,2], N.V. KROSHKINA[1], N.V. BATRAK[2], V.A. AFONINA[1,2]

THE ROLE OF FATTY ACID SYNTHASE IN THE DEVELOPMENT OF FETAL MACROSOMIA IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND THREATENED LATE MISCARRIAGE IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

[1]Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia
[2]Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

Currently, there has been an increased incidence of macrosomia, that negatively affects newborn's future life and health. There is no data in literature on the effect of serum fatty acid synthase (FAS) on threatened miscarriage in women with gestational diabetes mellitus (GDM). Serum FAS concentrations have not been previously assessed to predict macrosomia.

Objective: *To compare serum FAS concentrations between women with GDM and threatened miscarriage that was diagnosed in the second trimester of pregnancy and women without GDM and with threatened miscarriage that was diagnosed in the second trimester.*

Materials and methods: *The main group included 25 patients with GDM and miscarriage, diagnosed in the second trimester of pregnancy. The comparison group consisted of 30 women with miscarriage diagnosed in the second trimester of pregnancy.*

Results: *The number of microsomic babies was higher in the main group versus the comparison group (15/25 (60.0%), 4/30 (13.33%), p=0.002). Serum concentrations in women in the main group was higher (1.64 ng/ml (1.13; 1.98); 0.8 ng/ml (0.3075; 1.55); p<0.001). The comparison between pregnant women with fetal macrosomia and women without fetal macrosomia showed high diagnostic ROC AUC value=0.867 (95% CI 0.67–0.96). Sensitivity was 87.5% (95% CI 70.3–93.4), specificity was 88.9% (95% CI 58.3–99.4), the prognostic value of positive results was 93.3% (95% CI 75.0–99.6), and the prognostic value of negative results was 80.0% (95% CI 52.5–89.5).*

Conclusion: *It is probable that detection of serum FAS concentration can be considered as a promising method for prediction of macrosomia. However further studies are necessary in this area.*

Keywords: *macrosomia, gestational diabetes mellitus, fatty acid synthase.*

Authors' contributions: Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu. – concept and design of the study, editing the text of the article; Afonina V.A., Kroshkina N.V. – data collection and processing; Afonina V.A., Batrak N.V. – statistical data processing, article writing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was carried out without any sponsorship.
Ethical Approval: The study was approved by the local Ethics Committee of Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of Russia (protocol No. 3 dated 20.11.2020).
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V., Batrak N.V., Afonina V.A. The role of fatty acid synthase in the development of fetal macrosomia in women with gestational diabetes mellitys and threatened late miscarriage in the second trimester of pregnancy. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 84-91 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.32

Макросомией называют такое состояние плода, которое характеризуется массой тела при рождении или предполагаемой массой тела ⩾4000 г либо более 90-го перцентиля по таблице INTERGROWTH-21. Сопряженный с данной патологией рост заболеваемости и высокая частота акушерской и перинатальной патологии делают макросомию плода одной из наиболее значимых проблем современного акушерства [1, 2].

Данное осложнение выступает как фактор риска таких акушерских состояний, как преждевременный разрыв плодных оболочек, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, клинически узкий таз. Для матери беременность крупным плодом может завершиться оперативным влагалищным или абдоминальным родоразрешением, послеродовым кровотечением, родовым травматизмом. В ходе родов сам плод может пострадать от аспирации околоплодными водами, асфиксии, а также получить родовые травмы [3].

Макросомия негативно сказывается на дальнейшей жизни и здоровье новорожденного. Доказана связь с такими отдаленными последствиями для потомства, как ожирение, диабет, патология сердечно-сосудистой системы. У этих новорожденных в более старшем возрасте чаще развивается такая форма рака, как острый лимфобластный лейкоз [1, 4–6].

Зачастую макросомия сопряжена с нарушением углеводного обмена беременной. Согласно литературным данным, гестационный сахарный диабет

(ГСД), частота встречаемости которого тоже имеет тенденцию к росту [7], является фактором риска развития макросомии плода [1, 8–10], ее частота встречаемости при ГСД достигает 48% [11, 12]. Сам же ГСД в 53,9% случаев осложняется угрозой прерывания беременности [13, 14]. В литературе нет данных, которые описывали бы влияние угрозы прерывания беременности на состояние матери и плода при ГСД.

Одним из элементов формирования инсулинорезистентности является синтаза жирных кислот (FAS). Ее функция в клетке заключается в «сборке» жирных кислот из простых предшественников, которыми являются ацил-КоА и малонил-КоА [15]. FAS участвует в обмене сложных насыщенных липидов, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности [15–17].

В литературе описано увеличение содержания FAS у пациентов с ожирением, онкологическими заболеваниями и диабетом [15–18]. FAS широко используется в качестве маркера рака поджелудочной железы [19] и аденокарциномы предстательной железы [20].

Изучалось содержание FAS в плаценте беременных, страдающих ГСД. В ходе исследования установлена более выраженная экспрессия FAS у пациенток с ГСД [17, 21]. Существует исследование, свидетельствующее о более высоком уровне плацентарного и сывороточного FAS у женщин, беременных крупным плодом [22].

Однако в литературе нет данных, посвященных влиянию угрозы прерывания беременности на содержание FAS в сыворотке крови. Определение концентрации FAS в сыворотке крови у пациенток, страдающих ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности, с целью прогнозирования макросомии ранее не проводилось.

Цель исследования: сравнить концентрации FAS в сыворотке крови у женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности, и у женщин с угрожающим выкидышем, диагностированным во II триместре, без ГСД.

Материалы и методы

Было проведено проспективное обсервационное исследование на базе клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Данное исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол № 3 от 20.11.2020 г.). Выбранный дизайн учитывал требования Хельсинкской декларации. Полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Диагноз ГСД установлен в соответствии с Письмом Минздрава России от 17.12.2013 № 15-4/10/2-9478 «О направлении клинических рекомендаций "Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение"» (вместе с Клиническими рекомендациями (протоколом лечения), утвержденными Российским обществом акушеров-гинекологов).

Исследование предусматривало выкопировку данных из истории болезни, забор крови из кубитальной вены до начала лечения для проведения анализа сывороточного FAS как дополнительного метода исследования, оценку тревоги и депрессии по шкале HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии) до начала терапии, а также оценку исходов беременности.

Критериями включения явились возраст беременной 18–45 лет, одноплодная беременность, угрожающий выкидыш, диагностированный во II триместре беременности, письменное информированное согласие женщины на участие в предложенном исследовании.

Критериями невключения были: беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, декомпенсированная экстрагенитальная патология, манифестные формы сахарного диабета. Все женщины принадлежали к европеоидной расе, имели нормальное значение индекса массы тела (ИМТ) до наступления данной беременности; до госпитализации все женщины принимали дидрогестерон 10 мг в сутки.

Соответствовали критериям включения и дали свое письменное согласие на участие в исследовании 57 пациенток. С двумя из них была утеряна связь, ввиду невозможности отслеживания течения беременности и исхода родов эти данные не были учтены при обработке полученных материалов. Таким образом, в исследование вошли 55 женщин. Все пациентки были разделены на 2 группы. В основную группу были включены 25 женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности. Диагноз ГСД впервые устанавливался при данной госпитализации. Группу сравнения составили 30 женщин с угрожающим выкидышем, диагностированным во II триместре беременности. Забор крови выполнялся до начала лечения в стационаре. Клинический диагноз пациенток не сообщался сотрудникам, выполнявшим иммуноферментный анализ.

Для определения концентрации FAS в сыворотке крови в сухую пробирку забирали 3 мл периферической венозной крови из кубитальной вены. Свертывание крови наступало в течение 10–15 минут, после чего полученный сгусток подвергался центрифугированию в течение 10 минут. Так получали сыворотку крови, которая далее была помещена в пробирки типа Эппендорф и отправлена на хранение при температуре -20°С. Концентрацию FAS в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием тест-системы (Multiscan FC Labsystems, China). Результаты были проанализированы согласно протоколу фирмы-изготовителя.

Пациентки основной группы и группы сравнения сравнивались по следующим критериям: возраст наступления данной беременности, рост, ИМТ на момент обследования, семейный анамнез пациенток. Кроме того, сравнению подвергался исход

беременности. Были проанализированы абсолютные значения концентрации FAS в сыворотке крови. Оценивали возможную связь уровня FAS в сыворотке крови у женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре, с вероятностью развития макросомии плода, которая была оценена по факту рождения.

Статистический анализ

Нормальность распределения признаков была оценена с помощью критерия Шапиро–Уилка и равенства дисперсий, определенного с помощью критерия Левина. При нормальном распределении количественных величин описание проводилось по результатам подсчета среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Результаты исследования, не соответствующие нормальному распределению, были представлены как медиана, а также нижний и верхний квартили (Me (Q1; Q3)). Был использован непараметрический критерий Манна–Уитни с целью сравнения средних рангов между двумя независимыми выборками. Описание качественных признаков проводилось в виде абсолютных чисел (n) и относительных величин (%), применялся критерий χ^2 Пирсона. Проводился расчет относительного риска (ОР), доверительного интервала (ДИ). Различия при $p<0,05$ (95-й уровень значимости) считались статистически значимыми.

С целью оценки диагностических методов были вычислены и оценены следующие показатели: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов теста, оцененные с помощью ROC-анализа с вычислением площади под ROC-кривой; диагностическая точность метода была рассчитана по общепринятой формуле и представляла долю истинных результатов из всех полученных, была выражена в процентах. Для статистической обработки были использованы следующие программы: Statistica for Windows 10.0, Microsoft Excel 2007, MedCalc и OpenEpi.

Результаты и обсуждение

Анамнестические и клинические данные, характеризующие исследуемые группы, представлены в таблице 1. Возраст женщин основной группы и группы сравнения был сопоставим (30 (28; 35) и 29 (26,25; 31,75) лет; $p=0,062$). При анализе связи ГСД и начавшегося выкидыша были выявлены следующие факторы риска развития ГСД: больший ИМТ в момент обследования (28,36 кг/м^2 (22,77; 31,48); 21,93 кг/м^2 (20,82; 27,62); $p=0,001$), ненормированный рабочий день (ОР 4,00; 95% ДИ 1,23–12,97; $p=0,022$), артериальная гипертензия (АГ) у родственников I линии родства (ОР 3,36; 95% ДИ 1,40–8,04; $p=0,006$), ишемическая болезнь сердца (ИБС) у родственников II линии родства (ОР 4,00; 95% ДИ 1,23–12,97; $p=0,022$).

При оценке результатов по шкале HADS были получены следующие результаты. Женщин с ГСД отличала большая частота встречаемости диагностически значимого уровня тревоги (ОР 2,80; 95% ДИ 1,26–6,20; $p=0,011$) и депрессии (ОР 4,80; 95% ДИ 1,84–12,52; $p=0,001$), а также их сочетания (ОР 4,80; 95% ДИ 1,12–20,58; $p=0,035$).

Была проанализирована структура ГСД. Диагноз ГСД был впервые выявлен в сроке 19 недель (15; 20). Уровень гликемии у женщин, страдающих ГСД, составил 5,92 (0,85) ммоль/л. Компенсация эндокринных нарушений достигалась путем диетотерапии. Пациенток, получавших инсулинотерапию, не было.

Нами были проанализированы исходы данных беременностей. Поздний выкидыш у женщин основной группы произошел в сроке гестации 21–22 недели, в группе сравнения – в 18 недель. Преждевременные роды у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем произошли в 29,5 (5,92) недели гестации, у женщин с угрожающим поздним выкидышем – в 31,5 (2,65) недели. В обеих группах были случаи рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) (1/25 (4,0%), 2/30 (6,67%); $p=0,67$). У женщин основной группы фактором

Таблица 1. Сравнительный анализ анамнестических и клинических данных группы женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности, и группы женщин с угрожающим поздним выкидышем

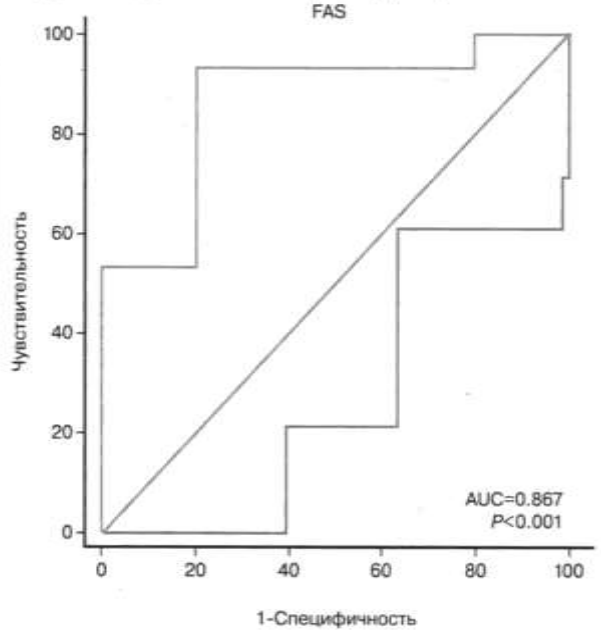
Параметр / Группа	ГСД + угрожающий выкидыш $n=25$	Угрожающий выкидыш $n=30$	ДИ	p-значение
Возраст, годы	30 (28; 35)	29 (26,25; 31,75)	–	0,062
Рост, см	167 (162; 173)	164 (162; 167,75)	–	0,027
ИМТ в момент обследования, кг/м^2	28,36 (22,77; 31,48)	21,93 (20,82; 27,62)	–	0,001
Ненормированный рабочий день, абс. (%)	10 (40,0)	3 (10,0)	1,23–12,97	0,022
АГ у родственников I линии родства, абс. (%)	14 (56,0)	5 (16,67)	1,40–8,04	0,006
ИБС у родственников II линии родства, абс. (%)	10 (40,0)	3 (10,0)	1,23–12,97	0,022
Тревога, абс. (%)	14 (56,0)	6 (20,0)	1,26–6,20	0,011
Депрессия, абс. (%)	16 (64,0)	4 (13,33)	1,84–12,52	0,001
Тревога + депрессия, абс. (%)	8 (32,0)	2 (6,67)	1,12–20,58	0,035

риска является ГСД [23], а у женщин группы сравнения причинами могли служить курение и прием алкоголя женщинами во время вынашивания данной беременности [24]. Число детей, страдающих макросомией, в основной группе было больше, чем в группе сравнения (15/25 (60,0%), 4/30 (13,33%); p=0,002) (табл. 2).

Для уточнения механизма развития макросомии у женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре, нами была оценена концентрация FAS в сыворотке крови. Концентрация оценивалась в сопоставимых сроках (19 недель (15; 20); 18,5 недели (16; 20,75); p<0,744). При анализе полученных данных была установлена более высокая концентрация FAS в сыворотке крови женщин основной группы (1,64 нг/мл (1,13; 1,98)) в сравнении с женщинами без ГСД (0,8 нг/мл (0,3075; 1,55); p<0,001).

Был проведен анализ концентрации FAS в сыворотке крови у 25 женщин основной группы. У 16 пациенток концентрация FAS была ниже или равной 1,88 нг/мл; 14 новорожденных от женщин этой группы были с макросомией. У 9 женщин основной группы концентрация FAS была выше заявленного показателя. Только у одной из них плод страдал макросомией. При сравнении группы женщин, плоды которых страдали макросомией, и группы женщин, плоды которых не имели макросомии, ROC-анализ отразил высокую диагностическую ценность – AUC=0,867 (95% ДИ 0,67–0,96) (рисунок). Чувствительность предложенного способа составила 87,5% (95% ДИ 70,3–93,4), специфичность – 88,9% (95% ДИ 58,3–99,4), прогностическая ценность положительного результата – 93,3% (95% ДИ 75,0–99,6), прогностическая ценность отрицательного результата – 80,0% (95% ДИ 52,5–89,5).

Рисунок. Концентрация FAS в сыворотке крови у беременных женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности



Данный способ обладает следующими преимуществами: возможность уже с 13-й недели беременности предположить развитие макросомии плода, простота выполнения методики. Способ отличает персонифицированный подход к ведению пациенток с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности. Применение данного метода обеспечивает возможность своевременного проведения профилактических мероприятий.

Приведенные ниже примеры демонстрируют применение данного способа на практике.

Пример 1

Пациентка А., 28 лет, беременность первая, запланированная. В сроке 17 недель гестации пациентка госпитализирована в гинекологический стационар с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей. На основании клинических и функциональных методов исследования поставлен диагноз: Беременность 17 недель. Угрожающий поздний выкидыш. ГСД.

Согласно предложенному способу, в периферической венозной крови определена концентрация FAS, которая составила 0,99 нг/мл.

Заключение: прогноз – развитие макросомии плода.

Назначена сохраняющая терапия, диетотерапия с положительным эффектом; через 14 дней женщина выписана под наблюдение женской консультации с диагнозом: Беременность 19 недель. ГСД.

Таблица 2. Сравнительный анализ исходов беременности группы женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности, и группы женщин с угрожающим поздним выкидышем

Параметр / Группа	ГСД + угрожающий выкидыш, n=25	Угрожающий выкидыш, n=30	ОШ*	ДИ**	p-значение
Поздний выкидыш, абс. (%)	1 (4,0)	1 (3,33)	1,21	0,07–20,36	0,896
Преждевременные роды, абс. (%)	4 (16,0)	4 (13,33)	1,24	0,28–5,55	0,78
Своевременные роды, абс. (%)	20 (80,0)	25 (83,33)	0,8	0,2–3,16	0,75
ВПР, абс. (%)	1 (4,0)	2 (6,67)	0,58	0,05–6,84	0,67
Новорожденные с макросомией, абс. (%)	15 (60,0)	4 (13,33)	9,75	2,6–36,58	0,002

*Отношение шансов; **95% доверительный интервал.

При плановом обследовании в сроке гестации 30 недель на основании клинических и функциональных методов исследования женщине поставлен диагноз: Беременность 30 недель. Макросомия плода. ГСД.

В 38 недель 4 дня произошли первые своевременные роды в головном предлежании плода. Родился мальчик массой 4620 г, длиной 56 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Диагноз: Доношенный новорожденный, крупный для гестационного возраста.

Следует подчеркнуть, что концентрация FAS составила 0,99 нг/мл.

Пример 2

Пациентка М., 32 года, беременность третья, запланированная, в анамнезе 1 самопроизвольный выкидыш в сроке 6–7 недель беременности и 1 своевременные роды. В сроке 13 недель гестации пациентка госпитализирована в гинекологический стационар с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей. На основании клинических и функциональных методов исследования поставлен диагноз: Беременность 13 недель. Угрожающий поздний выкидыш. ГСД. Анемия легкой степени тяжести.

Согласно предложенному способу, в периферической венозной крови определена концентрация FAS, которая составила 1,94 нг/мл. По этому значению можно предположить отсутствие развития макросомии плода у женины с ГСД и угрожающим поздним выкидышем.

Назначены сохраняющая терапия, диетотерапия с положительным эффектом; через 10 дней женщина выписана под наблюдение женской консультации с диагнозом: Беременность 14 недель 3 дня. ГСД.

Женщина до родов регулярно наблюдалась в женской консультации, по результатам всех ультразвуковых исследований с фетометрией плода признаков макросомии не выявлено. В 39 недель 5 дней произошли вторые своевременные роды в головном предлежании плода. Родился мальчик массой 3450 г, длиной 51 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Диагноз: Доношенный новорожденный, соответствующий гестационному возрасту.

Таким образом, при значении FAS, равном 1,94 нг/мл, родился ребенок с нормальной массой тела.

Пример 3

Пациентка У., 37 лет, беременность четвертая, запланированная. В анамнезе 1 медикаментозный аборт, 1 выкидыш в малом сроке, 1 своевременные роды. В сроке 20 недель пациентка госпитализирована в гинекологический стационар с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей. На основании клинических и функциональных методов исследования поставлен диагноз: Беременность 20 недель. Угрожающий поздний выкидыш. ГСД. Миопия легкой степени.

Согласно предложенному способу, в периферической венозной крови определена концентрация FAS, которая составила 1,88 нг/мл. По этому значению FAS можно предположить развитие макросомии плода.

Начаты сохраняющая терапия, диетотерапия с положительным эффектом; через 12 дней женщина выписана под наблюдение женской консультации с диагнозом: Беременность 21 неделя 5 дней. ГСД. Миопия легкой степени.

При плановом обследовании в сроке гестации 24 недели на основании клинических и функциональных методов исследования женщине поставлен диагноз: Беременность 24 недели. Макросомия плода. ГСД. Миопия легкой степени. В 40 недель 1 день произошли вторые своевременные оперативные роды в головном предлежании плода. Родилась девочка массой 4950 г, длиной 59 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Диагноз: Доношенный новорожденный, крупный для гестационного возраста.

Следует отметить, что значение FAS составило 1,88 нг/мл.

Известно о большом поступлении глюкозы через маточно-плацентарный кровоток у беременных, страдающих ГСД. Причиной является относительная инсулинорезистентность, спровоцированная беременностью, что и приводит к формированию макросомии [14]. С другой стороны, угроза прерывания беременности провоцирует стресс, который в данном исследовании был оценен по шкале HADS. Он является причиной гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Мощный выброс стрессовых гормонов, приводящий к гипергликемии, усугубляет уже имеющуюся инсулинорезистентность, способствуя развитию ГСД [25].

Доказано, что выведение FAS из клетки осуществляется с помощью аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы (AMPK). Чем активнее идет в клетке процесс синтеза жирных кислот, тем больше в клетке концентрация FAS, тем активнее AMPK выводит FAS во внеклеточное пространство [26–28]. Однако резко возросшая во время стресса инсулинорезистентность ведет к снижению энергетического субстрата в клетке ниже критического уровня. Так формируется энергетический стресс клетки, при котором AMPK фосфорилирует метаболические ферменты, предотвращая их работу и выход из клетки [29, 30]. Возможно, фосфорилированию со стороны AMPK подвергается и FAS. Это, в свою очередь, способствует нарастанию гипергликемии и развитию макросомии.

Гормональная терапия, которая была назначена пациенткам до госпитализации, была одинаковой – дидрогестерон 10 мг. Это исключает роль данной терапии в патогенезе ГСД. Кроме того, в литературе нет данных, свидетельствующих о влиянии дидрогестерона на концентрацию сывороточного FAS.

Таким образом, испытываемый женщиной стресс в условиях угрожающего позднего выкидыша приводит к повышенной активности гипоталамо-ги-

пофизарно-надпочечниковой системы, которая сопровождается выбросом в кровь гормонов стресса, усугубляющих уже сформированную ГСД инсулинорезистентность. Обилие глюкозы поступает к плоду и провоцирует развитие макросомии. На клеточном уровне еще большее снижение чувствительности к инсулину провоцирует энергетический стресс клетки и фосфорилирование с помощью AMPK FAS, препятствуя выходу из клетки последней. Так, снижение FAS в сыворотке крови является отражением резко возросшей инсулинорезистентности и обильного поступления глюкозы к плоду.

Заключение

Таким образом, сравнение концентраций FAS в сыворотке крови у женщин с ГСД и угрожающим выкидышем, диагностированными во II триместре беременности, и у женщин с угрожающим выкидышем, диагностированным во II триместре, без ГСД, показало более высокую концентрацию FAS в сыворотке крови женщин основной группы (1,64 нг/мл (1,13; 1,98)) в сравнении с женщинами без ГСД (0,8 нг/мл (0,3075; 1,55); $p<0,001$). Определение концентрации FAS имеет высокую диагностическую ценность – AUC=0,867 (95% ДИ 0,67–0,96), чувствительность составила 87,5% (95% ДИ 70,3–93,4), специфичность – 88,9% (95% ДИ 58,3–99,4), прогностическая ценность положительного результата – 93,3% (95% ДИ 75,0–99,6), прогностическая ценность отрицательного результата – 80,0% (95% ДИ 52,5–89,5).

Определение концентрации FAS, вероятно, можно считать перспективным методом прогнозирования макросомии. Однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература/References

1. *Виктор С.А., Курилович С.В.* Фетальная макросомия: возможности антенатального прогнозирования (обзор литературы). Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019; 9(1): 97-106. [Viktor S.A., Kurilovich S.V. Fetal macrosomia: possibilities for antenatal prognosis (literature review). Reproductive Health. Eastern Europe. 2019; 9(1): 97-106. (in Russian)].
2. *Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Панов А.Е., Плеханова М.А., Улятовская В.И., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н.* Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете. Сахарный диабет. 2019; 22(4): 358-66. [Lysenko S.N., Chechneva M.A., Burumkulova F.F., Petruhin V.A., Panov A.E., Plekhanova M.A., Ulyatovskaya V.I., Zubkova N.A., Tyul'pakov A.N. Ultrasound predictors of macrosomia formation in gestational diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2019; 22(4): 358-66 (in Russian)].
3. *Геворкян Р.С., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Маркина В.В.* Макросомия плода: современное состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 142. [Gevorkjan R.S., Rymashevskij A.N., VolkovA.E., Markina V.V. Fetal macrosomia: state of the art. Contemporary Issues of Science and Education. 2016; (6): 142. (in Russian)].
4. *Aguayo L., Li W., Joyce B.T., Leng J., Zheng Y., Shiau S., Liu H.* et al. Risks of macrosomia associated with catechol-o-methyltransferase genotypes and genetic-epigenetic interactions among children with and without gestational diabetes exposure. Child. Obes. 2021; 17(5): 365-70. https://dx.doi.org/10.1089/chi.2020.0327.
5. *Biratu A.K., Wakgari N., Jikamo B.* Magnitude of fetal macrosomia and its associated factors at public health institutions of Hawassa city, southern Ethiopia. BMC Res. Notes. 2018; 11(1): 888. https://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-4005-2.
6. *Che H., Long D., Sun Q., Wang L., Li Y.* Birth weight and subsequent risk of total leukemia and acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. Front. Pediatr. 2021; 9: 722471. https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.722471.
7. *Ходжаева З.С., Снеткова Н.В., Клименченко Н.И., Абрамова М.Е., Дегтярева Е.И., Донников А.Е.* Клинико-молекулярно-генетические детерминанты формирования гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 18-24. [Khodzhaeva Z.S., Snetkova N.V., Klimenchenko N.I., Abramova M.E., Degtyareva E.I., Donnikov A.E. Clinical and molecular genetic determinants of the development of gestational diabetes mellitus. Obstetrics and Gynecology. 2019; (4): 18-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.18-24.
8. *Czarnobay S.A., Kroll C., Schultz L.F., Malinovski J., Mastroeni S.S.B.S., Mastroeni M.F.* Predictors of excess birth weight in Brazil: a systematic review. J. Pediatr. (Rio J). 2019; 95(2): 128-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2018.04.006.
9. *Герасимов А.М., Батрак Н.В.* Влияние гипотиреоза и избыточной массы тела беременных на течение гестационного периода, рождение крупного плода и функциональное состояние его щитовидной железы. Вестник Ивановской медицинской академии. 2013; 18(1): 39-42. [Gerasimov A.M., Batrak N.V. Effect of hypothyroidism and overweight in pregnant women on the course of the gestational period, the birth of a large foetus and the functional status of its thyroid gland. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2013; 18(1): 39-42 (in Russian)].
10. *Фролухина О.Б., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г.* Роль генов-кандидатов, как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета. Лечение и профилактика. 2019; 9(3): 39-46. [Frolukhina O.B., Bashmakova N.V., Tret'yakova T.B., Deryabina E.G. The role of candidate genes as trigger factors for the development of gestational diabetes mellitus. Treatment and Prevention. 2019; 9(3): 39-46. (in Russian)].
11. *Янкина С.В., Шатрова Н.В., Берстнева С.В., Павлов Д.Н.* Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018; 1: 96-105. [Jankina S.V., Shatrova N.V., Bgstneva S.V., Pavlov D.N. The course and outcome of pregnancy in women with gestational diabetes mellitus. Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin. 2018; (1): 96-105. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.23888/PAVLOVJ201826196-105.
12. *Додхоева М.Ф., Пирматова Д.А.* Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему. Вестник Авиценны. 2018; 20(4): 455-61. [Dodkhoeva M.F., Pirmatova D.A. Gestational diabetes mellitus: a modern view on an actual problem. Bulletin of Avicenna. 2018; 20(4): 455-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
13. *Шапошникова Е.В., Ведмедь А.А., Бацунина О.В.* Перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете: особенности течения периода новорожденности, раннего детства. Смоленский медицинский альманах. 2017: 4; 57-60. [Shaposhnikova E.V., Vedmed' A.A., Bacunina O.V. Perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus: features of the course of the neonatal period, early childhood. Smolensk Medical Imanac. 2017: (4); 57-60. (in Russian)].
14. *Карасева Е.В., Гузий Е.А.* Гестационный сахарный диабет и макросомия. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018; 20(3): 57-60. [Karaseva E.V., Guzij E.A. Gestational diabetes mellitus and macrosomia. Journal of Scientific Articles Health and Education in the 21st Century. 2018; 20(3): 57-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-3-57-60.
15. *De Silva G.S., Desai K., Darwech M., Naim U., Jin X., Adak S.* et al. Circulating serum fatty acid synthase is elevated in patients with diabetes and carotid artery stenosis and is LDL-associated. Atherosclerosis. 2019; 287: 38-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.016.

16. *Carroll R.G., Zasłona Z., Galván-Peña S., Koppe E.L., Sévin D.C., Angiari S.* et al. An unexpected link between fatty acid synthase and cholesterol synthesis in proinflammatory macrophage activation. J. Biol. Chem. 2018; 293(15): 5509-21. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA118.001921.
17. *Афонина В.А., Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю.* Взаимосвязь липидного обмена и инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. Акушерство и гинекология. 2022; 7: 13-20. [Afonina V.A., Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu. Relationship between lipid metabolism and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. Obstetrics and Gynecology. 2022; (7): 13-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.13-20.
18. *Wei X., Song H., Yin L., Rizzo M.G., Sidhu R., Covey D.F.* et al. Fatty acid synthesis configures the plasma membrane for inflammation in diabetes. Nature. 2016; 539(7628): 294-8. https://dx.doi.org/10.1038/nature20117.
19. *Fazli H.R., Moradzadeh M., Mehrbakhsh Z., Sharafkhah M., Masoudi S., Pourshams A., Mohamadkhani A.* Diagnostic significance of serum fatty acid synthase in patients with pancreatic cancer. Middle East J. Dig. Dis. 2021; 13(2): 115-20. https://dx.doi.org/10.34172/mejdd.2021.214.
20. *Wu X., Zayzafoon M., Zhang X., Hameed O.* Is there a role for fatty acid synthase in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma? A comparison with AMACR. Am. J. Clin. Pathol. 2011; 136(2): 239-46. https://dx.doi.org/10.1309/AJCP0Y5QWWYDKCJE.
21. *Balachandiran M., Bobby Z., Dorairajan G., Jacob S.E., Gladwin V., Vinayagam V., Packirisamy R.M.* Placental accumulation of triacylglycerols in gestational diabetes mellitus and its ssociation with altered fetal growth are related to the differential expressions of proteins of lipid metabolism. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2021; 129(11): 803-12. https://dx.doi.org/10.1055/a-1017-3182.
22. *Carreras-Badosa G., Prats-Puig A., Puig T., Vázquez-Ruíz M., Bruel M., Mendoza E.* et al. Circulating fatty acid synthase in pregnant women: relationship to blood pressure, maternal metabolism and newborn parameters. Sci. Rep. 2016; 6: 24167. https://dx.doi.org/10.1038/srep24167.
23. *Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z.* Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(6); 2965. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22062965.
24. *Harris B.S., Bishop K.C., Kemeny H.R., Walker J.S., Rhee E., Kuller J.A.* Risk factors for birth defects. Obstet. Gynecol. Surv. 2017; 72(2): 123-35. https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000405.
25. *OuYang H., Chen B., Abdulrahman A.M., Li L., Wu N.* Associations between gestational diabetes and anxiety or depression: a systematic review. J. Diabetes Res. 2021; 2021: 9959779. https://dx.doi.org/10.1155/2021/9959779.
26. *Bae S., Lee Y.H., Lee J., Park J., Jun W.* Salvia plebeia R. Br. water extract ameliorates hepatic steatosis in a non-alcoholic fatty liver disease model by regulating the AMPK pathway. Nutrients. 2022; 14(24): 5379. https:/dx.doi.org/10.3390/nu14245379.
27. *Huang M., Koizumi A., Narita S., Inoue T., Tsuchiya N., Nakanishi H.* et al. Diet-induced alteration of fatty acid synthase in prostate cancer progression. Oncogenesis. 2016; 5(2): e195. https://dx.doi.org/10.1038/oncsis.2015.42.
28. *Oliveras-Ferraros C., Vazquez-Martin A., Fernández-Real J.M., Menendez J.A.* AMPK-sensed cellular energy state regulates the release of extracellular Fatty Acid Synthase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009: 378(3): 488-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.11.067.
29. *Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Бельчина Ю.Б., Пушкарев В.В., Гончар И.В., Тронько Н.Д.* Активность AMPK в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017; 2: 82-90. [Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Bel'china Ju.B., Pushkarev V.V., Gonchar I.V., Tronko N.D. AMPK activity in lymphocytes of diabetic patients under the action of antidiabetic drugs. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2017; (2): 82-90. (in Ukrainian)]. https://dx.doi.org/10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
30. *Wu L., Huang X.J., Yang C.H., Deng S.S., Qian M., Zang Y., Li J.* 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) regulates progesterone receptor transcriptional activity in breast cancer cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011; 416(1-2): 172-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.018.

Поступила 06.02.2023
Принята в печать 16.05.2023
Received 06.02.2023
Accepted 16.05.2023

Сведения об авторах:
Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, директор, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Сотникова Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая лабораторией клинической иммунологии, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20; профессор кафедры патофизиологии и иммунологии, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-0608-0692
Крошкина Наталья Владимировна, к.б.н., научный сотрудник, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20, +7(980)693-18-22, ivniimid@inbox.ru
Батрак Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, +7(962)160-01-33, batrakn@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-5230-9961
Афонина Виктория Алексеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20; ассистент кафедры гигиены, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, +7(963)151-59-58, ezhevika23023@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-3145-5679

Authors' information:
Anna I. Malyshkina, Dr. Med. Sci., Professor, Director, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ministry of Health of the Russian Federation, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Natalya Yu. Sotnikova, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ministry of Health of the Russian Federation, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20; Professor, Department of Pathophysiology and Immunology, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-0608-0692
Natalya V. Kroshkina, PhD, Researcher, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ministry of Health of the Russian Federation, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20, +7(980)693-18-22, ivniimid@inbox.ru
Nataliya V. Batrak, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, batrakn@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-5230-9961
Viktorija A. Afonina, PhD Student, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ministry of Health of the Russian Federation, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20; Teaching Assistant, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, +7(963)151-59-58, ezhevika23023@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-3145-5679

©Коллектив авторов, 2023

А.В. ЧИСТЯКОВА, Н.П. МАКАРОВА, О.С. НЕПША, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Е.А. КАЛИНИНА

РЕЗУЛЬТАТЫ 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Во время оплодотворения in vivo сперматозоиды человека должны пройти через ооцит-кумулюсный комплекс (ОКК), чтобы достичь блестящей оболочки, а затем проникнуть в ооцит для завершения оплодотворения. Именно поэтому ОКК играют критическую роль в физиологическом отборе функционально компетентных мужских гамет.

***Цель:** Оценка клинической эффективности использования клеток кумулюса для селекции сперматозоидов во время интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) при нарушениях сперматогенеза на популяции российских супружеских пар, проходящих лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).*

***Материалы и методы**: Всего было включено 267 супружеских пар, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ. Анализируемую группу составили 130 пациентов (группа ОКК), которым был произведен отбор сперматозоидов на ОКК с последующим проведением процедуры ИКСИ. Группу сравнения составили 137 пациентов, которым была выполнена стандартная процедура ИКСИ с отбором сперматозоидов по морфологическим характеристикам (группа ИКСИ). Были оценены клинические и эмбриологические показатели программы ВРТ.*

***Результаты:** Как показали клинические результаты проведенного исследования, частота имплантации (38,5% в группе ОКК против 35,9% в группе ИКСИ) в общей когорте пациентов достоверно не увеличивается при селекции сперматозоидов на ОКК. Частота успешных родов также остается прежней (77,8% в группе ОКК против 73,8% в группе ИКСИ). Эмбриологический этап в общей когорте пациентов достоверно не улучшается. Однако при выделении групп мужчин с показателями морфологии сперматозоидов 0–1% и 2–3%, то есть при стратификации тератозооспермии на легкую и выраженную, было обнаружено достоверное увеличение процента оплодотворения (100% в группе ОКК и 77,78% в группе ИКСИ, p=0,001). Процент дорастания бластоцист отличного и хорошего качества также был достоверно выше в группе селекции сперматозоидов на ОКК (60% в группе ОКК против 50% в группе ИКСИ, p=0,004).*

***Заключение:** Использование клеток кумулюса для селекции сперматозоидов в программах лечения бесплодия методами ВРТ может улучшить исходы у пациентов с нарушениями сперматогенеза в виде снижения доли морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте. У таких супружеских пар можно добиться увеличения частоты оплодотворения и развития эмбрионов до стадии бластоцисты, числа эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки. Это позволяет снизить затраты на стимуляцию функции яичников и добиться желанной беременности при переносе размороженного эмбриона в криоцикле.*

***Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит (ИКСИ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), имплантация, мужское бесплодие, сперматозоид, ооцит-кумулюсный комплекс.*

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. Результаты лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий с использованием селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 92-99

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.53

©A group of authors, 2023

A.V. CHISTYAKOVA, N.P. MAKAROVA, O.S. NEPSHA, V.YU. SMOLNIKOVA, E.A. KALININA

THE RESULTS OF INFERTILITY TREATMENT WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY AND SPERM SELECTION VIA CUMULUS-OOCYTE COMPLEXES

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

During in vivo fertilization, human spermatozoa need to pass through cumulus-oocyte complex (COC), to cross the zona pellucida, and then penetrate into the oocyte for completion of fertilization. For this reason, COC plays an important role in physiological selection of functionally competent male gametes.

Objective: *Assessment of the clinical effectiveness of using cumulus cells for sperm selection during intracytoplasmic sperm injection into the oocyte (ICSI) in cases of impaired spermatogenesis in the population of the Russian married couples, who underwent infertility treatment using assisted reproductive technology (ART).*

Materials and methods: *The study included 267 married couples, who underwent infertility treatment using ART. The group under study comprised 130 patients (the COC group) with the sperm selection via COC and subsequent ICSI procedure. The comparison group consisted of 137 patients, who underwent standard ICSI procedure with sperm selection according to morphological characteristics (the ICSI group). The clinical and embryological parameters of the ART program were assessed.*

Results: *The clinical results of the study showed that there was no significant increase in the frequency of implantation (38/5% in the COC group versus 35.9% in the ICSI group) in the general cohort of patients with sperm selection via COC. The frequency of successful delivery was similar (77.8% in the COC group versus 73.8% in the ICSI group). There were no significant improvements in the embryonic stage in the general cohort of patients. However, based on sperm morphology assessment, men with sperm morphology scores 0–1% and 2–3% were stratified into groups with mild and expressed teratozoospermia. The percentage of fertilization significantly increased (100% in the COC group and 77.78% in the ICSI group, p=0.001). The percentage of good and high quality growing blastocysts was also significantly higher in the group with sperm selection via COC (60% in the COC group versus 50% in the ICSI group, p=0.004).*

Conclusion: *The use of cumulus cells for sperm selection in ART programs for infertility treatment may improve the outcomes in patients with impaired spermatogenesis in the form of decreasing the percentage of morphologically normal spermatozoa in the ejaculate. In these married couples, fertilization rates can be improved, embryos can reach the blastocyst stage and higher number of embryos can be suitable for transfer to the uterus. This makes possible to reduce the cost of ovarian stimulation and to achieve pregnancy by frozen thawed embryo transfer in a cryo-cycle.*

Keywords: *assisted reproductive technology, infertility, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), in vitro fertilization (IVF), implantation, male infertility, spermatozoa, cumulus-oocyte complex (COC).*

Authors' contributions: Chistyakova A.V. – clinical data collection and analysis, processing of the initial material, article writing; Makarova N.P. – collection and analysis of embryological data, analysis of the results; Nepsha O.S. – analysis of the results, statistical data processing, clinical interpretation; Smolnikova V.Yu. – article editing, critical analysis; Kalinina E.A. – approval of the manuscript.

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

Funding: Financial support for the study was provided by the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. №121040600410-7 "Solution of the problem of infertility in modern conditions by developing clinical and diagnostic pathway for infertile married couples and using innovations in the programs of assisted reproduction technology".

Ethical Approval: The study was approved by the local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Patients' Consent for Publication: The patients have signed informed consent for publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: 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. Akusherstvo i Gynecologia/Obsterics and Gynecology. 2023; (5): 92-99 (in Russian)

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.53

Селекция сперматозоидов в женских половых путях крайне сложна и чрезвычайно важна для процессов оплодотворения и развития эмбриона. В настоящее время у человека до конца не изучен молекулярно-биологический механизм дистантного и контактного взаимодействия гамет в силу недоступности материала по этическим причинам. Однако развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет многие процессы *in vivo* имитировать в чашке Петри, соблюдая морально-этические принципы, и тем самым способствует пониманию причин бесплодия, особенно на клеточном уровне.

Разработка технологии интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) позволила многим супружеским парам с наруше-

ниями сперматогенеза у мужчин иметь генетически родного, здорового ребенка. При выполнении данной процедуры клинический эмбриолог проводит обработку эякулята в градиенте плотностей и для инъекции использует подвижный, морфологически нормальный сперматозоид. При таком методе оплодотворения выбранная мужская гамета не является физиологически отобранной, ИКСИ обходит множественные барьеры, предусмотренные в женских половых путях. В частности, не используется ни хемотаксис, ни реотаксис – отбор по молекулярным особенностям мембраны и паттернам движения. Более того, при тератозооспермии (отсутствие в эякуляте морфологически нормальных сперматозоидов) повышается риск использования для ИКСИ «плохого» мужского материала, что приводит к отсутствию оплодотворения, аресту раннего эмбриогенеза и множественным неудачным попыткам ВРТ. Литературные данные подтверждают, что при выраженном факторе мужского бесплодия (повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов, тератозооспермия) и проведении ИКСИ клинический и эмбриологический этапы программы лечения имеют низкие показатели — снижение частоты оплодотворения, дробления, бластуляции, эуплоидности и имплантации эмбриона в полости матки [1–3]. Именно поэтому в настоящее время ведутся активные поиски возможности имитировать отбор мужских гамет для ИКСИ, максимально приближенный к условиям в женском репродуктивном тракте. Это позволит улучшить развитие эмбриона *in vitro* и тем самым повысить эффективность лечения.

Показано, что мужские половые клетки отличного качества при дистантном взаимодействии гамет должны реагировать на хемоаттрактанты, выделяемые клетками кумулюса, которые окружают ооцит. Во время естественного оплодотворения только те сперматозоиды, которые пересекают ооцит-кумулюсный комплекс (ОКК), получают возможность достичь и проникнуть через блестящую оболочку и оплодотворить яйцеклетку. Если овулировавший ооцит полностью лишен клеток кумулюса, он остается неоплодотворенным. ОКК представляет собой сложную структуру, основным компонентом которой является гиалуроновая кислота (ГК), которая синтезируется клетками кумулюса после повышения уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и, как считается, играет ключевую роль в отборе здоровых сперматозоидов. Именно на взаимодействии ГК и сперматозоидов основан метод ПИКСИ (отбор мужских половых клеток по связыванию с ГК в чашке Петри). Научные исследования показали, что сперматозоиды, которые проходят через ОКК, имеют лучшую морфологию и в большей степени осуществляют акросомную реакцию [4]. Кроме того, сперматозоиды имеют более высокую способность к связыванию с блестящей оболочкой и с большей вероятностью – целостную ДНК. Именно поэтому несколькими группами ученых недавно было предложено использовать ОКК для селекции сперматозоидов для ИКСИ [5–7]. Авторами показано улучшение эмбриологических показателей программ лечения бесплодия при нарушениях сперматогенеза, однако в работах используются разные дизайны чашек Петри и разные модификации использования ОКК для селекции мужских гамет, поэтому результаты трудно сопоставить между собой.

Целью настоящего исследования была оценка клинической эффективности использования ОКК для селекции сперматозоидов во время ИКСИ при нарушениях сперматогенеза на популяции российских супружеских пар, проходящих лечение методами ВРТ.

Материалы и методы

В исследование были включены супружеские пары, проходившие лечение 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 России с января 2020 г. по декабрь 2022 г. Критериями включения служили следующие параметры: возраст женщины от 18 лет до 38 лет, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, уровень антимюллерова гормона в крови женщины ⩾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 не менее 12%, концентрация сперматозоидов не менее 1 млн/мл. Всего было включено 267 супружеских пар. Анализируемую группу составили 130 пациентов (группа ОКК), которым был произведен отбор сперматозоидов на ОКК с последующим проведением процедуры ИКСИ. Группу сравнения составили 137 пациентов, которым была выполнена стандартная процедура ИКСИ с отбором сперматозоидов по морфологическим характеристикам (группа ИКСИ).

Все супружеские пары перед вступлением в программу лечения бесплодия методами ВРТ прошли комплексное обследование согласно действующим регламентирующим документам: ст. 32, 37, 55 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Приказ Минздрава России № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»; Приказ Минздрава РФ № 556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ». Программу ВРТ проводили по общепринятой методике. Стимуляцию функции яичников выполняли со 2–3-го дня менструального цикла препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона или менопаузального гонадотропина человека. Для предотвращения преждевременного пика ЛГ при достижении фолликулом диаметра 14 мм назначали препарат антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,25 мг/сут подкожно. Для финального созревания ооцитов по достижении

диаметра фолликулов ⩾17 мм использовали человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ) в дозе 10 000 МЕ в качестве триггера овуляции. 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.

При сборе ОКК клетки кумулюса частично механически отсекали с помощью стерильной иглы инсулинового шприца под оптическим микроскопом, предварительно отмыв ОКК от клеток крови и фолликулярной жидкости в буфере с HEPES (Gamet Buffer, COOK, Ирландия). Затем полученные ОКК и отдельные клетки кумулюса помещали в культуральную среду (G-IVF, Vitrolife, Швеция) и инкубировали при 37°C, 6,2% CO_2, 5% O_2 в отдельных лунках 4-луночного планшета в ожидании дальнейшего использования. В группе сравнения отрезания клеток кумулюса не проводили.

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 кумулюсные клетки 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. Оплодотворение в группе сравнения проводили обычным методом, принятым в лаборатории.

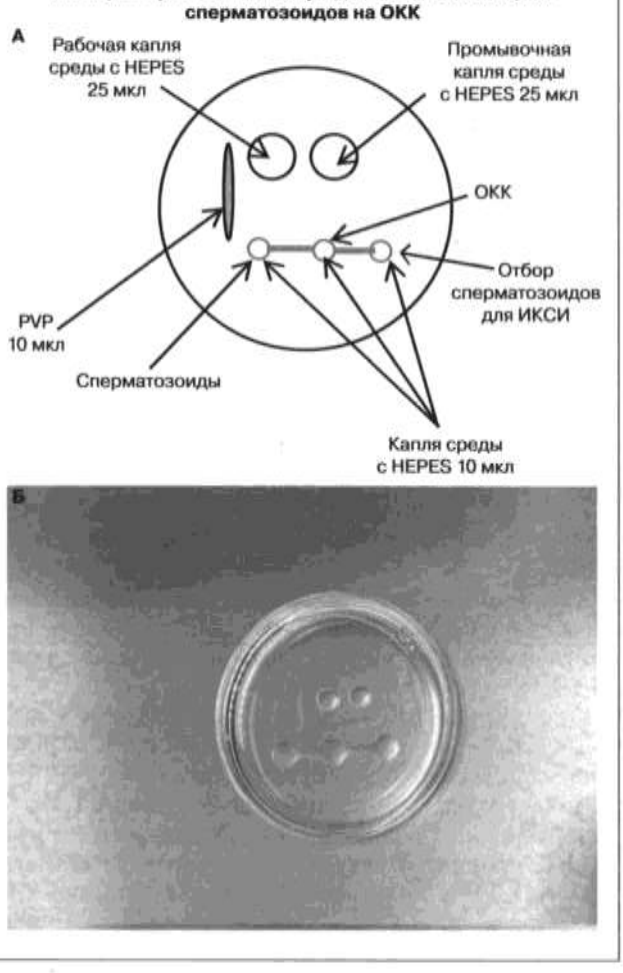
Селекция сперматозоидов с помощью ОКК

Во всех случаях оплодотворения использовали собственные ОКК пациентки. За 1 ч до процедуры ИКСИ готовили чашку Петри, показанную на рисунке. Использовали среду, содержащую HEPES (Gamet Buffer, COOK, Ирландия). Собранные ОКК помещали в область центральной капли, обработанные сперматозоиды – в крайнюю левую каплю (рисунок).

Ожидали, что сперматозоиды будут плыть из крайней левой капли через центральную, содержащую клетки кумулюса, собираясь в крайней правой капле. Оттуда микроинструментами для ИКСИ мужские половые клетки отбирали и проводили оплодотворение. Подготовленную рабочую чашку с ОКК и спермой выдерживали в инкубаторе в течение 1 ч, чтобы сперматозоиды могли пересечь клетки кумулюса.

Все процедуры ИКСИ проводились через 39–40 ч после введения ХГЧ обученным эмбриологом с опытом работы более 5 лет. Сперматозоиды с наилучшей морфологией отбирали для инъекции с помощью инвертированного микроскопа, оснащенного микроманипуляторами. После инъекции ооциты переносили в отдельные чашки для культивирования со средой для оплодотворения (G-IVF, Vitrolife, Швеция) до момента наблюдения за пронуклеусами. Дальнейшее культивирование осуществляли до

Рисунок. А – дизайн чашки Петри для селекции сперматозоидов на ОКК, PVP – поливинилпирролидон для ИКСИ; Б – фото чашки Петри для ИКСИ с селекцией сперматозоидов на ОКК



5-х суток в одноступенчатых средах (G-TL, Vitrolife, Швеция) до момента переноса эмбриона в полость матки. На 5-й день была выбрана бластоциста с лучшими показателями для переноса в матку пациентки. Оставшиеся пригодные для использования бластоцисты были витрифицированы. Эмбрионы оценивали согласно рекомендациям РАРЧ.

Поддержку лютеиновой фазы осуществляли препаратами прогестерона. Для подтверждения беременности все пациентки на 12–14-й день после переноса эмбриона сдавали венозную кровь на β-ХГЧ. Результаты протекания беременности и факт живорождения узнавали путем телефонного звонка пациентке в предполагаемую дату 12 недель развития плода и дату родов.

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. 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 (селекция сперматозоидов на клетках кумулюса). 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. Силу связи или зависимости между бинарными величинами рассчитывали с помощью отношения шансов (ОШ). Дополнительно оценивали статистическую значимость ОШ, исходя из значений 95% ДИ.

К количественным переменным относили возраст женщины, количество ОКК, количество 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, первичное или вторичное бесплодие, наличие маточного фактора (миомы, разделение синехий, аденомиоз, рубец на матке), а также принадлежность к изучаемым группам (селекция сперматозоидов на ОКК или стандартная процедура проведения ИКСИ). Под бластуляцией понимали процент бластоцист хорошего и отличного качества, пригодных для переноса.

Результаты

Статистический анализ клинических характеристик и эмбриологического этапа исследуемых групп представлен в таблице 1. Согласно результатам теста Колмогорова–Смирнова, распределение значений количественных характеристик значимо отличается от нормального ($p<0,05$).

Согласно данным, описанным в таблице 1, анализируемые группы не отличались друг от друга ни по возрасту пациенток, ни по клинико-анамнестическим признакам: преобладанию типа бесплодия (первичное или вторичное), наличию трубно-перитонеального фактора, эндометриоза и/или эндометриоидных кист, а также каких-либо маточных факторов (миома, аденомиоз, рубец, разделение синехий) в анамнезе. В группе пациентов, которым была проведена стандартная процедура ИКСИ, преобладали пары с большим количество попыток ЭКО/ИКСИ.

Абсолютные количественные показатели эмбриологического этапа (количество зрелых ооцитов, количество оплодотворенных клеток, количество бластоцист хорошего и отличного качества)

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные и показатели эмбриологического этапа в анализируемых группах пациентов

Признак	Группа ОКК *n*=130	Группа ИКСИ *n*=137	Уровень значимости, *p**	ОШ (95% ДИ)
Возраст женщины, лет	33 (30; 37)	35 (31; 38)	0,11	
Количество ОКК	7 (4; 12)	6 (3; 10)	0,08	
Количество MII ооцитов	6 (3; 9)	5 (2; 8)	**0,04**	
Количество оплодотворенных клеток (2PN)	5 (2; 8)	4 (2; 6)	**0,01**	
Количество бластоцист	2 (1; 4)	2 (1; 3)	**0,0001**	
Процент MII ооцитов	83,33 (70,00; 100,00)	80,00 (66,67; 100,00)	0,89	
Процент оплодотворения (2PN2PB)	100,00 (80,00; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00)	0,21	
Процент бластуляции	50,00 (40,00; 75,00)	50,00 (31,25; 75,00)	0,08	
Количество попыток	1 (1; 2)	2 (1; 3)	0,01	
Распространенность типа бесплодия	Бесплодие 1 64,6% (84/130) Бесплодие 2 35,4% (46/130)	Бесплодие 1 53,3% (73/137) Бесплодие 2 46,7% (64/137)	0,06	1,60 (0,98–2,62)
Трубно-перитонеальный фактор	23,1% (30/130)	27,7% (38/137)	0,38	1,28 (0,74–2,23)
Наружный генитальный эндометриоз I и II стадий распространения	23,1% (30/130)	26,3% (36/137)	0,55	1,19 (0,68–2,08)
Маточный фактор бесплодия	24,6% (32/130)	32,8% (45/137)	0,14	1,50 (0,88–2,56)

* U-критерий Манна–Уитни, χ^2 и критерий Фишера.

Таблица 2. Результаты сравнения эмбриологического этапа в подгруппах пациентов с разной морфологией и селекцией сперматозоидов на ОКК

Эмбриологические параметры	Группа ОКК	Группа ИКСИ	Разность Me (95% ДИ)	Уровень значимости, p^*
0–1% морфологии	***n*=47**	***n*=41**		
Процент MII ооцитов	83,33 (69,38; 100,00)	83,33 (71,43; 100,00)	0,00 (-12,50; 0,00)	0,324
Процент оплодотворения (2PN2PB)	100,00 (79,17; 100,00)	77,78 (50,00; 100,00)	**16,67 (0,00; 26,67)**	**0,001**
Процент бластуляции	60,00 (50,00; 92,86)	50,00 (25,00; 60,00)	**16,67 (0,00; 32,14)**	**0,004**
2–3% морфологии	***n*=83**	***n*=96**		
Процент MII ооцитов	83,33 (70,29; 100,00)	77,35 (66,67; 100,00)	0,00 (0,00; 7,50)	0,401
Процент оплодотворения (2PN2PB)	96,00 (80,00; 100,00)	100,00 (80,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,529
Процент бластуляции	50,00 (36,40; 66,67)	50,00 (33,33; 75,00)	0,00 (-6,67; 7,14)	0,984

* U-критерий Манна–Уитни, оценка Ходжеса–Лемана.

Таблица 3. Исходы программ ВРТ (имплантация и роды) в анализируемых группах

Исходы ВРТ	Группа ОКК *n*=117	Группа ИКСИ *n*=117	Уровень значимости, p^*	ОР (95% ДИ)
Имплантация	38,5% (45/117)	35,9% (42/117)	0,69	1,07 (0,77; 1,50)
Роды	77,8% (35/45)	73,8% (31/42)	0,67	1,05 (90,83; 1,34)

* χ^2 и критерий Фишера.

Таблица 4. Исходы программ ВРТ (имплантация и роды) в изучаемых когортах пациентов

Исходы ВРТ	Группа ОКК	Группа ИКСИ	Уровень значимости, p^*	ОР (95% ДИ)
0–1% морфологии	***n*=44**	***n*=35**		
Имплантация	31,8% (14/44)	25,7% (9/35)	0,55	1,24 (0,61; 2,52)
Роды	71,4% (10/14)	77,8% (7/9)	0,74	0,92 (0,57; 1,49)
2–3% морфологии	***n*=73**	***n*=82**		
Имплантация	42,5% (31/73)	40,2% (33/82)	0,78	1,06 (0,73; 1,54)
Роды	80,6% (25/31)	72,7% (24/33)	0,46	1,11 (0,85; 1,45)

* χ^2 и критерий Фишера.

были статистически значимо выше в группе селекции сперматозоидов на ОКК. Однако при оценке в относительных единицах данных характеристик эти различия не подтвердились/сохранились. Отмечалась тенденция к повышению процента бластуляции в группе селекции сперматозоидов на ОКК (p=0,08).

Учитывая, что результаты эмбриологического этапа и, как следствие, исходы программ ВРТ зависят от многих фактором, одним из которых является качество эякулята (количество морфологически нормальных сперматозоидов), было принято решение отдельно оценить данные показатели в группе селекции сперматозоидов на ОКК с морфологией сперматозоидов 0–1% и 2–3% и сравнить их с аналогичными подгруппами в группе пациентов, которым была выполнена стандартная процедура ИКСИ. Количество пациентов в подгруппах сравниваемых групп и результаты оценки эмбриологического этапа представлены в таблице 2.

В результате селекции сперматозоидов с помощью ОКК с последующим проведением стандартной процедуры ИКСИ в когорте пациентов с морфологией сперматозоидов 0–1% было описано статистически значимое повышение процента оплодотворения и процента бластуляции, по сравнению с соответствующей подгруппой пациентов, у которых отбор сперматозоидов проводился только на основании морфологических признаков. В когорте пациентов с морфологией 2–3% подобных различий выявлено не было. Таким образом, селекция сперматозоидов с помощью ОКК представляется перспективной методикой для повышения значимых характеристик эмбриологического этапа.

Исходы программ ВРТ в анализируемых группах и подгруппах представлены в таблицах 3 и 4. На основании полученных данных отмечено, что ни частота наступления беременности, ни частота родов не зависят от проведения селекции сперматозоидов на ОКК как среди пациентов с морфологией 0–1%, так и среди

пациентов с морфологией 2–3% при переносе нативного эмбриона в цикле стимуляции функции яичников.

Обсуждение

При каждом половом акте миллионы сперматозоидов попадают во влагалище, но только около 1000 мужских гамет достигают фаллопиевой трубы для потенциального оплодотворения яйцеклетки. Огромное сокращение количества сперматозоидов, достигающих фаллопиевой трубы, является результатом отбора при оплодотворении *in vivo*. Чтобы пройти отбор, сперматозоиды должны быть способны взаимодействовать с женскими половыми путями и проникать через клетки кумулюса и блестящую оболочку [8]. По оценкам, бесплодие затрагивает 15% пар репродуктивного возраста (15–49 лет) во всем мире, а мужское бесплодие составляет 20–70% общего бесплодия. Методы ВРТ позволяют эффективно преодолевать бесплодие, однако около 10% супружеских пар сталкиваются с неудачами оплодотворения, арестом эмбрионов и отсутствием пригодных эмбрионов для переноса в полость матки. Метод ИКСИ частично позволил преодолевать мужской фактор бесплодия, однако до настоящего момента эффективность зачатия при нарушениях сперматогенеза остается ниже по сравнению с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Исследователи пытаются улучшить селекцию сперматозоидов в эпоху ИКСИ, применяя различные методы [9, 10]. Одним из них является использование клеток кумулюса, эффективность которого была оценена в настоящей работе. Как показали клинические результаты проведенного исследования, частота имплантации (38,5% в группе ОКК против 35,9% в группе ИКСИ) в общей когорте пациентов достоверно не увеличивается при селекции сперматозоидов на клетках кумулюса. Частота успешных родов также осталась прежней (77,8% в группе ОКК против 73,8% в группе ИКСИ). Эмбриологический этап в общей когорте пациентов достоверно не улучшается. Была показана лишь тенденция к увеличению числа бластоцист отличного и хорошего качества при оплодотворении сперматозоидами, прошедшими клетки кумулюса, и как следствие, – увеличению числа эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации.

Однако при выделении групп пациентов с показателями морфологии сперматозоидов 0–1% и 2–3%, то есть при стратификации тератозооспермии на легкую и выраженную, было обнаружено достоверное увеличение процента оплодотворения (100% в группе ОКК и 77,78% в группе ИКСИ, p=0,001). Процент дорастания бластоцист отличного и хорошего качества также был достоверно выше в группе селекции сперматозоидов на ОКК (60% в группе ОКК против 50% в группе ИКСИ, p=0,004). Данные результаты указывают на целесообразность использования данного метода селекции сперматозоидов при тератозооспермии с показателями морфологически нормальных сперматозоидов 0–1%. Особенно важно использовать дополнительные критерии отбора сперматозоидов при 100% тератозооспермии (0% морфологически нормальных сперматозоидов). Действительно, при стратификации в группы по морфологии сперматозоидов нам не удалось показать значимое повышение эффективности программ лечения бесплодия методами ВРТ. В группе 0–1% частота имплантации при отборе сперматозоидов на клетках кумулюса составила 31,8%, при стандартном ИКСИ – 25,7% (p=0,62), однако прослеживалась положительная тенденция. Вероятно, при увеличении выборки можно будет получить достоверную разницу. Частота родов при тератозооспермии 0–1% также достоверно не увеличилась после селекции сперматозоидов на клетках кумулюса: 71,4% против 77,8% в группе ИКСИ, однако не были учтены женские факторы при вынашивании беременности.

При этом важным результатом настоящей работы является увеличение числа эмбрионов хорошего и отличного качества при тератозооспермии 0–1% при оплодотворении сперматозоидами, отобранными на клетках кумулюса. Это дает шанс супружеской паре без повторной стимуляции функции яичников, прохождения трансвагинальной пункции фолликулов вступить в программу переноса размороженного эмбриона и достичь долгожданной беременности. Также использование селекции на клетках кумулюса в этой когорте пациентов позволяет снизить государственные затраты на рождение 1 ребенка, поскольку стоимость полной программы ЭКО, по сравнению с криопротоколом, отличается в 3 раза.

Опубликованные результаты зарубежных авторов согласуются с полученными в данной работе результатами [5–7]. По данным исследований, эффективный подход, основанный на отборе сперматозоидов с помощью ОКК, обеспечивает безопасную селекцию сперматозоидов в чашке ИКСИ [7]. Naknam W. et al. было проанализировано 857 сиблинговых ооцитов на стадии MII, которые произвольно и поровну были поделены для оплодотворения с использованием ОКК-ИКСИ (n=429) и обычным ИКСИ (n=428) [7]. У яйцеклеток, оплодотворенных сперматозоидами, отобранными с помощью клеток кумулюса, коэффициент оплодотворения был выше, чем в группе обычного ИКСИ (85,31% против 74,77%; p<0,05). Статистически достоверных различий в коэффициенте дробления (98,09% против 98,13%; p>0,05) и частоте получения эмбрионов без фрагментаций на 3-й день (63,23% против 58,92%; p>0,05) между ОКК-ИКСИ и обычным ИКСИ не выявлено. Однако при рассмотрении дальнейшего развития, по сравнению с группой обычного ИКСИ, группа ОКК-ИКСИ показала большую частоту формирования бластоцист на 5-й день (46,52% против 38,85%; p<0,05) и бластоцист отличного качества, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации (38,72% против 24,20%; p<0,05). Кумулятивные показатели имплантации эмбрионов при ОКК-ИКСИ и при обычном ИКСИ составили 64,29 и 53,85% соответственно.

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что использование ОКК для селекции сперматозоидов в программах лечения бесплодия методами ВРТ можно рекомендовать пациентам с нарушениями сперматогенеза в виде снижения доли морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте. У таких

супружеских пар можно добиться увеличения частоты оплодотворения и развития эмбрионов до стадии бластоцисты. Это позволяет снизить затраты на стимуляцию функции яичников и добиться желанной беременности при переносе размороженного эмбриона в криоцикле. Также существенным преимуществом селекции сперматозоидов на клетках кумулюса является использование аутологичного биологического материала, в отличие от метода ПИКСИ, где на чашки Петри нанесена синтезированная ГК.

Основываясь на наших данных и результатах, опубликованных в литературе, целесообразно рекомендовать физиологическую селекцию сперматозоидов с помощью клеток кумулюса пациентам, в эякуляте которых доля сперматозоидов с нормальной морфологией составляет менее 1%, для повышения эффективности лечения бесплодия.

Литература/References

1. *Liu K., Mao X., Pan F., Chen Y., An R.* Correlation analysis of sperm DNA fragmentation index with semen parameters and the effect of sperm DFI on outcomes of ART. Sci. Rep. 2023; 13(1): 2717. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-28765-z.
2. *Yang H., Liu Y., Niu W., Yang Z., Wang Y., Jin H., Li G.* Correlation study of male semen parameters and embryo aneuploidy in preimplantation genetic testing for aneuploidy. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023; 13: 1072176. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1072176.
3. *Макарова Н.П., Лобанова Н.Н., Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н., Калинина Е.А.* Влияние преимплантационного генетического тестирования на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с мужским фактором бесплодия. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 154-64. [Makarova N.P., Lobanova N.N., Kulakova E.V., Nepsha O.S., Ekimov A.N., Kalinina E.A. Impact of preimplantation genetic testing on assisted reproductive technology outcomes in couples with male factor infertility. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 154-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.154-164.
4. *West R., Coomarasamy A., Frew L., Hutton R., Kirkman-Brown J., Lawlor M.* et al. Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes. Hum. Reprod. 2022; 37(6): 1106-25. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deac058.
5. *Wang C., Feng G., Shu J., Zhou H., Zhang B., Chen H.* et al. Cumulus oophorus complexes favor physiologic selection of spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection. Fertil. Steril. 2018; 109(5): 823-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.026.
6. *Hamze J.G., Jiménez-Movilla M., Romar R.* Sperm-binding assay using an in vitro 3D model of the mammalian cumulus-oocyte complex. Curr. Protoc. Toxicol. 2020; 86(1): e100. https://dx.doi.org/10.1002/cptx.100.
7. *Naknam W., Salang L., Sothornwit J., Amnatbuddee S., Seejorn K., Pongsritasana T., Sukkasame S.* Effect of sperm selection method by cumulus oophorus complexes and conventional sperm preparation method on sperm quality and DNA fragmentation for assisted reproduction techonology. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019; 243: 46-50. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.004.
8. *Leung E.T.Y., Lee C.L., Tian X., Lam K.K.W., Li R.H.W., Ng E.H.Y.* et al. Simulating nature in sperm selection for assisted reproduction. Nat. Rev. Urol. 2022; 19(1): 16-36. https://dx.doi.org/10.1038/s41585-021-00530-9.
9. *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.
10. *Чистякова А.В., Макарова Н.П., Лобанова Н.Н., Смольникова В.Ю.* Возможности повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий с помощью селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах. Акушерство и гинекология. 2022; 5: 30-4. [Chistyakova A.V., Makarova N.P., Lobanova N.N., Smolnikova V.Yu. Possibilities for increasing the effectiveness of assisted reproductive technology programs using cumulus-oocyte complex-induced sperm selection. Obstetrics and Gynecology. 2022; (5): 30-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.30-34.

Поступила 01.03.2023
Принята в печать 31.03.2023
Received 01.03.2023
Accepted 31.03.2023

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, Ph.D., 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.

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2023

Х.П. АЛИМОВА[1], Г.А. ВОИТОВА[1,2]

СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ COVID-19

[1]ГУ «Республиканская специализированная инфекционная больница Зангиота №1», Ташкентская область, Узбекистан
[2]Ташкентский городской центр репродуктивного здоровья женщин, Ташкент, Узбекистан

Цель: *Провести структурный анализ нарушений психоэмоционального статуса беременных женщин с пневмонией COVID-19.*

Материалы и методы*: Проспективное исследование включало 3080 беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2; из них 889 находились в I триместре, 1056 – во II и 1135 – в III триместре беременности. В подавляющем большинстве (64,3%; 1980/3080) случаев диагностировано среднетяжелое течение пневмонии COVID-19. Выявление и оценка степени тяжести психоэмоциональных нарушений проводились по шкалам оценки тревожных расстройств GTP-7, посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) IES-6 и депрессивного синдрома PHQ-9.*

Результаты: *У значительной части (80,1%; 2467/3080) беременных женщин на фоне инфицирования COVID-19 отмечаются психоэмоциональные нарушения, со 100% (n=1056) показателем во II триместре беременности. Депрессивный синдром был выражен в I триместре, а тревожные состояния и ПТСР были более характерны для II триместра беременности. Отмечено повышение встречаемости смешанных расстройств психики по мере повышения статуса беременности. Большая часть беременных женщин с психоэмоциональными расстройствами (51,5%; 1585/3080) были отнесены к когорте среднетяжелого течения COVID-19. В самой же структуре среднетяжелого течения пневмонии COVID-19 преобладали случаи ПТСР (59,5%; 1178/1980). Практически равную частоту встречаемости имели ПТСР среди беременных с COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени (54,3 и 52,7% соответственно), так же, как и тревожные (28,6 и 28,4% соответственно) и депрессивные (17,1 и 18,9% соответственно) состояния. Высокая частота встречаемости смешанных психоэмоциональных расстройств была характерна для беременных женщин с пневмонией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени – 46,7 и 52,7% соответственно, что свидетельствует об усугублении клинической картины психоэмоциональных нарушений на фоне прогрессирования пневмонии COVID-19.*

Заключение: *Психоэмоциональные нарушения на фоне инфицирования COVID-19 характерны для значительной части беременных женщин. При этом их раннее выявление с использованием специализированных шкал-опросников (GTP-7, IES-6 и PHQ-9) может способствовать своевременному подключению психологической составляющей терапевтической тактики и предупредить неблагоприятные перинатальные и социальные последствия.*

Ключевые слова: *беременность, пневмония COVID-19, тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство.*

Вклад авторов: Алимова Х.П. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Воитова Г.А. – сбор данных для анализа и их статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом РСИБ Зангиота-1 Минздрава Узбекистана.
Согласие пациентов на публикацию: В ходе клинической работы пациенты подписывали информационное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у авторов.

Для цитирования: Алимова Х.П., Воитова Г.А. Структурный анализ нарушений психологического состояния беременных с пневмонией COVID-19. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 100-107
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.208

©A group of authors, 2023

KH.P. ALIMOVA[1], G.A. VOITOVA[1,2]

THE STRUCTURAL ANALYSIS OF MENTAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 PNEUMONIA

[1]Republican Specialized Infectious Diseases Zangiota-1 Hospital, Tashkent Region, Uzbekistan
[2]Tashkent City Center of Women's Reproductive Health, Tashkent, Uzbekistan

Objective: *To make a structural analysis of psychoemotional disorders in pregnant women with COVID-19 pneumonia. Hamilton Anxiety Rating Scale*

Materials and methods: *The prospective investigation enrolled 3080 pregnant women infected with SARS-CoV-2; of them 889 were in the first trimester; 1056 and 1135 were in the second and third trimesters, respectively. The vast majority (64.3%; 1980/3080) of cases were diagnosed with moderate COVID-19 pneumonia. Psychoemotional disorders were identified and its severities were assessed using. The Hamilton Anxiety Rating Scale-7 was used to identify psychoemotional disorders and to assess their severity; posttraumatic stress disorders (PTSDs) were detected using the IES-6 and depressive syndrome was identified using the PHQ-9.*

Results: *A considerable part (80.1%; 2467/3080) of pregnant women during COVID-19 infection was noted to have psychoemotional disorders; with 100% (n=1056) in the second trimester of pregnancy. Depressive syndrome was evident in the first trimester, while anxiety states and PTSDs were more characteristic for the second trimester. There was a higher incidence of mixed mental disorders with the higher pregnancy status. The most of pregnant women with psychoemotional disorders (51.5%; 1585/3080) was assigned to a cohort of patients with moderate COVID-19; in the same pattern of moderate COVID-19 pneumonia, there was a preponderance of cases of PTSDs (59.5%; 1178/1980).*

PTSDs showed a practically equal incidence among pregnant women with severe and very severe COVID-19 (54.3 and 52.7%, respectively), as well as anxiety (28.6 and 28.4%, respectively) and depressive (17.1 and 18.9, respectively) states. The high incidence of mixed psychoemotional disorders was characteristic for pregnant women with severe and very severe COVID-19 pneumonia (46.7 and 52.7%, respectively, which indicates the aggravation of the clinical presentations of psychoemotonal disorders during COVID-19 pneumonia progression.

Conclusion: *Psychocuxoemotional disorders during COVID-19 infection are characteristic for a considerable part of pregnant women. Moreover, their early detection using specialized questionnaire scales (HARS-7, IES-6, and PHQ-9) can be favorable to the timely inclusion of a psychological component of treatment policy and prevent poor perinatal and social consequences.*

Keywords: *pregnancy, COVID-19 pneumonia, anxiety, depression, posttraumatic stress disorder.*

Authors' contributions: Alimova Kh.P. – development of the design of the investigation, analysis of the findings, writing the text of the manuscript; Voitova G.A. – collection of data to be analyzed and their statistical processing, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee, Republican Specialized Infectious Diseases Zangiota-1 Hospital, Ministry of Health of Uzbekistan.
Patient Consent for Publication: During the clinical trial, the patients signed an informed consent form to publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the conclusions of this investigation are available upon request from the authors.

For citation: Alimova Kh.P., Voitova G.A.
The structural analysis of mental disorders in pregnant women with COVID-19 pneumonia.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 100-107 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.208

По данным ВОЗ, пандемия COVID-19, став глобальной проблемой мирового здравоохранения, наиболее остро отражается на женщинах, находящихся на различных этапах беременности – от зачатия до родов, а также в послеродовом периоде [1, 2]. Известно, что при беременности на фоне изменений в иммунной и сердечно-легочной системе создаются благоприятные условия для развития респираторных вирусных инфекций [3]. В настоящее время имеются противоречивые данные относительно большей подверженности беременных женщин инфицированию COVID-19, а также не существует конкретных рекомендаций относительно диагностики, лечения и социально-психологического сопровождения при беременности с COVID-19 [4]. Отмечается, что клиническая картина инфекции COVID-19 у беременных сопоставима с таковой у инфицированных небеременных женщин, а частыми симптомами являются лихорадка, кашель, миалгия, боль в горле [5].

Исследованиями показано, что летальность при COVID-19 среди беременных достигает 25%; частота преждевременных родов составляет от 4,3 до 25,0%, преэклампсии – 5,9%, выкидышей – 14,5%, преждевременного разрыва плодных оболочек – 9,2% и задержки роста плода – 2,8–25,0% [6].

Наиболее острой и малоизученной остается проблема, связанная с влиянием пандемии на психоэ-

моциональное состояние беременных и женщин в ближайшем послеродовом периоде. Так, результаты целого ряда исследований показали, что беременные женщины имеют самые высокие показатели депрессии, тревоги и стресса, которые могут усугубляться пандемическим контекстом COVID-19 [7–9].

Также было отмечено, что беременные женщины, испытавшие сильный стресс, связанный с инфицированием COVID-19, имеют наиболее высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов [10]. Большинство клиницистов стремятся лучше понять ее феноменологию, сделав акцент на содержание коллективного беспокойства с помощью проведения различных контент-анализов и разработки системных подходов к психокоррекции возникших состояний, что позволит значительно смягчить акушерские и соматические осложнения, возникающие во время беременности, как последствия стресса [11, 12].

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось проведение структурного анализа нарушений психоэмоционального статуса беременных женщин с пневмонией COVID-19.

Материалы и методы

Фундаментом исследования послужили результаты обследования и лечения 3080 беременных женщин и молодых матерей, инфицированных SARS-CoV-2 во время пандемии COVID-19 в условиях родильного отделения Республиканской специализированной инфекционной больницы Зангиота № 1 с декабря 2020 г. по 1 января 2022 г.

Большинство женщин (48,0%; 1478/3080) находились в возрастном диапазоне 26–30 лет, а также большинство женщин (84,0%; 2586/3080) не имели выкидышей в анамнезе. По количеству беременностей в анамнезе больше всего отмечено случаев с двумя (31,0%; 956/ 3080) и одной беременностью (27,5%; 847/3080) в анамнезе. Всего 5,9% (183/ 3080) беременных были первородящими (табл. 1). На момент поступления больных в стационар в I триместре беременности (<13 недель гестации) находились 889/3080 женщин (28,9%), во II триместре (13–27 недель гестации) – 1056/3080 женщин (34,3%) и больше всего в III триместре беременности (⩾28 недель гестации) – 1135/3080 женщин (36,8%). Согласно международным критериям оценки степени тяжести инфекции COVID-19, у беременных женщин в подавляющем большинстве (64,3%; 1980/3080) случаев диагностировано среднетяжелое течение пневмонии. Клиническая картина беременных с инфекцией COVID-19 была представлена двусторонней пневмонией у 48,0% (1478/3080). При этом до 50% поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии имели большинство (60,0%; 1848/3080) пациенток.

Экстрагенитальные заболевания отмечались у 1232/3080 (40,0%) пациенток и были представлены: вегетососудистой дистонией, гипертонической болезнью различной степени тяжести, хроническим бронхитом, тонзиллитом, хроническим пиелонефритом, хроническим гастритом, колитом, панкреатитом, аутоиммунным тиреоидитом, метаболическим синдромом, ожирением, миопией. У 943 пациенток отмечалось сочетание различных заболеваний. Гинекологические заболевания в анамнезе: эктопия шейки матки, воспалительные заболевания матки и ее придатков, опухоли и опухолевидные образования яичников, миома матки, внематочная беременность, бесплодие различного генеза отмечались у 914 пациенток.

Выявление и оценка степени тяжести психоэмоциональных нарушений проводились по шкале оценки тревожных расстройств ГТР-7, шкале оценки посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) IES-6 и шкале оценки депрессивного синдрома PHQ-9 [13–16]. Выявление сочетанной психоэмоциональной патологии производили по специальной объединенной шкале PHQ-ADS, которая представляет собой сумму баллов из опросников PHQ-9 и ГТР-7 (максимальный балл 48, сочетание ПТСР, тревоги и депрессии проявляется при 20 и более баллах).

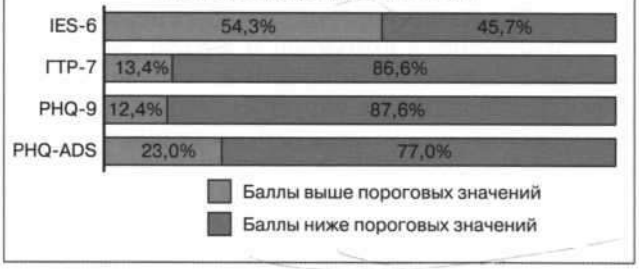
Результаты

По результатам заполнения специализированных шкал и опросников, за весь период исследования значительная часть женщин (80,1%; 2467/3080) набрали баллы на уровне или выше пороговых значений, что было характерно для умеренного и выраженного ПТСР, умеренной и выраженной тревоги и клинически значимой депрессии. В структуре психоэмоциональных нарушений 54,3% (1671/3080) приходилось на ПТСР (⩾2,0 балла по шкале IES-6); 13,4% (413/3080) больных имели клинические проявления от умеренной до выраженной тревоги (⩾5 баллов по шкале ГТР-7), а депрессивные состояния различной степени выраженности отмечали 12,4% (383/3080) женщин (⩾10 баллов по шкале PHQ-9).

Таким образом, в более чем половине случаев мы сталкивались с ПТСР, из числа которых в 712/3080 случаях (23,0%) диагностировали сочетанные нарушения психоэмоционального состояния, т.е. к имеющимся расстройствам присоединялись клинические проявления тревоги и/или депрессии (рис. 1, табл. 2).

Исходя из периода беременности на момент поступления женщин с пневмонией COVID-19 в стационар, сроки гестации до 13 недель (I триместр) характеризовались преобладанием ПТСР, что было выявлено в 42,0% (374/889) случаев. Также

Рис. 1. Результаты оценки психоэмоциональных нарушений у беременных женщин с COVID-19 по специализированным шкалам



в I триместре в 19,8% (176/889) случаев отмечались депрессивные состояния и в 9,2% (82/889) – тревожные расстройства (табл. 2). Таким образом, частота встречаемости различных психоэмоциональных нарушений у беременных женщин на фоне инфицирования COVID-19 в I триместре беременности составила 71,1% (632/889).

Во II триместре беременности (13–27-я недели гестации) в 100% (1056/1056) случаев отмечаются ПТСР, тревога или депрессия от умеренной до выраженной степени тяжести, определяемые по специальным шкалам IES-6, GTP-7 и PHQ-9. При этом наибольшую частоту (68,0%; 718/1056) имеет ПТСР (табл. 2). По встречаемости сочетанной психоэмоциональной патологии при беременности на фоне COVID-19 данный период гестации также имеет статистически значимые высокие цифры по отношению к другим триместрам – 50,6% (534/1056) против 2,7% (24/ 889) в I триместре и 13,6% (154/ 1135) в III триместре беременности (табл. 2). Среди женщин в III периоде беременности (≥28 недель гестации) наиболее высокой также была встречаемость ПТСР, составив 51,0% (579/1135). Тревожные расстройства диагностированы в 11,1% (126/1135) случаев; депрессивные состояния были наименьшими, составив 6,5% (74/1135).

Выявлена сравнительно большая частота встречаемости психоэмоциональных расстройств (51,5%;

Таблица 1. Общая характеристика беременных женщин с COVID-19 (*n*=3080)

Показатель	*n*	%
Возраст, лет		
18–25	998	32,4
26–30	1478	48,0
31–40	604	19,6
Наличие беременностей в анамнезе		
0	183	5,9
1	847	27,5
2	956	31,0
3	522	16,9
4	572	18,6
Наличие выкидышей в анамнезе		
0	2586	84,0
1	432	14,0
2	44	1,4
3	16	0,6
Статус беременности		
I триместр	889	28,9
II триместр	1056	34,3
III триместр	1135	36,8
Тяжесть пневмонии COVID-19		
Легкая степень	536	17,4
Средняя тяжесть	1980	64,3
Тяжелое течение	490	15,9
Крайне тяжелое течение	74	2,4
Объем поражения легочной ткани		
КТ-1, поражено менее 25% легких	524	17,0
КТ-2, поражено 25–50% легких	1324	43,0
КТ-3, поражено 50–75% легких	1106	35,9
КТ-4, поражено более 75% легких	126	4,1

1585/3080) в когорте среднетяжелого течения (n=1980) COVID-19 (рис. 3). В самой же структуре среднетяжелого течения пневмонии COVID-19 большая часть женщин (59,5%; 1178/1980) имели клинику ПТСР (более 2 баллов по шкале IES-6); в остальных случаях отмечались чисто тревожные (10,1%; 200/1980; более 5 баллов по ГТР-7) и депрессивные (10,5%; 207/1980; более 10 баллов по шкале PHQ-9) состояния (табл. 3, рис. 4). Практически равную частоту встречаемости имели ПТСР среди беременных с COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени (54,3 и 52,7% соответственно), так же, как и тревожные (28,6 и 28,4% соответственно) и депрессивные (17,1 и 18,9% соответственно) состояния.

Рис. 2. Распределение женщин с пневмонией COVID-19 по статусу беременности

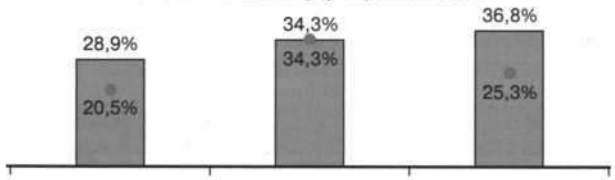
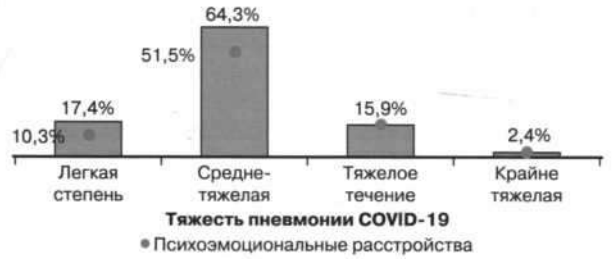


Рис. 3. Распределение беременных по степени тяжести клинической картины пневмонии COVID-19 с частотой встречаемости психоэмоциональных нарушений



Высокая частота встречаемости смешанных психоэмоциональных расстройств, оцененных по шкале PHQ-ADS выше 19 баллов, была характерна для беременных женщин с пневмонией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени – 46,7 и 52,7% соответственно (рис. 4, табл. 3). Таким образом, с усугублением клинической картины пневмонии COVID-19 отмечалась 100% распространенность психоэмоциональных расстройств.

Чисто депрессивный синдром имеет высокую частоту в I триместре, проявляется во II триместре со значимо низкой частотой и имеет наименьшую частоту встречаемости в III триместре. Данное обстоятельство обуславливалось увеличением количества женщин с ПТСР и сочетаниями депрессии с тревогой по мере повышения статуса беременности.

Обсуждение

С пандемией COVID-19 практически всеми клиницистами отмечается значительное возрастание психоэмоциональных расстройств. Так, Green S.M. et al. (2021) провели исследование с участием 84 беременных, из которых у одной трети основные опасения были связаны с влиянием COVID-19 на течение беременности, а 40% беспокойств – с перинатальным контекстом [17].

Таблица 2. Распределение пациенток по результатам опроса в аналитической выборке в целом и по статусу беременности

	I триместр, <13 недель (n=889)	II триместр, 13–27 недель (n=1056)	III триместр, ≥28 недель (n=1135)	Всего (n=3080)
IES-6				
≥2	374 (42,0%)	718 (68,0%)	579 (51,0%)	1671 (54,3%)
<2	515 (58,0%)	338 (32,0%)	556 (49,0%)	1409 (45,7%)
ГТР-7				
≥5	82 (9,2%)	205 (19,4%)	126 (11,1%)	413 (13,4%)
≤4	807 (90,8%)	851 (80,6%)	1009 (88,9%)	2667 (86,6%)
PHQ-9				
≥10	176 (19,8%)	133 (12,6%)	74 (6,5%)	383 (12,4%)
≤9	713 (80,2%)	923 (87,4%)	1061 (93,5%)	2697 (87,6%)
PHQ-ADS				
≥19	24 (2,7%)	534 (50,6%)	154 (13,6%)	712 (23,0%)
≤18	865 (97,3%)	522 (49,4%)	981 (86,4%)	2368 (77,0%)
Всего				
+	632 (71,1%)	1056 (100%)	779 (68,6%)	2467 (80,1%)
-	257 (28,9%)	0 (0,0%)	356 (31,4%)	613 (19,9%)

В период май–июнь 2020 г. в 64 странах был проведен анонимный перекрестный онлайн-опрос беременных и родильниц. Данные этих исследований были размещены на платформе Pregistry для исследований COVID-19 (https://corona.pregistry.com) на 12 языках. Участники выполнили измерения по демографическим характеристикам, воздействию COVID-19 и беспокойству, а также симптомам психического здоровья, включая посттравматический стресс по шкале IES-6, тревогу/депрессию по шкале PHQ-4 и одиночество по шкале UCLA-3 [18, 19]. Из 6894 участников значительная часть женщин набрала баллы на уровне или выше пороговых значений для повышенного ПТСР (2979 [43%]), тревоги/депрессии (2138 [31%]) и одиночества (3691 [53%]). Наиболее часто сообщаемые опасения были связаны с беременностью и родами, в том числе с невозможностью посещения родственниками после родов (59%), с заражением ребенка COVID-19 (59%), с отсутствием поддерж-

Рис. 4. Частота встречаемости психоэмоциональных нарушений при различных степенях тяжести пневмонии COVID-19

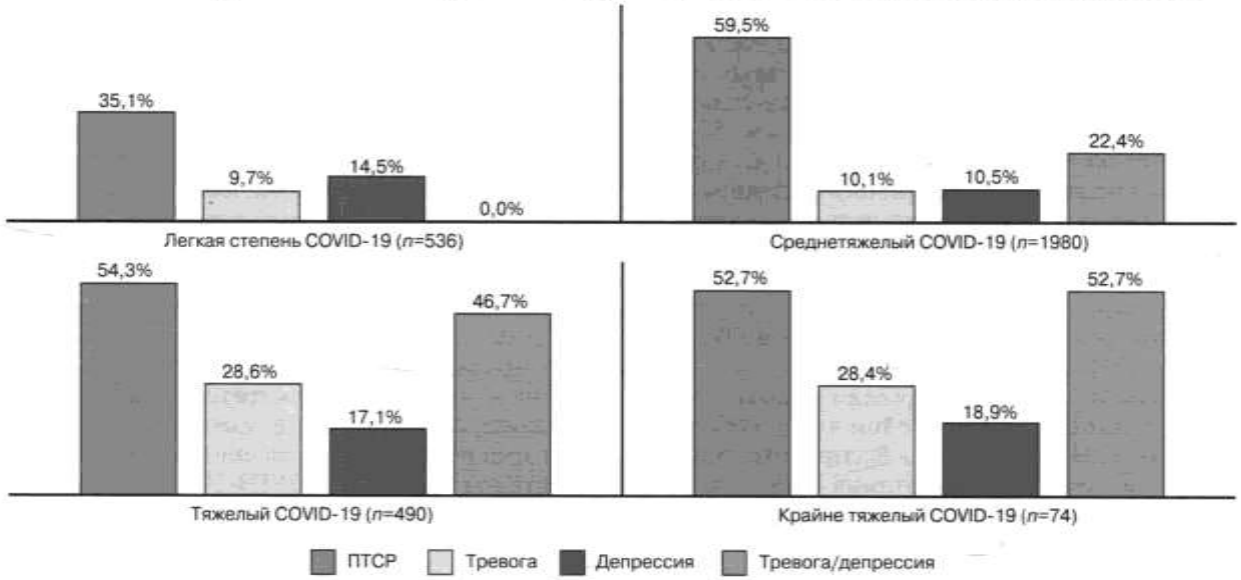


Таблица 3. Распределение пациенток по результатам опроса в аналитической выборке по степени тяжести пневмонии COVID-19

	Легкая степень COVID-19 (*n*=536)	Среднетяжелый COVID-19 (*n*=1980)	Тяжелый COVID-19 (*n*=490)	Крайне тяжелый (*n*=74)	Всего (*n*=3080)
IES-6					
≥2	188 (35,1%)	1178 (59,5%)	266 (54,3%)	39 (52,7%)	1671 (54,3%)
<2	348 (64,9%)	802 (40,5%)	224 (45,7%)	35 (47,3%)	1409 (45,7%)
ГТР-7					
≥5	52 (9,7%)	200 (10,1%)	140 (28,6%)	21 (28,4%)	413 (13,4%)
≤4	484 (90,3%)	1780 (89,9%)	350 (71,4%)	53 (71,6%)	2667 (86,6%)
PHQ-9					
≥10	78 (14,6%)	207 (10,5%)	84 (17,1%)	14 (18,9%)	383 (12,4%)
≤9	458 (85,4%)	1773 (89,5%)	406 (82,9%)	60 (81,1%)	2697 (87,6%)
PHQ-ADS					
≥19	0 (0,0%)	444 (22,4%)	229 (46,7%)	39 (52,7%)	712 (23,0%)
≤18	536 (100%)	1536 (77,6%)	261 (53,3%)	35 (47,3%)	2368 (77,0%)
Всего					
+	318 (59,3%)	1585 (80%)	490 (100%)	74 (100%)	2467 (80,1%)
-	218 (40,7%)	395 (20%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	613 (19,9%)

ки во время родов (55%), изменениями в плане родов (41%). Большее беспокойство, связанное с детьми (т. е. ненадлежащий уход за детьми, риск их заражения), и пропуски визитов к врачу были связаны со значительно более высокими шансами посттравматического стресса, тревоги/депрессии и одиночества [18, 19].

Farrell T. et al. (2020) по результатам своих исследований также выявили высокую распространенность тревожной и депрессивной симптоматики (34,4 и 39,2% соответственно) по шкале PHQ-ADS в одной из самых экономически развитых стран мира – Катаре [20].

Alfayumi-Zeadna S. et al. (2020) оценили распространенность симптомов перинатальной депрессии во время пандемии COVID-19 среди арабских и еврейских женщин в Израиле. Выборка включала 730 перинатальных женщин (604 еврейки и 126 арабок). Распространенность перинатальной депрессии во всей исследуемой популяции составила 40%, среди арабских женщин была значительно выше, чем среди еврейских (58% против 36%, $p<0,001$). Более высокие значения перинатальной депрессии были в значительной степени связаны с симптомами тревоги ($p<0,001$) и стресса на фоне COVID-19 ($p< 0,001$) [21].

Ceulemans M. et al. (2021) провели исследование у 9041 женщины с COVID-19 (в том числе 3907 беременных и 5134 кормящих). Распространенность больших депрессивных симптомов составила 15% в когорте беременных и 13% в когорте грудного вскармливания. Симптомы генерализованной тревоги от умеренной до тяжелой были обнаружены у 11 и 10% беременных и кормящих женщин. Факторами риска, связанными с плохим психическим здоровьем, являлись: наличие хронических психических заболеваний, хронических соматических заболеваний в послеродовом периоде, курение, незапланированная беременность, профессиональный статус [22].

В нашем исследовании с участием 3080 беременных женщин показано влияние статуса беременности на распространенность нарушений психоэмоционального статуса в каждом периоде гестации. Так, женщин с ПТСР и сочетаниями депрессии с тревогой было значимо больше во II триместре беременности; меньшая частота имела место среди женщин в I триместре беременности, что было показано путем частного и общего структурного анализа. Также показано влияние тяжести пневмонии COVID-19 на частоту развития тревожных расстройств и сочетанных нарушений психоэмоционального статуса при беременности. Большая часть беременных женщин с психоэмоциональными расстройствами (51,5%; 1585/3080) были отнесены к когорте среднетяжелого течения COVID-19.

Резюмировать обсуждение можно результатами исследования, полученными Chen Q. et al. (2022), которые показали, что пандемия COVID-19 может оказать пагубное влияние на психическое здоровье женщин после родов. Изучение распространенности и факторов риска депрессии среди женщин в послеродовом периоде могло бы пролить некоторый свет на их психоэмоциональное состояние. Это позволило бы предложить ряд мер поддержки и специализированные вмешательства во время пандемии COVID-19 для улучшения исходов матерей и младенцев. Авторами было настоятельно рекомендовано провести гораздо больше исследований психологического благополучия матерей во время пандемии COVID-19 в странах со средним и низким уровнем дохода [23].

Заключение

Психоэмоциональные нарушения на фоне инфицирования COVID-19 характерны для значительной части (80,1%; 2467/3080) беременных женщин, со 100% (n=1056) показателем во II триместре беременности. Депрессивный синдром наиболее часто выявляется в I триместре, а тревожные состояния и ПТСР более характерны для женщин во II триместре беременности. Обращает на себя внимание также увеличение количества женщин с ПТСР и сочетаниями депрессии с тревогой по мере повышения статуса беременности. Высокая частота встречаемости смешанных психоэмоциональных расстройств выявляется среди беременных женщин с пневмонией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени – 46,7 и 52,7% соответственно, что свидетельствует об усугублении клинической картины психоэмоциональных нарушений на фоне прогрессирования пневмонии COVID-19.

Литература/References

1. ВОЗ. Практические аспекты организации ведения случаев COVID-19 в лечебных учреждениях и на дому. Женева: ВОЗ; 2020. [WHO. Practical aspects of COVID-19 case management in health facilities and homes. Geneva: WHO; 2020. (in Russian)].
2. *Ayaz R., Hocaoğlu M., Günay T., Yardımcı O.D., Turgut A., Karateke A.* Anxiety and depression symptoms in the same pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. J. Perinat. Med. 2020; 48(9): 965-70. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0380.
3. *Poon L.C., Yang H., Lee J.C., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y.* et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 55(5): 700-8. https://dx.doi.org/10.1002/uog.22013.
4. *Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M.* et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020; 2(2): 100107. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
5. *Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C.* Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020; 56(1): 15-27. https://dx.doi.org/10.1002/uog.22088.
6. *Diriba K., Awulachew E., Getu E.* The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Med. Res. 2020; 25(1): 39. https://dx.doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w.
7. *López-Morales H., Del Valle M.V., Canet-Juric L., Andrés M.L., Galli J.I., Poó F., Urquijo S.* Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. Psychiatry Res. 2021; 295: 113567. https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113567.
8. *Tomfohr-Madsen L.M., Racine N., Giesbrecht G.F., Lebel C., Madigan S.* Depression and anxiety in pregnancy during COVID-19: A rapid review and

meta-analysis. Psychiatry Res. 2021; 300: 113912. https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113912.

9. *Esteban-Gonzalo S., Caballero-Galilea M., González-Pascual J.L., Álvaro-Navidad M., Esteban-Gonzalo L.* Anxiety and worries among pregnant women during the COVID-19 pandemic: a multilevel analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(13): 6875. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18136875.
10. *Ahmad M., Vismara L.* The sychological impact of COVID-19 pandemic on women's mental health during pregnancy: a rapid evidence review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(13): 7112. https://dx.doi.org/ 10.3390/ijerph18137112.
11. *Green S.M., Furtado M., Inness B.E., Frey B.N., McCabe R.E.* Characterizing worry content and impact in pregnant and postpartum women with anxiety disorders during COVID-19. Clin. Psychol. Psychother. 2022; 29(3):1144-57. https://dx.doi.org/10.1002/cpp.2703.
12. *Ostacoli L., Cosma S., Bevilacqua F., Berchialla P., Bovetti M., Carosso A.R.* et al. Psychosocial factors associated with postpartum psychological distress during the Covid-19 pandemic: a cross-sectional study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20(1):703. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03399-5.
13. *Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B., Löwe B.* A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. Arch. Intern. Med. 2006; 166(10): 1092-7. https://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092.
14. Опросник ГТР-7 (GAD-7) и рекомендации WFSBP по терапии генерализованного тревожного расстройства. Журнал «Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева». 2013; 2: 71. [The GTR-7 (GAD-7) questionnaire and the WFSBP guidelines for therapy of generalized anxiety disorder. The V.M. Bekhterev Journal of Psychiatry and Medical Psychology. 2013; (2): 71. (in Russian)].
15. *Thoresen S., Tambs K., Hussain A., Heir T., Johansen V.A., Bisson J.I.* Brief measure of posttraumatic stress reactions: impact of Event Scale-6. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2010; 45(3): 405-12. https://dx.doi.org/10.1007/s00127-009-0073-x.
16. *Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г., Курсаков А.А., Выгодин В.А.* Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(3): 18-24. [Pogosova N.V., Dovzhenko T.V., Babin A.G., Kursakov A.A., Vygodin V.A. Russian version of the PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detecting depression in general medical outpatients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(3): 18-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
17. *Green S.M., Inness B., Furtado M., McCabe R.E., Frey B.N.* Evaluation of an augmented cognitive behavioural group therapy for perinatal generalized anxiety disorder (GAD) during the COVID-19 pandemic. J. Clin. Med. 2021; 11(1): 209. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11010209.
18. *Basu A., Kim H.H., Basaldua R., Choi K.W., Charron L., Kelsall N.* et al. A cross-national study of factors associated with women's perinatal mental health and wellbeing during the COVID-19 pandemic. PLoS One. 2021; 16(4): e0249780. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249780.
19. *Wyszynski D.F., Hernandez-Diaz S., Gordon-Dseagu V., Ramiro N., Basu A., Kim H.H., Koenen K.C.* Frequency and source of worries in an International sample of pregnant and postpartum women during the Covid-19 pandemic. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21(1): 768. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04241-2.
20. *Farrell T., Reagu S., Mohan S., Elmidany R., Qaddoura F., Ahmed E.E.* et al.. The impact of the COVID-19 pandemic on the perinatal mental health of women. J. Perinat. Med. 2020; 48(9): 971-6. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0415.
21. *Alfayumi-Zeadna S., Bina R., Levy D., Merzbach R., Zeadna A.* Elevated perinatal depression during the COVID-19 pandemic: A National Study among Jewish and Arab Women in Israel. J. Clin. Med. 2022; 11(2): 349. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11020349.
22. *Ceulemans M., Foulon V., Ngo E., Panchaud A., Winterfeld U., Pomar L.* et al. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic-A multinational cross-sectional study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021; 100(7): 1219-29. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14092.
23. *Chen Q., Li W., Xiong J., Zheng X.* Prevalence and risk factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic: a literature review and meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022; 19(4): 2219. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19042219.

Поступила 02.09.2022
Принята в печать 28.11.2022
Received 02.09.2022
Accepted 28.11.2022

Сведения об авторах:
Алимова Хилола Пулатовна, д.м.н., заместитель директора, ГУ «Республиканская специализированная инфекционная больница Зангиота-1», Khilola.Alimova69@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9358-1825, 100059, Узбекистан, Ташкент, Яккасарой район, ул. Джамбула, д. 6.
Воитова Гавхар Алишеровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач-перинатальный психолог, Ташкентский городской центр репродуктивного здоровья женщин; с.н.с., ГУ «Республиканская специализированная инфекционная больница Зангиота №1», gavharv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7575-294X, 111805, Узбекистан, Ташкентская область, Зангиатинский район, ул. К. Абдуллаева, д. 42.

Authors' information:
Khilola P. Alimova, Dr. Med. Sci., Deputy Director, Republican Specialized Infectious Disease Hospital Zangiota No. 1, Khilola.Alimova69@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9358-1825, 100059, Uzbekistan, Tashkent, Yakkasaroy district, Dzambula str., 6.
Gavkhar A. Voitova, M.D., obstetrician-gynecologist, perinatal psychologist, Tashkent City Center of Women's Reproductive Health; Senior Researcher, Republican Specialized Infectious Diseases Hospital Zangiota No. 1, gavharv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7575-294X, 111805, Uzbekistan, Tashkent region, Zangiata district, K. Abdullayev str., 42.

©Коллектив авторов, 2023

В.Н. ЛОКШИН[1], Е. АСКАР[1,2], А.Н. РЫБИНА[1,2], А.Т. АБШЕКЕНОВА[1,2], Ш.К. КАРИБАЕВА[1,2], Р.К. ВАЛИЕВ[1]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОВГИАЛУРОНИДАЗЫ АЗОКСИМЕРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ

[1]ТОО «Международный клинический центр репродуктологии PERSONA», Алматы, Казахстан
[2]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

Цель: *Оценить эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации (RIF).*

Материалы и методы: *Исследованы 84 женщины с хроническим эндометритом и RIF, которым проведены лечение методом ЭКО/ИКСИ в Международном клиническом центре репродуктологии PERSONA (Алматы, Казахстан) с января 2020 г. по январь 2022 г. и наблюдение в течение 9 месяцев после лечения. Выделены 2 группы по методу лечения: основная группа – антибактериальная терапия в сочетании с бовгиалуронидазы азоксимером; контрольная группа – только антибактериальная терапия.*

Результаты: *Отрицательный результат на экспрессию $CD138^+$ клеток в основной группе после лечения был значительно чаще, чем в группе контроля (0,88±1,27 против 6,48±7,40, p=0,00014). Частота наступления беременности в первом цикле после переноса единственного замороженного-оттаянного эмбриона в основной группе лечения была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (78% против 41,1%; p<0,001). Соответственно, частота живорождения также была выше в основной группе (62% против 32,3%; p=0,008).*

Заключение: *Хронический эндометрит часто встречается у женщин с RIF. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в сочетании с антибактериальной терапией, значительное снижение экспрессии $CD138^+$ клеток, увеличение частоты наступления беременности и живорождения у данной категории женщин.*

Ключевые слова: *хронический эндометрит, $CD138^+$, бовгиалуронидазы азоксимер, исходы ЭКО/ИКСИ, RIF.*

Вклад авторов: Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е. – концепция; Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Аскар Е. – научный дизайн; Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. – интерпретация данных; Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. – создание научной статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Данное исследование проводилось на безвозмездной основе.
Одобрение Этического комитета: Этическое одобрение было получено от Локальной этической комиссии Международного клинического центра репродуктологии PERSONA в декабре 2019 г.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Локшин В.Н., Аскар Е., Рыбина А.Н., Абшекенова А.Т., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К. Опыт применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 108-112
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.119

©A group of authors, 2023

V.N. LOKSHIN[1], Y. ASKAR[1,2], A.N. RYBINA[1,2], A.T. ABSHEKENOVA[1,2], SH.K. KARIBAYEVA[1,2], R.K. VALIEV[1]

EXPERIENCE WITH BOVHYALURONIDASE AZOXIMER USED IN THE COMBINATION TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES

[1]"PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, Almaty, Kazakhstan
[2]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Objective: *To evaluate the efficiency of using bovhyaluronidase azoximer in the combination treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures (RIFs).*

Materials and methods: *Examinations were made in 84 women with chronic endometritis and RIFs who had been treated using in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) in the "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology (Almaty, Kazakhstan) in January 2020 to January 2022 and followed up within 9 months after treatment. Two groups were identified by the treatment method: a study group that received*

antibacterial therapy in combination with bivhyaluronidase azoximer; a control group used antibacterial therapy alone.

Results: *After treatment, a negative result to the expression of CD138⁺ cells was considerably frequent in the study group than in the control group (0.88±1.27 versus 6.48±7.40; p=0.00014). The pregnancy rate in the first cycle after transfer of a single frozen-thawed embryo was statistically higher in the study group than in the control group (78% versus 41.1%; p<0.001). Accordingly, the live birth rate was also higher in the study group than in the control group (62% versus 32.3%; p=0.008).*

Conclusion: *Chronic endometritis frequently occurs in women with RIFs. The results of the conducted study showed the high efficiency of using bovhyaluronidase azoximer in combination with antibacterial therapy, a substantial reduction in the expression of CD138⁺ cells, and increases in the rate of pregnancy, and the live birth rates in this category of women.*

Keywords: *chronic endometritis, CD138⁺, bovhyaluronidase azoximer, outcomes of IVF/ICSI, RIF.*

Authors' contributions: Abshekenova A.T., Rybina A.N., Askar E. – concept; Lokshin V.N., Rybina A.N., Askar E. – scientific design; Lokshin V.N., Abshekenova A.T., Rybina A.N., Askar E., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. – interpretation of the findings; Lokshin V.N., Abshekenova A.T., Rybina A.N., Askar E., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. – creation of the scientific article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: This investigation has been conducted free of charge.
Ethical Approval: The ethic approval has been obtained from the Local Ethics Committee, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, in December 2019.
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: Lokshin V.N., Askar E., Rybina A.N., Abshekenova A.T., Karibaeva Sh.K., Valiev R.K. Experience with bovhyaluronidase azoximer used in the combination treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 108-112 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.119

Хронический эндометрит (ХЭ) – воспалительное заболевание, характеризующееся наличием маркера плазматических клеток CD138⁺ в строме эндометрия [1–4]. ХЭ встречается в 9–44% случаев у женщин с бесплодием, ассоциированным с неудачами имплантации и повторными потерями беременности [2, 3, 5, 6]. ХЭ трудно диагностировать, поскольку это заболевание не проявляется типичными клиническими или ультразвуковыми симптомами. В последнее время диагностика и лечение ХЭ привлекают больше внимания репродуктологов из-за его потенциальной связи с различными подгруппами репродуктивных неудач [4]. Гистероскопия остается «золотым стандартом» в диагностике ХЭ, однако процедура оценки зависит от оператора, что может снизить достоверность положительных результатов [7]. На сегодняшний день Syndecan-1 (CD138), трансмембранный гепаринсульфатпротеогликан, который специфично экспрессируется в плазматических клетках, используется для диагностики ХЭ и имеет 99% чувствительности [1, 8]. Локальное воспаление эндометрия является основным признаком при этом заболевании, сопровождающемся присутствием плазматических клеток, наличием отека, диссоциированным созреванием эпителиальных клеток и фибробластов [9]. Эти изменения на уровне микросреды эндометрия могут повлиять на рецептивность эндометрия, которая играет главную роль в имплантации эмбриона. Прием антибиотиков пероральным путем является основным методом лечения ХЭ; однако, несмотря на стандартизированное лечение, не всегда можно добиться 100% эффекта и восстановить функцию эндометрия. Таким образом, наряду со сложной диагностикой и лечением ХЭ, а также связанным с ним бесплодием, данная патология требует передовых терапевтических подходов.

В нашем исследовании мы оценили эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении ХЭ и решении вопроса повторных неудач имплантации (RIF).

Материалы и методы

Обследованы 84 женщины с ХЭ и RIF, которым провели лечение методом ЭКО/ИКСИ в Международном клиническом центре репродуктологии PERSONA с января 2020 г. по январь 2022 г. и наблюдение в течение 9 месяцев после лечения. Этическое одобрение было получено от Локальной этической комиссии клиники в декабре 2019 г. Все женщины дали информированное согласие на анонимное использование своих данных для исследовательской цели.

Критерии включения: возраст женщины до 38 лет или использование донорских ооцитов; наличие ХЭ по данным иммуногистохимического окрашивания образцов эндометрия CD138⁺, показывающее наличие ⩾5 плазматических клеток на 10 HPF (наличие более 5 клеток является клинически значимым по развитию имплантационных неудач, что подтверждало ХЭ в соответствии с последними опубликованными критериями [3]): нормальный кариотип; отрицательный тест на антифосфолипидные антитела и нормальная полость матки, оцененная с помощью гистероскопии; перенос единственного эмбриона высокого качества ⩾4AB по Гарднеру [10].

Критерии исключения: возраст старше 38 лет и собственные ооциты; тяжелый мужской фактор; женщины без ХЭ, с наличием CD138 ⩽5 клеток на 10 HPF; патологический кариотип; положительный тест на антифосфолипидные антитела; наличие патологии полости матки (эндометриоз, миомы,

синехии, полипы, опухоли) по данным гистероскопии; перенос более 1 эмбриона, качество эмбриона ниже 4АВ по Гарднеру [10].

Всем включенным пациентам была проведена диагностическая офисная гистероскопия с биопсией и иммуногистохимическим исследованием CD138$^+$. Женщины были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 50 женщин, получивших антибактериальную терапию в сочетании с бовгиалуронидазы азоксимером; во 2-ю группу – 34 пациентки, получившие только курс антибиотикотерапии.

Офисная гистероскопия и иммуногистохимическое исследование

Всем пациентам гистероскопия (Karl Storz, Tuttlingen, Германия) и биопсия эндометрия проводились в секреторную фазу менструального цикла на 7-й день после пика уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) или на 6-й день приема прогестерона в циклах заместительной гормональной терапии. Образцы эндометрия фиксировали в формалине, затем готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Предметные стекла окрашивали с применением моноклональных антител CD138 (Thermo scientific-STP-120, Mass, USA) по стандартному протоколу. Наличие ХЭ оценивалось по количеству плазматических клеток CD138$^+$ в строме эндометрия. Образцы биопсии для нашего исследования считались клинически значимым по развитию имплантационных неудач для ХЭ, если ⩾5 плазматических клеток было идентифицировано на 10 HPF в соответствии с последними опубликованными критериями [3].

Лечение хронического эндометрита

В комплексное лечение ХЭ основной группы пациенток входил курс фторхинолонов (офлоксацин 400 мг, Zentiva, Чехия) в течение 10±4,5 дня в дозе 800 мг/сут и курс бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза, НПО «Петровакс Фарм»). После курса антибиотикотерапии был назначен препарат бовгиалуронидаза азоксимер в дозе 3000 МЕ в 2 мл 2% раствора лидокаина внутримышечно, с интервалом 3 дня, всего 10 инъекций. Лечение было рассчитано на 2 цикла. В контрольной группе женщины получали только курс антибиотикотерапии.

Повторная биопсия эндометрия и иммуногистохимическое исследование

Всем пациентам после лечения повторно проводили биопсию эндометрия также в секреторную фазу менструального цикла на 7-й день после пика ЛГ или на 6-й день приема прогестерона в искусственном цикле с помощью катетера для биопсии Pipelle de Cornier. Мы связались с женщинами по телефону и спросили об итогах их первого цикла вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в течение 9 месяцев после лечения.

Характеристика программы ВРТ

Стимуляцию яичников проводили с использованием длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), короткого протокола с агонистами ГнРГ или протокола с антагонистами ГнРГ [11]. Начальная доза фолликулостимулирующего гормона выбиралась в соответствии с возрастом пациентки и овариальным резервом, прогнозируемым по уровню антимюллерова гормона (АМГ) и количеству базальных фолликулов. Для индукции окончательного созревания ооцита использовали хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в дозе 10 000 МЕ (Chorapur 5000 IU, Ferring Pharmaceuticals, Германия) при достижении фолликулом диаметра более 18–21 мм по данным трансвагинального ультразвукового исследования. Забор яйцеклеток проводили через 36 ч после введения ХГЧ. Используемые протоколы были основаны на предпочтениях врача. Все эмбрионы были криоконсервированы.

Эмбрион высокого морфологического качества ⩾4АВ по строгим критериям Гарднера был перенесен на 6-е сутки введения прогестерона (Утрожестан вагинальные капсулы 200 мг, OLIC Limited, Таиланд) в искусственном цикле или на 7-е сутки после пика ЛГ в естественном цикле. Лютеиновая фаза поддерживалась вагинальным прогестероном.

Статистический анализ

Данные, полученные при исследовании, были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с использованием бесплатной версии программы Jamovi. Среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) рассчитывались для количественных показателей, данные представлялись в виде M±SD. Двусторонний *t*-критерий Стьюдента использовался при сравнении средних значений. Абсолютными *(n)* и относительными (%) значениями описаны качественные переменные. Критерий χ^2 использовался для сравнения частот и качественных переменных. Критический уровень значимости *(p)* при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Результаты и обсуждение

Всего в исследования были включены 84 женщины с ХЭ и RIF. Демографические и клинические характеристики были сравнены в группах (табл. 1). Возраст, индекс массы тела, длительность бесплодия, уровень АМГ, паритет и количество выкидышей, абортов, количество RIF, встречаемость воспалительных и невоспалительных заболеваний органов мало таза, а также воспалительных заболеваний любой локализации существенно не отличались между двумя группами. Частота первичного бесплодия была выше в основной группе – 22 (44%) против 11 (33,3%). Частота внематочной беременности была значительно выше в контрольной группе – 11 (33,3%) против 9 (18%) (табл. 1).

Уровень экспрессии CD138$^+$ клеток до начала лечения в группах статистически не отличался (13,12±12,49 и 16,39±9,61 соответственно, P=0,091). После проведенного лечения в группе с лонгидазой отрицательный результат на CD138$^+$ после лечения был значительно выше, чем в группе контроля (0,88±1,27 против 6,48±7,40, p=0,00014) (табл. 2).

Всем 84 женщинам в первом цикле после лечения перенесли единственный оттаянный эмбри-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики

Показатель	1-я группа Лонгидаза+, *n*=50	2-я группа Лонгидаза-, *n*=34	*p*-value
Возраст, лет	37,16±5,48	37,63±5,35	0,34
Длительность бесплодия, лет	4,73±2,99	5,87±4,80	0,11
АМГ, нг/мл	2,038±1,87	1,88±2,01	0,16
Индекс массы тела, кг/м²	23,47±3,93	23,57±3,69	0,45
Первичное бесплодие	22 (44%)	11 (33,3%)	0,248
Вторичное бесплодие	28 (56%)	23 (67,7%)	0,248
Повторные неудачи имплантации	3,875±0,835	3,625±0,744	0,35
Гиперпластические процессы эндометрия	7 (14%)	2 (5,8%)	0,238
Воспалительные заболевания половых органов	7 (14%)	4 (11,7%)	0,766
Невоспалительные заболевания половых органов	13 (26%)	8 (23,5%)	0,798
Воспалительные заболевания любой локализации	16 (32%)	29 (85,3%)	<0,001
Аборт	13 (26%)	8 (23,5%)	0,798
Внематочная беременность	9 (18%)	11 (32,3%)	0,130

Таблица 2. Экспрессия CD138⁺ до и после лечения

Показатель	1-я группа Лонгидаза+, *n*=50	2-я группа Лонгидаза-, *n*=34	*p*-value
CD138⁺ до лечения	13,12±12,49	16,39±9,61	0,091
CD138⁺ после лечения	0,88±1,27	6,48±7,40	0,00014

Таблица 3. Частота наступления беременности и рождаемости после первой попытки переноса в течение 9 месяцев после лечения

Показатель	1-я группа Лонгидаза+, *n*=50	2-я группа Лонгидаза-, *n*=34	*p*-value
Беременность после лечения	39 (78%)	14 (41,1%)	<0,001
Роды после лечения	31 (62%)	11 (32,3%)	0,008

он высокого морфологического качества ⩾4АВ по критериям Гарднера. Частота наступления клинической беременности на один перенос была значительно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (78% против 41,1%; $p<0,001$). Соответственно, частота живорождений была значительно выше в основной группе (62% против 32,3%; $p=0,008$) (табл. 3).

Во время исследования не было побочных реакций на лечение Лонгидазой и осложнений, связанных с гистероскопией, включая значительное кровотечение, инфекцию или абсорбцию жидкости. Среди 34 женщин в контрольной группе, чьи результаты анализов на ХЭ все еще были положительными в конце их участия, 13 женщинам был предложен курс лечения Лонгидазой.

Поиски оптимального лечения ХЭ продолжаются до сих пор на различных уровнях. ХЭ характеризуется наличием плазматических клеток в строме эндометрия [1–3], а также зачастую фиброзированием стромы эндометрия. Ремоделирование соединительной ткани посредством бовгиалуронидазы азоксимера позволяет улучшить репаративные процессы, нормализовать кровообращение и рецепторный аппарат в полости матки.

Заключение

Повышение результативности программ ВРТ является сложной задачей, решение которой, с одной стороны, определяется качеством эмбриона, его имплантационным потенциалом, с другой – рецептивностью эндометрия. При этом на качество эмбриона наше влияние ограничено. Напротив, возможность диагностики и лечения патологии эндометрия представляется более реальной. Добавление в схемы лечения ХЭ ферментативных препаратов, таких как бовгиалуронидаза азоксимер, ускоряет процесс нормализации эндометрия, что сокращает время достижения желанной беременности. Безусловно, хорошо спланированные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с ослеплением позволят более точно определить вклад ферментативных препаратов в лечение патологии эндометрия.

Литература/References

1. *Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S.* Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids inthe diagnosis of chronic endometritis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004; 128(9): 1000-3. https://dx.doi.org/10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.

2. *Bouet P.E., El Hachem H.,Monceau E.,Gariépy G.,Kadoch I.J., Sylvestre C.* Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil. Steril. 2016; 105(1): 106-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
3. *Li Y., Xu S., Yu S., Huang C., Lin S., Chen W.* et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? Am. J. Reprod. Immunol. 2021; 85(5): e13369. https://dx.doi.org/10.1111/aji.13369.
4. *Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q.* Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. BMC Womens Health. 2016; 16(1): 60. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3.
5. *McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D.* Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil. Steril. 2014; 101(4): 1026-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
6. *Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U.* et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod. Sci. 2014; 21(5): 640-7. https://dx.doi.org/10.1177/1933719113508817.
7. *Cicinelli E., Vitagliano A., Kumar A., Lasmar R.B., Bettocchi S., Haimovich S.*; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability Evaluation through an international randomized-controlled observer study. Fertil. Steril. 2019; 112(1): 162-173.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004.
8. *Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S.* Chronic endometritis and infertility. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 43(4): 185-92. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185.
9. *Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R., Zappimbulso V., Tartagni M., Saliani N.* Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. Hum. Reprod. 2005; 20(5): 1386-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh779.
10. *Gardner D.K., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B.* Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil. Steril. 2000; 73(6): 1155-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00518-5.
11. *Pacchiarotti A., Selman H., Valeri C., Napoletano S., Sbracia M., Antonin G.* et al. Ovarian stimulation protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. Curr. Pharm. Biotechnol. 2016; 17(4): 303-15. https://dx.doi.org/10.2174/1389201017666160118103147.

Поступила 10.05.2023
Принята в печать 16.05.2023
Received 10.05.2023
Accepted 16.05.2023

Сведения об авторах:
Локшин Вячеслав Нотанович, академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗРК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР PERSONA, +77017558209, v_lokshin@persona-ivf.kz, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0002-4792-5380
Аскар Енлик, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA; докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, +77075670670, yenglik.askar@yahoo.com, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0002-2538-3728
Рыбина Анастасия Николаевна, репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, +77772636715, oedema@mail.ru, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0002-9368-66837
Абшекенова Айгерим Темирхановна, репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA; докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, +77078305002, abshekenova@gmail.com, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0002-3138-6650
Карибаева Шолпан Кенесовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, +77017550675, sh.karibaeva@gmail.com, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0001-5691-8652
Валиев Равиль Камильевич, к.м.н., репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, +77772258189, rvaliev75@mail.ru, Утепова 32а, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0003-2526-42917
Автор, ответственный за переписку: Енлик Аскар, yenglik.askar@yahoo.com

Authors' information:
Vyacheslav N. Lokshin, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor, Chief Reproductive Specialist of the Ministry of Reproductive Medicine, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of the "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, +77017558209, v_lokshin@persona-ivf.kz, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-4792-5380
Yenglik Askar, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology; Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, +77075670670, yenglik.askar@yahoo.com, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-2538-3728
Anastasia N. Rybina, Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, +77772636715, oedema@mail.ru, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-9368-66837
Aigerim T. Abshekenova, Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology; Doctoral Student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, +77078305002, abshekenova@gmail.com, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-3138-6650
Sholpan K. Karibayeva, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; Reproductologist, Obstetrician-Gynecologist, Director of Strategic Development, "PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, +77017550675, sh.karibaeva@gmail.com, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0001-5691-8652
Ravil K. Valiev, PhD, Reproductive Specialist, Obstetrician-Gynecologist,"PERSONA" International Clinical Center of Reproductology, +77772258189, rvaliev75@mail.ru, Utepova 32a, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0003-2526-42917
Corresponding author: Yenglik Askar, yenglik.askar@yahoo.com

Бовгиалуронидаза азоксимер

ЛОНГИДАЗА®

ПРОСТО. ПРОТИВ ФИБРОЗА

- ✔ **Увеличивает эффективность** комплексной терапии ВЗОМТ[1,2]
- ✔ Способствует **уменьшению тазовых болей**[3]
- ✔ Снижает **выраженность спаечного процесса**[4]
- ✔ **Повышает шансы** на беременность[2]

Информация предназначена для медицинских работников

1. Суханов А.А., Караханис Л.Ю., Кучарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза// Акушерство и Гинекология №12 / 2018. 125-130
2. Кравцова Е.И., Кущенко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени// Медицинский совет. 2020;(3):170–175
3. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Ханошина М.Б., Дукин А.О., Тохтар Л.Р., Орехов Р.Е., Читанава Ю.С. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом// Трудный пациент, №4, Том 18, 2020: стр 34-40
4. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н., Беглиц Д.А., Баскаков П.Н. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза//Гинекология. 2018; 20 (1): 62-67

Петровакс

ООО «НПО Петровакс Фарм», 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1
телефон/факс: +7(495) 730-75-45/60; e-mail: info@petrovax.ru; www.petrovax.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

г. Санкт-Петербург

ФГБНУ «НИИ АГиР им.Д.О.Отта»
(Менделеевская линия, 3)

ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XVI Региональный научно-образовательный форум
Мать и Дитя

28–30 ИЮНЯ **2023** ГОДА

NCAGP.RU | ROAG-PORTAL.RU

ОЧНЫЙ ФОРМАТ

Руководители форума

Руководитель Форума, академик РАН
Сухих Г.Т.

Президент РОАГ, академик РАН
Серов В.Н.

РЕКЛАМА

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

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

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

Менеджер по рекламе и PR
Ирина Пронина
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@medievent.ru

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru
Подробнее на сайте mother-child.ru и medievent.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.З. ХАШУКОЕВА[1,2], Э.А. МАРКОВА[1], З.А. БЕСЛАНГУРОВА[3], Д.М. ЛЯФИШЕВА[4], З.Х. ШОКУЛОВА[1]

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ САНАЦИЯ ЖЕНЩИН С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ВУЛЬВОВАГИНИТОМ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Майкоп, Россия
[4]Медицинский Центр «Мой Доктор», Майкоп, Россия

Плановая оперативная помощь в гинекологической практике заслуживает не меньшего внимания, чем экстренные вмешательства. Потенциальные риски гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде возможно снизить назначением профилактической санации вагинального тракта.

Цель: *Оценить эффективность предоперационной санации вагинального тракта комбинированным препаратом «Таржифорт» у пациенток с различными вариантами гинекологической патологии, которым запланировано оперативное лечение.*

Материалы и методы: *Клинико-лабораторное обследование и предоперационная подготовка вагинального тракта проведены 96 пациенткам в возрасте от 28 до 62 лет с рядом гинекологических патологий, которым предполагалось оперативное лечение. В рамках предоперационной подготовки у женщин были диагностированы неспецифический вагинит и вульвовагиниты различной этиологии. Все пациентки с целью профилактики перед оперативным вмешательством и для снижения осложнений в послеоперационном периоде получали местную санацию комбинированным препаратом «Таржифорт» (метронидазол – 500 мг, хлорамфеникол – 200 мг, натамицин – 150 мг, гидрокортизона ацетат – 15 мг) по 1 суппозиторию на ночь в течение 10 дней. Проводили стандартный спектр рутинной диагностики. На фоне терапии давали оценку динамике клинических проявлений до оперативного лечения и в послеоперационном периоде.*

Результаты: *Выявлено снижение объема вагинальных выделений у 92,4% пациенток. Отмечено исчезновение жалоб на зуд, жжение и дискомфорт в области вульвы у 78,2 и 66,4% женщин. «Аминный запах» ушел у всех женщин, получавших терапию. Спектр вагинальной микрофлоры оценивали сразу после терапии (до оперативного лечения) и через 3–4 недели после операции. Получен нормоценоз у 91,4% пациенток. Данное состояние сохранялось у 88,2% женщин после операции. Спектр условно-патогенной вагинальной флоры был разнообразным до терапии. После санации влагалища наблюдали снижение облигатно-анаэробной, факультативно-анаэробной и грибковой флоры.*

Заключение: *Препарат «Таржифорт» подтвердил свою клиническую эффективность и лекарственную безопасность, его можно рекомендовать в качестве терапии смешанных вагинитов, вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза в периоперационном периоде для профилактики послеоперационных осложнений.*

Ключевые слова: *предоперационная подготовка, аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит, хлорамфеникол, натамицин, Таржифорт.*

Вклад авторов: Хашукоева А.З., Маркова Э.А., Беслангурова З.А. – концепция статьи; Маркова Э.А., Ляфишева Д.М., Шокулова З.Х. – сбор и обработка материала, написание текста; Хашукоева А.З., Беслангурова З.А. – обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; Хашукоева А.З., Маркова Э.А., Ляфишева Д.М. – анализ материала; Маркова Э.А., Шокулова З.Х. – статистическая обработка данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» 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: Хашукоева А.З., Маркова Э.А., Беслангурова З.А., Ляфишева Д.М., Шокулова З.Х. Периоперационная санация женщин с неспецифическим вульвовагинитом и бактериальным вагинозом. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 115-122
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.108

©A group of authors, 2023

A.Z. KHASHUKOEVA[1,2], E.A. MARKOVA[1], Z.A. BESLANGUROVA[3], D.M. LYAFISHEVA[4], Z.KH. SHOKULOVA[1]

PERIOPERATIVE SANITATION OF WOMEN WITH NONSPECIFIC VULVOVAGINITIS AND BACTERIAL VAGINOSIS

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]Russian Gerontology Research and Clinical Center, Separate Structural Division, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3]Maikop State Technological University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Maikop, Russia
[4]"Moi Doktor" (My Doctor) Medical Center, Maikop, Russia

Elective operative care in gynecological practice deserves no less attention than emergency interventions. Potential risks of postoperative pyoseptic complications can be reduced by the prophylactic sanitation of the vaginal tract.
Objective: *To evaluate the efficiency of preoperative sanitation of the vaginal tract with the combined drug Targifort in female patients with different forms of a gynecological disease who were elected to receive operative treatment.*
Materials and methods: *A clinical and laboratory examination and preoperative preparation of the vaginal tract were made in 96 patients aged 28 to 62 years with a number of gynecological diseases who were assumed to receive surgical treatment. During their preoperative preparation, the women were diagnosed with nonspecific vaginitis and vulvovaginitides of various etiologies. For prophylaxis, prior to surgery and to reduce postoperative complications, all the patients underwent local sanitation with the combined drug Targifort (metronidazole 500 mg, chloramphenicol 200 mg, natamycin 150 mg, hydrocortisone acetate 15 mg) as one suppository overnight for 10 days. The standard routine diagnosis spectrum was used. During the therapy, changes in clinical manifestations were assessed before surgical treatment and in the postoperative period.*
Results: *The decreased volume of vaginal discharge was found in 92.4% of the patients. Complaints of itching, burning, and discomfort in the vulvar area were noted to disappear in 78.2 and 66.4% of the women. "Amine" odor was gone in the all women receiving the therapy. The vaginal microflora spectrum was assessed immediately after therapy (before surgical treatment) and at 3–4 weeks after surgery. Normocenosis was obtained in 91.4% of the patients. This condition was retained in 88.2% of the women following surgery. The spectrum of the opportunistic vaginal flora was diverse prior to therapy. After vaginal sanitation, there was a reduction in the obligate anaerobic, facultative anaerobic flora, and fungal one. факультативно-анаэробной флоры и грибковой флоры.*
Conclusion: *Targifort confirmed its clinical efficacy and therapeutic safety and it can be recommended for the therapy of mixed vaginitis, vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis in the perioperative period to prevent postoperative complications.*

Keywords: *preoperative preparation, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, nonspecific vaginitis, chloramphenicol, natamycin, Targifort.*

Authors' contributions: Khashukoeva A.Z., Markova E.A., Beslangurova Z.A. – concept of the article; Markova E.A., Lyafisheva D.M., Shokulova Z.Kh. – material collection and processing, writing the text; Khashukoeva A.Z., Beslangurova Z.A. – literature review, approval of the final version of the article; Khashukoeva A.Z., Markova E.A., Lyafisheva D.M. – material analysis; Markova E.A., Shokulova Z.Kh. – statistical data processing.
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 Local Ethics Committee, N.I. Pirogov Russian National Research Medical 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: Khashukoeva A.Z., Markova E.A., Beslangurova Z.A., Lyafisheva D.M., Shokulova Z.Kh. Perioperative sanitation of women with nonspecific vulvovaginitis and bacterial vaginosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 115-122 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.108

Стрессовая доминанта, возникающая после принятия факта о необходимости и неизбежности операции, становится триггером к запуску ряда патологических процессов в разных системах и органах женского организма, которые могут отрицательно сказаться на самой операции и ее исходе [1, 2]. При проведении предоперационного обследования боязнь анестезиологического пособия и оперативного вмешательства может способствовать изменению вагинального спектра микрофлоры в сторону увеличения количества условно-патогенной микрофлоры. Данный факт становится еще одной проблемой как для самой пациентки, учитывая, что операция может быть просто отменена, так и для оперирующего врача, принимая во внимание повышение рисков инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Таким образом, проведение предоперационной подготовки вагинального тракта женщин имеет большое значение.

Согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 г. №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"», все пациентки проходят плановое обследование перед операцией по утвержденному и рекомендуемому списку мероприятий предоперационной подготовки [3]. У ряда женщин диагностируются неспецифический вагинит, а также вульвовагиниты специфической этиологии, безусловно, требующие проведения терапии.

С неспецифическим вагинитом, вульвовагинитами различной этиологии, бактериальным вагинозом практикующие гинекологи также часто встречаются в своей рутинной практике [4–6]. Оценивая структуру воспалительных заболеваний нижнего генитального тракта, частота вышеупомянутых нозологий неуклонно растет [7, 8]. Проблема заключается в том, что отличительными особенностями данных патологических состояний являются полимикробный этиологический характер, скрытые/стертые клинические проявления, тенденция к частым рецидивам [9, 10]. Все это создает определенные трудности в выборе терапии. Особенно острым и актуальным этот вопрос становится при проведении предоперационной подготовки пациентки и имеющихся сжатых сроках лечения/профилактической подготовки вагинального тракта перед гинекологической операцией, которые обычно составляют 2–3 недели.

Рядом исследователей доказан полимикробный характер вагинальной флоры [11–14], качественный и численный состав которой непостоянны и изменяются в силу внешних и внутренних воздействий. Любое изменение состава вагинальной флоры – риск для возникновения бактериального вагиноза, неспецифического аэробного вагинита, грибковых и протозойных вагинитов. А в случае длительного отсутствия терапии – перехода к хронизации процесса [15], что в дальнейшем будет повышать риски инфекционных осложнений, особенно в ситуации, когда пациентка готовится к операции на фоне стресса и в послеоперационном периоде.

Одной из значимых и серьезных задач в современной гинекологии можно назвать снижение частоты септических осложнений в послеоперационном периоде. Понятно желание каждого практикующего специалиста идти в ногу со временем, но не всегда это возможно. Краеугольной проблемой в этом аспекте и камнем преткновения является повышение частоты резистентности микроорганизмов к антимикробным лекарственным препаратам. В рутинной практике гинеколог, столкнувшись с проблемой нарушения микрофлоры влагалища, будет назначать эмпирическую терапию, то есть он должен быть уверен в высокой полимикробной активности препарата и максимальной клинической эффективности терапии в патологическом очаге.

За последнее десятилетие на фармакологическом рынке РФ появился огромный спектр лекарственных препаратов для лечения неспецифического аэробного вагинита, вульвовагинитов различной этиологии, бактериального вагиноза, кандидозного кольпита. Зачастую в клинической практике гинеколог сталкивается с вагинитами со смешанным характером вагинальной микрофлоры, что, безусловно, требует комплексного подхода. В таких случаях для терапии назначаются комбинированные препараты, воздействующие на весь спектр патологической смешанной флоры. В частности, целесообразно применить комплексный препарат «Таржифорт» компании «Авексима», имеющий в составе оптимальную комбинацию: метронидазол – 500 мг, хлорамфеникол – 200 мг, натамицин – 150 мг, гидрокортизона ацетат – 15 мг. Препарат «Таржифорт» производится в форме вагинальных свечей, имеет оптимальный профиль безопасности и может быть назначен пациенткам как с патологическими влагалищными выделениями, наличием зуда и дискомфорта в области вульвы, так и в качестве плановой предоперационной подготовки с целью санации вагинального тракта для снижения рисков септических осложнений и профилактики возникновения рецидивов неспецифического аэробного вагинита в послеоперационном периоде.

Для получения актуальных и современных данных по клинической эффективности препарата «Таржифорт» нами проведено клиническое исследование – наблюдение, целью которого была оценка эффективности предоперационной санации вагинального тракта комбинированным препаратом «Таржифорт» у пациенток с полимикробным характером вагинальной микробиоты на фоне различного спектра гинекологической патологии (неспецифический аэробный вагинит, вульвовагинит различной этиологии, бактериальный вагиноз, кандидозный кольпит), планирующих оперативное лечение, и с целью снижения осложнений в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В рамках исследования – клинического наблюдения проведены клинико-лабораторное обследование и предоперационная подготовка вагинального тракта 96 пациенток в возрасте от 28 до 62 лет с многообразием нозологических форм гинекологической патологии, которые значились в очереди на оперативное лечение в одной из ГКБ ДЗ г. Москвы. При подготовке к плановому оперативному лечению на органах малого таза у данной категории пациенток были диагностированы различные нарушения состава вагинальной флоры: неспецифический аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, кандидозный кольпит, а также смешанные вульвовагиниты. Все женщины были разделены на 3 группы в зависимости от нозологии: 1-я группа – 42/96 (43,8%) пациентки со смешанным вульвовагинитом, 2-я группа – 30/96 (31,2%) женщин с вульвовагинальным кандидозом, 3-я группа – 24/96 (25%) пациентки с бактериальным вагинозом.

Наблюдение за пациентками включало 3 визита до оперативного лечения и 1 визит после операции. На первом визите пациентка записывалась на плановую операцию (в среднем за 1 месяц до оперативного лечения). Перед оперативным лечением на первом визите всем пациенткам, помимо стандартного спектра предоперационного обследования,

были проведены pH-метрия влагалища, бактериоскопическое исследование, комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта, основанное на использовании метода ПЦР (Фемофлор-16). Во время второго визита (15–21-й день до оперативного лечения) проводили анализ результатов диагностических мероприятий, упомянутых выше. По результатам диагностики женщинам ставили диагноз и назначали терапию. Учитывая наличие жалоб, клинических проявлений при активации условно-патогенной флоры влагалища, данные гинекологического осмотра, назначали местную санацию комбинированным препаратом «Таржифорт» (метронидазол – 500 мг, хлорамфеникол – 200 мг, натамицин – 150 мг, гидрокортизона ацетат – 15 мг) по 1 суппозиторию на ночь в течение 10 дней. На фоне местной санации давали оценку динамике клинических проявлений и эффективности терапии – приглашали пациенток на третий визит для повторного забора материала за 2–3 дня до даты операции.

Пациентки с диагностированными повторными нарушениями состава вагинальной микрофлоры не имели воспалительной реакции в мазках при бактериоскопическом исследовании, и в плановом порядке их брали на оперативное лечение согласно графику. Баквагиноз у них был выявлен за несколько дней до плановой операции, и поэтому они применяли «Таржифорт» вторым курсом в дни до операции и сразу с 1-х суток после операции. Таких пациенток было 9/96. Эти женщины приходили на следующий, четвертый визит через 3–4 недели после оперативного лечения для оценки эффективности терапии (2 курса лечения).

Результаты и обсуждение

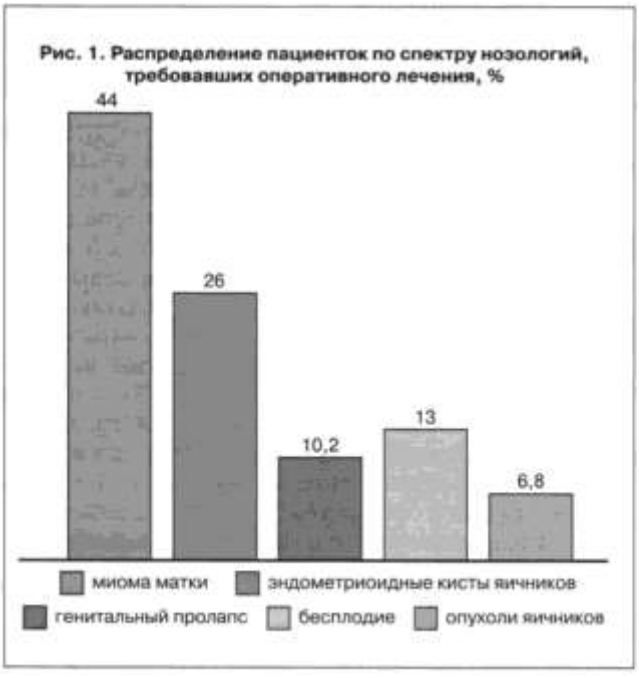
Перед оперативным лечением всем пациенткам, которые обратилась в ГКБ ДЗ г. Москвы по поводу своего основного заболевания, было проведено предоперационное обследование согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Принимая во внимание наличие жалоб у пациенток, которые участвовали впоследствии в клиническом наблюдении, дополнительно были проведены тесты на определение нарушений характера вагинальной микрофлоры: pH-метрия влагалища, Фемофлор-16 – соскоб из влагалища.

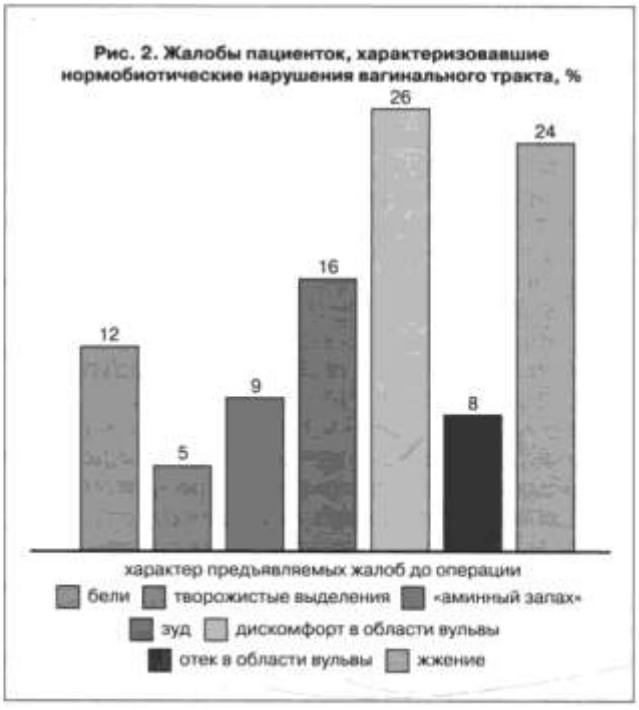
Общая характеристика пациенток исследуемых групп включала возрастной аспект. Средний возраст женщин, принимавших участие в наблюдении, составил 38,5 (0,5) года. Спектр нозологической патологии, с которой пациентки обращались для оперативного лечения, был разнообразным, представлен на рисунке 1.

Помимо жалоб, патогномоничных основной нозологии, с которой пациентки обратились для оперативного лечения в стационар, на первых двух визитах женщины также предъявляли жалобы, характерные для нарушения микробиоценоза влагалища: патологические обильные бели/желтоватый/творожистый характер выделений из влагалища, отек слизистой влагалища, зуд, жжение, дискомфорт в области вульвы, «аминный» запах из влагалища. Ряд пациенток жалоб не предъявляли, но патологические изменения в анализах у них были выявлены. Распределение пациенток по нозологиям представлено на рисунке 2.

Все пациентки, прошедшие первичную диагностику перед оперативным лечением, имели нарушения вагинальной микрофлоры, характер спектра вагинальных нарушений показан на рисунке 3.

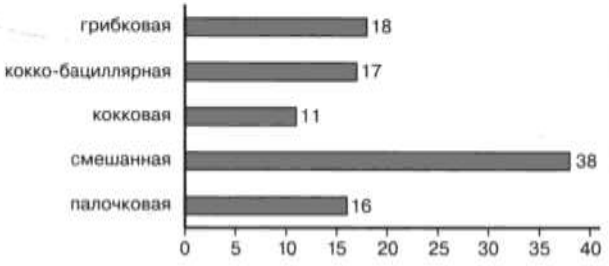
Пациентки были распределены в исследуемые группы исходя из полученных результатов по данным анализа Фемофлор-16: 1-я группа – пациентки со смешанным вульвовагинитом – 42/96 (43,8%), у которых флора вагинального тракта была представлена





лактобактериями в сниженном количестве, выявлена патологическая кокковая микрофлора, во 2-й группе наблюдаемых – 30/96 (31,2%) женщин с вульвовагинальным кандидозом, у которых выявлены грибы рода *Candida* в диагностически значимом титре, 3-ю группу пациенток составили 24/96 (25%) женщины с бактериальным вагинозом, у них было выявлено значимое снижение количества лактобактерий в совокупности с повышенным содержанием *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, и/или *Eubacterium*, и/или *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, и/или *Megasphaera/Veillonella/Dialister*, и/или *Lachnobacterium/Clostridium*, и/или *Peptostreptococcus*, и/или *Atopobium vaginae*. Таким образом, по структуре дисбиотических нарушений вагинального тракта у пациенток преобладали ассоциации условно-патогенных бактерий, грибы рода *Candida*, преимущественно вместе с анаэробами, и облигатно-анаэробные возбудители *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Eubacterium spp.*

Рис. 3. Результаты спектра вагинальных нарушений до оперативного лечения, %



Принимая во внимание жалобы ряда пациенток (34,4%) и результаты предоперационной диагностики у пациенток, которые жалобы не предъявляли (65,5%), на первом и втором визитах всем женщинам была назначена санация влагалища комбинированным препаратом «Таржифорт» (метронидазол – 500 мг, хлорамфеникол – 200 мг, натамицин – 150 мг, гидрокортизона ацетат – 15 мг) по 1 суппозиторию на ночь интравагинально в течение 10 дней. Оценивали динамику эмпирической терапии у пациенток исследуемых групп. После курса первичной санации препаратом «Таржифорт» проводили комплексную количественную оценку микробиоценоза вагинального тракта (Фемофлор-16), в результате которой наблюдали значимое снижение концентрации условно-патогенной флоры вагинального тракта преимущественно за счет облигатно-анаэробной флоры. Результаты представлены в таблице.

У 14 пациенток из 1-й группы со смешанным вульвовагинитом не было выявлено нарушений вагинальной микрофлоры по данным Фемофлор-16, несмотря на наличие у них жалоб и изменений в бактериоскопическом анализе: отмечались лейкоциты более 10 в поле зрения и незначительное количество эпителиальных клеток в поле зрения, а также наличие «ключевых клеток». После одного полного курса препарата «Таржифорт» нормализация микро-

Таблица. Исследование биоценоза урогенитального тракта по данным Фемофлор-16 у пациенток исследуемых групп до и после санации препаратом «Таржифорт»

Спектр микрофлоры	До санации	Частота верификации	
		После санации (через 15–21 день после начала терапии и за 2–3 дня до оперативного лечения)	После санации (3–4 недели после оперативного лечения)
Нормофлора *Lactobacillus spp.*	–	–	–
Облигатно-анаэробная флора *Gardnerella vaginalis* *Prevotella bivia* *Porphyromonas spp.*	–	–	–
Atopobium vaginae *Eubacterium spp.*	–	–	–
Mobiluncus spp. *Corynebacterium spp.*	–	–	–
Peptostreptococcus spp.	–	–	–
Факультативно-анаэробная флора *Enterobacteriaceae*	–	–	–
Streptococcus spp.	–	–	–
Staphylococcus spp.	–	–	–
Диагностика вульвовагинального кандидоза *Candida albicans/glabrata/krusei/parapsilosis/tropicalis*	30	11,5	3
Диагностика ИППП *Neisseria gonorrhoeae*	–	–	–
Chlamydia trachomatis	–	–	–
Mycoplasma genitalium	–	–	–
Trichomonas vaginalis	–	–	–

флоры была достигнута на втором и третьем визитах (в период с 15-го по 21-й дни после начала терапии и за 2–3 дня до оперативного лечения) у 86/96 (89,5%) пациенток, а на четвертом визите через месяц после оперативного лечения у 91/96 (94,8%) женщины при комплексной оценке урогенитальной микрофлоры было подтверждено восстановление влагалищной флоры с присутствием лактонормофлоры, что показало эффективность препарата «Таржифорт».

В 1-й группе пациенток спектр выявленной облигатно-анаэробной микрофлоры до начала санации был разнообразным. По данным контрольных исследований (Фемофлор-16), повторные нарушения микрофлоры были выявлены у 7/28 женщин (учитывая, что у 14 пациенток ранее был диагностирован нормоценоз), таким образом, 25% пациенток был назначен повторный курс санации до оперативного лечения. Терапию женщины 1-й группы продолжили и в послеоперационном периоде, учитывая отсутствие противопоказаний к местной санации препаратом «Таржифорт». В данной группе женщин со смешанным характером вульвовагинита только у 1 пациентки через месяц после оперативного лечения на четвертом визите был выявлен рецидив смешанного аэробного вагинита, что в целом могло быть ассоциировано с основной нозологической патологией – генитальным пролапсом, по поводу которого проводилось оперативное лечение, и возможной реакцией слизистой влагалища на шовный материал, а также с выраженными нарушениями местного иммунного статуса, что препятствовало быстрому восстановлению вагинальной микрофлоры и потребовало дополнительных назначений для ускорения репаративных процессов слизистой влагалища.

Во 2-й группе женщин с диагностированным вульвовагинальным кандидозом как по результатам бактериоскопической диагностики, так и по данным Фемофлор-16 только у 2 пациенток после санации эффекта не отмечали. Им назначили повторный курс препарата «Таржифорт» совместно с системными антимикотиками. При контрольном заборе материала у 1 женщины по данным лабораторной диагностики была выявлена грибковая инфекция рода *Candida*. При этом обе женщины не предъявляли жалобы на зуд и творожистые выделения из влагалища, патогномоничные для вульвовагинального кандидоза.

Оценивая 3-ю группу пациенток, у которых присутствовала факультативно-анаэробная флора в диагностически значимых титрах в вагинальном тракте, было показано, что после санации только 4 из 24 пациенток потребовался повторный курс терапии.

Всем пациенткам с пролапсом гениталий назначали после операции препарат «Таржифорт» в течение 10 дней.

На контрольном визите через 4 недели после оперативного лечения ни одна из женщин в данной группе не предъявляла жалоб. Клиническая эффективность препарата «Таржифорт» была подтверждена лабораторно, при микроскопии влагалищных мазков и оценке pH-метрии вагинального содержимого, которое смещалось в сторону кислого pH.

Таким образом, при оценке жалоб на патологические выделения и их объем после проведенного лечения зафиксировано снижение объема вагинальных выделений у 39/42 92,4% пациенток в 1-й группе. Отмечено нивелирование жалоб на зуд, жжение и дискомфорт в области вульвы у 23/30 (78,2%) и 16/24 (66,4%) женщин во 2-й и 3-й группах соответственно. «Аминный запах» отсутствовал у всех женщин, получавших терапию.

Спектр вагинальной микрофлоры, который оценивали сразу после терапии (до оперативного лечения) и через 3–4 недели после операции, был нормальным у 91,4% пациенток. Данное состояние сохранялось у 88,2% женщин после операции. Спектр условно-патогенной вагинальной флоры был разнообразным, как было показано в нашем клиническом наблюдении.

Следует подчеркнуть, что во всех нозологических группах у пациенток, принимавших участие в данном клиническом наблюдении, зафиксировано отсутствие послеоперационных осложнений. Ранний послеоперационный период у всех пациенток протекал гладко. При клиническом наблюдении за женщинами как до оперативного лечения, так и после него побочных эффектов на фоне применения препарата «Таржифорт» зафиксировано не было, что свидетельствует о хорошей переносимости данного препарата. Особого внимания заслуживает когорта пациенток с генитальным пролапсом, у которых априори нарушена анатомия тазового дна, присутствуют нарушения как микробиоценоза влагалища [16, 17], что повышает риски восходящей инфекции, так и послеоперационных осложнений [18], учитывая депрессию местного иммунитета. Данный факт подтверждает необходимость как глубокого обследования пациенток с определением состава вагинальной микрофлоры, так и назначения соответствующей терапии, предшествующей оперативному лечению с лечебной целью или для профилактики восходящей инфекции.

Заключение

Наш опыт применения препарата «Таржифорт» подтвердил его клиническую эффективность и лекарственную безопасность. По нашему мнению, этот препарат можно рекомендовать к применению в качестве терапии смешанных вагинитов, вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза. Препарат «Таржифорт» благодаря комплексному составу патогенетически воздействует на весь спектр бактериальных ассоциаций, характерных для бактериального вагиноза, обладает антимикотической активностью против грибковой флоры рода *Candida*, эффективен в отношении факультативно-анаэробных бактерий. «Таржифорт» не вызывает побочных эффектов и осложнений на фоне местной терапии, что особенно важно в послеоперационном периоде. Назначение препарата «Таржифорт» в качестве эмпирической терапии будет целесообразным и с фармакоэкономической точки зрения, учитывая невысокую стоимость препарата. Данный факт будет важен для врача амбулаторного звена и врача стационара, что безусловно повысит комплаентность к терапии.

Благодаря оптимальному составу препарат «Таржифорт» оказывает противомикробное и антимикотическое действия, устраняет клинические про-

явления дисбаланса микрофлоры влагалища: исчезают зуд и дискомфорт в области вульвы, снижается выраженная патологическая секреция влагалищных выделений.

Препарат «Таржифорт» может быть широко применен в акушерско-гинекологической практике и в качестве профилактической санации вагинального тракта у пациенток перед плановыми гинекологическими операциями.

Литература/References

1. *Kowalcek I., Mühlhoff A., Bachmann S., Gembruch U.* Depressive reactions and stress related to prenatal medicine procedures. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2002; 19(1): 18-23. https://dx.doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00551.x.
2. *Casarin J., Ielmini M., Cromi A., Laganà A.S., Poloni N., Callegari C., Ghezzi F.* Post-traumatic stress following total hysterectomy for benign disease: an observational prospective study. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2022; 43(1): 11-7. https://dx.doi.org/10.1080/0167482X.2020.1752174.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» (зарегистрирован 12.11.2020 № 60869). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.10.2020 No. 1130n "On Approval of the Procedure of Medical Care in the Profile of Obstetrics and Gynaecology" (registered on 12.11.2020 No. 60869). (in Russian)]. Available at: https://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf
4. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Баранов И.И.* Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 143-50. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Kulikov I.A., Baranov I.I. The use of a new topical combination drug (metronidazole + chloramphenicol + natamycin + hydrocortisone acetate) for the treatment of vaginitides of various etiologies. Obstetrics and Gynecology. 2020; (7): 143-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150.
5. *Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И.* Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 1(1): 76-81. [Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Possibilities of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Mother and Child. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018; 1(1): 76-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81.
6. *Радзинский В.Е.*, ред. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по лечению женщин с жалобами на выделения из влагалища. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013; 1: 87. [Radzinsky V.E., ed. Review of foreign clinical recommendations for the treatment of women with complaints of vaginal discharge. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2013; (1): 87. (in Russian)].
7. *Хашукоева А.З., Маркова Э.А., Дугиева М.З., Хлынова С.А., Каранашева А.Х.* Алгоритм диагностики и лечения бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2021; 9(Приложение): 4-10. [Khashukoyeva A.Z., Markova E.A., Dugieva M.Z., Khlynova S.A., Karanasheva A.H. Algorithm of diagnosis and treatment of bacterial vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 2021; 9(Suppl.): 4-10. (in Russian)].
8. *Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э.* Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. РМЖ. 2020; 11: 75-8. [Ilyina I.Y., Dobrohotova Y.E. Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem. RMJ. 2020; (11): 75-8. (in Russian)].
9. *Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T.* The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 209(6): 505-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006.
10. *Han C., Wu W., Fan A., Wang Y., Zhang H., Chu Z.* et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 291(2): 251-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3525-9.
11. *Pacha-Herrera D., Vasco G., Cruz-Betancourt C., Galarza J.M., Barragán V., Machado A.* Vaginal microbiota evaluation and lactobacilli quantification by qPCR in pregnant and non-pregnant women: a pilot study. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 303. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00303.
12. *Wang H., Huang Z., Wu Z., Qi X., Lin D.* An epidemiological study on vaginitis in 6,150 women of reproductive age in Shanghai. New Microbiol. 2017; 40(2): 113-8.
13. *Sherrard J., Wilson J., Donders G.G.G., Mendling W., Jensen J.* 2018 European IUSTI/WHO guideline on the management of vaginal discharge. Reprod. Endocrinol. 2019; 48: 34-41. https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2019.48.34-41.
14. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 1008с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., eds. Gynecology. National Guide. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1008p. (in Russian)].
15. *Qi W., Li H., Wang C., Li H., Zhang B., Dong M.* et al. Recent advances in presentation, diagnosis and treatment for mixed vaginitis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11: 759795. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795.
16. *Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M.* Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 327-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
17. *Dieter A.A., Wilkins M.F., Wu J.M.* Epidemiological trends and future care needs for pelvic floor disorders. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2015; 27(5): 380-4. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000200.
18. *Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Коган М.И., Боравлева О.А., Никитина Е.С.* Бактериальная колонизация репродуктивного тракта женщин при пролапсе гениталий (предварительные результаты). Медицинский совет. 2014; 19: 53-5. [Naboka Y., Rymashevskiy A., Kogan M., Boravleva O., Nikitina E. Bacterial colonization of female reproductive tract in genital prolapse (preliminary results). Medical Council. 2014; (19): 53-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2014-19-53-55.

Поступила 02.05.2023
Принята в печать 11.05.2023
Received 02.05.2023
Accepted 11.05.2023

Сведения об авторах:
Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 129226, Россия, Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16, +7(916)340-38-13, azk05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7591-6281
Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, +7(915)275-25-60, markova.eleonora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9491-9303
Беслангурова Зарема Аслановна, к.м.н., декан лечебного факультета, Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Первомайская, д. 191, beszarema@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6261-6781
Ляфишева Джемила Мухамедовна, акушер-гинеколог, Медицинский Центр «Мой Доктор», 385008, Россия, Республика Адыгея, Майкоп, ул. Школьная, д. 196, dzhemila91@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5812-3490
Шокулова Зарина Хасановна, ординатор 2-го года кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, +7(905)215-31-65, zarina.shokulova.97@mail.ru, https://orcid.org/0009-0006-0372-2967

Authors' information:
Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1; Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 129226, Russia, Moscow, 1st Leonova str., 16, +7(916)340-38-13, azk05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7591-6281
Eleonora A. Markova, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, markova.eleonora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9491-9303
Zarema A. Beslangurova, PhD, Dean of the Faculty of Medicine, Maikop State University of Technology, 385000, Russia, Maikop, Pervomayskaya str., 191, beszarema@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6261-6781
Dzhemila M. Lyafisheva, obstetrician-gynaecologist, Medical Center «Moi Doktor», 385008, Russia, Maikop, Shkolnaya str., 196, dzhemila91@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5812-3490
Zarina Kh. Shokulova, 2nd year resident at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanov str., 1, zarina.shokulova.97@mail.ru, https://orcid.org/0009-0006-0372-2967

ТАРЖИФОРТ®

ШИРОКИЙ СПЕКТР ЛЕЧЕНИЯ В ОДНО НАЗНАЧЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВАГИНИТОВ[1]

www.targifort.ru

④ *вещества*

⑦ *действий*

- **ЭТИО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ**

1 АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ
2 ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОЕ
3 ПРОТИВОГРИБКОВОЕ

- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ** (СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ)

4 ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
5 АНТИЭКССУДАТИВНОЕ
6 ПРОТИВООТЕЧНОЕ
7 ПРОТИВОЗУДНОЕ

Препарат для эмпирической терапии вагинитов, вызванных различной и/или смешанной флорой.

Препарат с более быстрым эффектом нивелирования клинических симптомов – боль и жжение – относительно препарата сравнения (на 1 сутки быстрее)[2].

Оптимальная основа для суппозиториев – СУППОЦИР АМ – способствует равномерному распределению действующих веществ по поверхности слизистой оболочки, повышает комфорт для пациенток[3].

1. Инструкция по медицинскому применению, (ТАРЖИФОРТ®, суппозитории вагинальные, ЛП-006231 от 02.06.2020); 2. Аполихина И.А., Саидова А.С., Куликов И.А. и соавт. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. Акушерство и гинекология, 2020, 7, 143.
3. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и соавт. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. РМЖ. Мать и дитя., 2019, 2, 113.

avexima ОАО «Авексима», 125284, г. Москва, Ленинградский пр., дом 31 А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28. Реклама.

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

©Коллектив авторов, 2023

Г.Р. БАЙРАМОВА[1], А.М. САВИЧЕВА[2], Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ[2],
Т.Ю. ИВАНЕЦ[1], А.Е. ДОННИКОВ[1], А.О. АНДРЕЕВ[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕНТИКОНАЗОЛА В ТЕРАПИИ НЕОСЛОЖНЕННОГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: *Последние статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте частоты развития кандидозной инфекции. Согласно приблизительным оценкам, около 75% всех женщин хотя бы раз в жизни переносят вульвовагинальный кандидоз (ВВК), при этом у 10% впоследствии будет наблюдаться рецидивирующий ВВК (4 эпизода в год и более). Учитывая столь распространенный характер инфекции, в настоящее время особенно актуальна проблема поиска эффективного лечения ВВК.*

Цель: *Оценить эффективность, переносимость и безопасность применения препарата фентиконазола («Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные) у пациенток с неосложненным ВВК.*

Материалы и методы: *В исследовании приняли участие 125 женщин в возрасте от 19 до 45 лет с клиническим диагнозом неосложненного ВВК, подтвержденным клинико-лабораторными методами обследования, индексом массы тела от 18,5 до 30 кг/м^2, которые принимали препарат «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные.*

Результаты: *Через 14 дней после интравагинального применения препарата «Ломексин» у 117/125 (93,6%) женщин дрожжеподобные грибы рода Candida не выявлялись, через 3 месяца после применения препарата у 113/121 (93,4%) пациенток не были обнаружены дрожжеподобные грибы. Через 14 дней после интравагинального применения препарата только у 4/124 (3,2%) пациенток отмечалось наличие выделений, у 3/119 (2,4%) пациенток – зуд. Ни одна из пациенток не отметила наличия жжения или боли.*

Заключение: *Согласно результатам исследования, препарат «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные, обладает высокой эффективностью, переносимостью и безопасностью применения в терапии неосложненного ВВК.*

Ключевые слова: *неосложненный вульвовагинальный кандидоз, воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта, терапия вульвовагинального кандидоза, фентиконазол.*

Вклад авторов: Байрамова Г.Р. – разработка дизайна исследования, сбор данных для исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Савичева А.М., Тапильская Н.И. – сбор данных для исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Иванец Т.Ю. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; Донников А.Е. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, статистическая обработка данных; Андреев А.О. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «Русфик».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у авторов.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И., Иванец Т.Ю., Донников А.Е., Андреев А.О. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазола в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 124-131
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.134

©A group of authors, 2023

G.R. BAYRAMOVA[1], A.M. SAVICHEVA[2], N.I. TAPILSKAYA[2],
T.YU. IVANETS[1], A.E. DONNIKOV[1], A.O. ANDREEV[1]

EFFICACY AND SAFETY OF FENTICONAZOLE IN THE TREATMENT OF UNCOMPLICATED VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, St. Petersburg, Russia

Relevance: *The recent statistical data have shown a steady increase in the incidence of Candida infection. About 75% of all women are estimated to experience vulvovaginal candidiasis (VVC) at least once in their lives, while 10% are subsequently going to have recurrent VVC (four or more episodes per year). Since the infection is so common, the problem of finding an effective treatment for VVC is particularly relevant nowadays.*
Objective: *To evaluate the efficacy, tolerability and safety of fenticonazole (Lomexin 600 mg, vaginal capsules) in patients with uncomplicated VVC.*
Materials and methods: *The study included 125 women aged 19 to 45 years diagnosed with uncomplicated VVC which was confirmed by clinical and laboratory methods of examination. Body mass index of the patients ranged from 18.5 to 30 kg/m^2. The patients were administered Lomexin 600 mg, vaginal capsules.*
Results: *Yeast-like fungi Candida spp. were not detected in 117/125 (93.6%) women 14 days after intravaginal administration of Lomexin, and yeast-like fungi were not detected in 113/121 (93.4%) patients 3 months after administration of the medication. Only 4/124 (3.2%) patients had discharge 14 days after intravaginal administration of the medication, and 3/119 (2.4%) patients had itching. None of the patients noted burning sensation or pain.*
Conclusion: *Lomexin 600 mg, vaginal capsules, has a high efficacy, tolerability and safety in the treatment of uncomplicated VVC.*

Keywords: *uncomplicated vulvovaginal candidiasis, lower genital tract inflammation, treatment of vulvovaginal candidiasis, fenticonazole.*

Authors' contributions: Bayramova G.R. – developing the study design, collecting the data for the study, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript; Savicheva A.M., Tapilskaya N.I. – collecting the data for the study, reviewing publications on the subject of the study, writing the text of the manuscript; Ivanets T.Yu. – review of publications on the subject of the study, analysis of the obtained data; Donnikov A.E. – review of publications on the subject of the study, writing the text of the manuscript, statistical data processing; Andreev A.O. – review of publications on subject of the study, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted with the sponsorship of RUSFIC LLC.
Ethical Approval: The study was approved by the Ethical Review Board of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: The patients provided an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data confirming the conclusions of this study are available upon request from the authors.

For citation: Bayramova G.R., Savicheva A.M., Tapilskaya N.I., Ivanets T.Yu., Donnikov A.E., Andreev A.O. Efficacy and safety of fenticonazole in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 124-131 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.134

В настоящее время в мире отмечается неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий, которые являются одной из основных причин обращения женщин на амбулаторно-поликлинический прием. Исследования последних лет демонстрируют увеличение частоты инфекционных поражений органов репродуктивной системы, в особенности обусловленных грибковой инфекцией. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которое составляет 30–40% в структуре инфекционной патологии нижнего отдела полового тракта. По различным оценкам исследователей, развитие ВВК вследствие грибковой инфекции является второй по распространенности причиной локальной воспалительной реакции влагалища, шейки матки и вульвы после бактериального вагиноза [1–3]. При этом ВВК является наиболее распространенной кандидозной инфекцией, которая, по общим оценкам, поражает примерно 75% всех женщин хотя бы раз в жизни, у 50% наблюдается повторное возникновение, у 5–10% пациенток развивается рецидивирующий ВВК (4 эпизода в год и более) [4–6]. Так, согласно приблизительным оценкам существующих мировых данных, на сегодняшний день наблюдается около 140 млн случаев рецидивирующего ВВК в год. Заболевание наиболее характерно для женщин репродуктивного возраста [7].

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенной микрофлоре, выявляемой как в окружающей

среде, так и на поверхности кожных покровов и слизистых оболочках здорового человека (полость рта, кишечник, влагалище). Необходимо отметить, что ВВК не относится к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). Вместе с тем, не исключена возможность возникновения кандидозного баланопостита у мужчин – половых партнеров женщин с ВВК. *Candida spp.* свойственен тропизм к тканям, богатым гликогеном, в частности к слизистой влагалища. При снижении защитных сил организма возможно повышение адгезивных свойств грибов с прикреплением их к клеткам эпителия влагалища, колонизацией слизистой оболочки и развитием воспалительной реакции.

В норме во влагалище поддерживается баланс между численностью различных видов микроорганизмов. Ключевую роль в этом играют факторы местного иммунитета и лактобациллы, продуцирующие молочную кислоту, тем самым обеспечивая низкий уровень pH и предотвращение чрезмерного роста патогенов [8, 9]. Основным возбудителем ВВК является вид *Candida albicans*, выделяемый в 80–90% случаев заболевания. В настоящее время наблюдается увеличение распространенности штаммов *Candida non-albicans*, к которым относят *C. glabrata* (7–16% случаев), *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*. Также часто встречается бессимптомное течение ВВК [10].

Случаи ВВК подразделяются на осложненные и неосложненные. Неосложненный ВВК представляет собой спорадические эпизоды инфекций легкой степени тяжести, вызванные *C. albicans*. К осложненному течению ВВК относят инфекции, вызванные другими видами *Candida* или связанные с сопутствующими заболеваниями, например, сахарным диабетом, а также развитие ВВК во время беременности и тяжелое течение ВВК [11].

Для лечения ВВК применяется широкий спектр противогрибковых препаратов (антимикотиков). В основе их классификации чаще всего лежит механизм действия. Выделяют три мишени воздействия антимикотиков на грибы рода *Candida spp.* – клеточная стенка, клеточная мембрана и ядро. Следует отметить, что 5-фторцитозин ингибирует синтез нуклеиновых кислот в ядре клетки. Полиены (амфотерицин В и нистатин) связываются с эргостеролом, тогда как азолы (флуконазол, миконазол, кетоконазол и др.) ингибируют биосинтез эргостерола, вследствие чего нарушается целостность клеточной мембраны.

Лечение неосложненного ВВК требует кратковременного местного применения противогрибковых препаратов. Альтернативой является однократное применение пероральных препаратов, причем оба варианта имеют сопоставимо высокую эффективность, которая достигает 90% [12].

Одними из наиболее распространенных являются препараты группы азолов, к которым в том числе относится фентиконазол, действующее вещество препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные. Фентиконазол – это синтетическое производное имидазола с широким спектром противогрибкового (в отношении грибов рода *Candida spp.*, *Trichophyton spp.*) и противомикробного действия, в том числе в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* [13]. Фунгицидный механизм действия фентиконазола обусловлен взаимодействием с цитохром Р-450-зависимой системой ланостерола, что вызывает аккумуляцию 14-α-метилстеролов и блокирование синтеза эргостерола, обеспечивающего стабильность фосфолипидов клеточной стенки *Candida*, следовательно, приводит к ее разрушению. Также фунгитоксичность фентиконазола связана с нарушением мембранной проницаемости и блокадой цитохром-оксидазной активности ферментов клеточной мембраны *Candida* в результате потери энергетического потенциала.

В отличие от других азольных соединений фентиконазол обладает специфическим ингибирующим действием на синтез аспарагиновой протеазы *C. albicans*, которая обеспечивает адгезию грибов к клеткам эпителия. Эффективность фентиконазола в лечении ВВК сопоставима с другими местными препаратами, также он применяется для лечения смешанных инфекций в нижних отделах половых путей [14, 15].

Цель исследования: оценить эффективность, переносимость и безопасность применения препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные, у пациенток с неосложненным ВВК.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Клиническая часть исследования проводилась в период с октября 2021 г. по сентябрь 2022 г. В исследовании приняли участие 125 женщин в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст составил 31±6,5 года). Все пациентки подписали и датировали форму информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование были включены пациентки с клиническим диагнозом неосложненного ВВК, подтвержденным клинико-лабораторными методами обследования, индексом массы тела от 18,5 до 30 кг/м^2, которые принимали препарат «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные («Рекордати», Италия) и соблюдали контрацепцию по условиям протокола исследования.

Протокол предусматривал 4 визита: Скрининг (включение в исследование, день -5–0), Визит 1 (начало терапии, день 1), Визит 2 (день 14±2), Визит 3 (месяц 3±5 дней).

На Скрининге, Визите 2 и Визите 3 проводились гинекологическое обследование и микроскопия отделяемого из влагалища. На каждом визите врачом оценивались объективные (эритема, отек, выделения), а пациентками – субъективные (выделения, зуд, жжение, боль) признаки ВВК. Каждый признак оценивался по шкале от 0 до 3, где «0» – отсутствие, «1» – незначительно выражен, «2» – умеренно выражен, «3» – значительно выражен.

Для изучения состава микрофлоры на наличие возбудителей грибковых инфекций использовал-

ся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (тест-система «МикозоСкрин», ООО «ДНК-Технология», Россия). Набор реагентов предназначен для выявления и типирования возбудителей грибковых инфекций родов *Candida, Malassezia, Saccharomyces* и *Debaryomyces: Meyerozyma guilliermondii (C. guilliermondii), Candida albicans, Pichia kudriavzevii (C. krusei), Saccharomyces cerevisiae, Candida auris, Candida tropicalis, Clavispora lusitaniae (C. lusitaniae), Debaryomyces hansenii (C. famata), Candida dubliniensis, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Malassezia spp., Kluyveromyces marxianus (C. kefyr), Malassezia furfur*. Для выделения ДНК использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-АМ» (ООО «НекстБио», Москва, Россия), для постановки реакции использовали детектирующие амплификаторы «DT-96» и «DTprime» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Для оценки локальной воспалительной реакции использовали метод экспрессионного профилирования с помощью комплекта реагентов «ИммуноКвантэкс С/V» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва, Россия), позволяющий сравнить транскрипционный профиль эпителиальных клеток влагалища пациентки с транскрипционным профилем, характерным для локального воспаления. Для оценки транскрипционных профилей использован метод определения соотношения уровней экспрессии генов (*IL1b, IL10, IL18, TNFa, TLR4, GATA3, CD68, B2M*), позволяющий не осуществлять нормировку на референсные гены, что существенно упрощает исследование. Мерой сходства исследуемого профиля с профилем при воспалительной реакции является индекс воспаления (ИВ). По величине ИВ возможно судить о наличии или отсутствии воспалительной реакции: <50% (низкий) – воспаление отсутствует, 50–60% (промежуточный) – не может быть исключено, >60% (высокий) – выявлено воспаление. Выделение мРНК осуществляли набором «Проба-МЧ-НК-200S».

Кроме того, на Визите 2 пациенткам предлагалось оценить общую переносимость препарата в соответствии с 5-балльной шкалой, где «1» – очень плохая (выраженный дискомфорт, неспособность выполнять никакую работу, значительное снижение повседневной активности), «2» – плохая (постоянный дискомфорт после применения препарата, значительное снижение повседневной активности), «3» – средняя (дискомфорт после применения препарата сохраняется продолжительное время, снижение повседневной активности), «4» – хорошая (незначительный и быстропроходящий дискомфорт после применения препарата, который не влияет на повседневную активность), «5» – очень хорошая (отсутствие любых изменений или чувства дискомфорта).

Все пациентки однократно интравагинально применяли капсулу препарата «Ломексин». Пациентки, у которых наблюдалось улучшение субъективных симптомов, не принимали вторую капсулу препарата, что не противоречило дизайну исследования. На Визите 1 всем пациенткам был выдан Дневник приема препарата, в котором они фиксировали дату применения первой и, при необходимости, второй капсулы препарата «Ломексин», а также выраженность субъективных симптомов заболевания.

Оценку переносимости и безопасности терапии проводили на основании анализа нежелательных реакций, развившихся на фоне применения препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные, путем оценки жалоб, клинически значимых изменений состояния лабораторных показателей, а также данных гинекологического обследования.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Jamovi версии 2.3.18. Для оценки распределения данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Для сравнения данных, соответствующих нормальному распределению, использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения данных, не соответствующих нормальному распределению, использовался Т-критерий Вилкоксона или критерий Фридмана для повторных измерений. Для оценки различий в частоте наступления событий для повторных измерений использовался критерий МакНемара. Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Для данных, не соответствующих нормальному распределению, в качестве меры центральной тенденции использовали медиану (Me), а для характеристики рассеяния – межквартильный интервал (Q25%–Q75%).

Результаты

В исследование были включены 125 женщин, которым были проведены Скрининг (день -5–0), Визит 1 (день 1), Визит 2 (день 14±2) и Визит 3 (месяц 3±5 дней). Из 125 женщин 121 пациентка полностью прошли все Визиты и процедуры исследования согласно протоколу и были включены в популяцию для анализа эффективности и безопасности препарата. 4 пациентки завершили исследование досрочно, по причинам, не связанным с эффективностью и переносимостью лечения.

У всех 125 пациенток на Скрининге был подтвержден диагноз неосложненного ВВК как по клиническим, так и по лабораторным признакам. По результатам микроскопического исследования отделяемого из влагалища на Скрининге у всех пациенток были обнаружены дрожжевые клетки (в том числе почкующиеся) или фрагменты псевдомицелия. На фоне снижения или отсутствия лактобацилл в микрофлоре определялись грамположительные кокки, а также повышенное число лейкоцитов (более 20 в поле зрения светового микроскопа, ×1000), что свидетельствует о наличии воспаления. После применения препарата «Ломексин» на Визите 2 и Визите 3 у большинства пациенток не было обнаружено дрожжевых клеток или бактерий, наблюдалось снижение количества лейкоцитов во влагалищном отделяемом.

Согласно данным исследования влагалищного отделяемого методом «МикозоСкрин» на Скрининге у 121/125 (96,8%) пациентки было выявлено наличие возбудителей рода *Candida*. Такие

дрожжеподобные грибы, как *Debaryomyces hansenii (C. famata)*, были обнаружены одновременно с другими кандидами у 2 женщин. Другие грибы, такие как *Malassezia furfur*, выявлены у 15 пациенток, а *Saccharomyces cerevisiae* не были обнаружены ни у одной пациентки. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, через 14 дней после интравагинального применения препарата «Ломексин» у 117/125 (93,6%) женщин дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись, через 3 месяца после применения препарата – у 113/121 (93,4%) женщин не были обнаружены дрожжеподобные грибы.

При оценке симптомов ВВК по субъективным признакам на Скрининге 124/125 (99,2%) пациентки отметили наличие выделений, 119/125 (95,2%) – зуд в области вульвы, 100/125 (80%) – жжение, 74/125 (59,2%) – боль различной степени выраженности. Через 14 дней после интравагинального применения препарата «Ломексин» 600 мг (1 или 2 капсулы) только 4/125 (3,2%) пациентки отмечали наличие выделений, 3/125 (2,4%) пациентки – зуд (табл. 2). Ни одна из пациенток не отметила наличия жжения или боли. Были выявлены статистически значимые различия по всем субъективным признакам ВВК между Скринингом и Визитом 2.

При оценке симптомов ВВК по объективным признакам на Скрининге у 56/125 (44,8%) пациенток была отмечена эритема стенок влагалища, у 77/125 (61,6%) – отек, у 124/125 (99,2%) – наличие выделений различной степени выраженности. На Визите 2 только у 6/125 (4,8%) пациенток отмечалось наличие выделений различной степени выраженности, при этом ни у одной из пациенток не отмечалось эритемы и/или отека (табл. 3). Через 3 месяца после применения препарата на Визите 3 незначительная выраженность эритемы отмечалась у 5/125 (4%) пациенток, отека – у 2/125 (1,6%), выделений – у 9/125 (7,2%). Были выявлены статистически значимые различия по всем объективным признакам ВВК между Скринингом и Визитом 2, между Скринингом и Визитом 3.

У 123/125 (98,4%) пациенток на Скрининге было выявлено наличие локальной воспалительной реакции эпителия влагалища – ИВ составил 99,1 (96,8–100,0)%. У 2 пациенток профиль экспрессии генов иммунного ответа не соответствовал локальному воспалению (ИВ 4,3 и 1,4%). Примечательно, что обе пациентки отмечали субъективно только наличие зуда и выделений. При осмотре у обеих женщин наблюдали только незначительные выделения.

Одну капсулу препарата «Ломексин» применили 32/125 (25,6%) пациентки, 2 капсулы – 93/125 (74,4%).

В ходе оценки безопасности и переносимости препарата только у 2/125 (1,60%) пациенток были выявлены нежелательные реакции: чувство жжения в вульвовагинальной области на 2-й день после применения второй капсулы препарата. Выявленные нежелательные реакции имели легкую степень выраженности, не требовали назначения сопутствующей терапии, медицинского вмешательства, отмены, изменения дозы и режима применения препарата.

В течение исследования по данным гинекологического осмотра не было выявлено клинически значимых отклонений от нормы, кроме тех, которые были связаны с основным заболеванием. По данным оценки общей переносимости препарата по 5-балльной шкале, 119/125 (95,2%) пациенток отметили очень

Таблица 1. Выявление ДНК грибов во влагалище до и после применения препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные, методом ПЦР в режиме реального времени («МикозоСкрин»)

Возбудитель	Этап исследования	Результат				Значимость, *p*
		ДНК выявлены		ДНК не выявлены		
		n	%	*n*	%	
Candida spp.	Визит 1	121	96,8	4	3,2	<0,05
	Визит 2	8	6,4	117	93,6	
	Визит 3	8	6,6	113	93,4	
Malassezia spp.	Визит 1	15	12	110	88	>0,05
	Визит 2	10	8,0	115	92,0	
	Визит 3	8	6,6	113	93,4	
Saccharomyces spp.	Визит 1	0	0,0	125	100	>0,05
	Визит 2	0	0,0	125	100,0	
	Визит 3	0	0,0	121	100,0	
Debaryomyces spp.	Визит 1	2	1,6	123	98,4	>0,05
	Визит 2	2	1,6	123	98,4	
	Визит 3	0	0,0	121	100,0	

Примечание: $p<0,05$ – критерий Фридмана, статистически значимые различия при сравнении между Скринингом и Визитом 2, Скринингом и Визитом 3; $p>0,05$ – критерий Фридмана, нет статистически значимых различий между всеми временными точками.

хорошую переносимость препарата, 6/125 (4,8%) пациенток – хорошую переносимость.

Через 14 дней после применения Ломексина ИВ составил 31,8 (28,3–34,8)%. Таким образом, наблюдалось статистически значимое снижение уровня

Таблица 2. Оценка выраженности симптомов ВВК по субъективным признакам до и после применения препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные

Признак	Оценка	Визит 1		Визит 2		Значимость, *p*
		n	%	*n*	%	
Выделения	0 – отсутствие	1	0,8	121	96,8	<0,05
	1 – незначительно выражен	18	14,4	2	1,6	
	2 – умеренно выражен	55	44,0	2	1,6	
	3 – значительно выражен	51	40,8	0	0,0	
Зуд	0 – отсутствие	6	4,8	122	97,6	<0,05
	1 – незначительно выражен	50	40,0	2	1,6	
	2 – умеренно выражен	42	33,6	1	0,8	
	3 – значительно выражен	27	21,6	0	0,0	
Жжение	0 – отсутствие	25	20,0	125	100,0	<0,05
	1 – незначительно выражен	51	40,8	0	0,0	
	2 – умеренно выражен	30	24,0	0	0,0	
	3 – значительно выражен	19	15,2	0	0,0	
Боль	0 – отсутствие	51	40,8	125	100,0	<0,05
	1 – незначительно выражен	55	44,0	0	0,0	
	2 – умеренно выражен	14	11,2	0	0,0	
	3 – значительно выражен	5	4,0	0	0,0	

Примечание: $p<0,05$ – Т-критерий Вилкоксона, статистически значимые различия при сравнении между Скринингом и Визитом 2.

Таблица 3. Оценка выраженности симптомов ВВК по объективным признакам до и после применения препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные

Признак	Оценка	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Значимость, *p*
		n	%	*n*	%	*n*	%	
Эритема	0 – отсутствие	69	55,2	125	100,0	116	95,9	<0,05
	1 – незначительно выражен	29	23,2	0	0,0	5	4,1	
	2 – умеренно выражен	13	10,4	0	0,0	0	0,0	
	3 – значительно выражен	14	11,2	0	0,0	0	0,0	
Отек	0 – отсутствие	48	38,4	125	100,0	119	98,3	<0,05
	1 – незначительно выражен	32	25,6	0	0,0	2	1,7	
	2 – умеренно выражен	32	25,6	0	0,0	0	0,0	
	3 – значительно выражен	13	10,4	0	0,0	0	0,0	
Выделения	0 – отсутствие	1	0,8	119	95,2	112	92,6	<0,05
	1 – незначительно выражен	13	10,4	5	4,0	9	7,4	
	2 – умеренно выражен	63	50,4	1	0,8	0	0,0	
	3 – значительно выражен	48	38,4	0	0,0	0	0,0	

Примечание: $p<0,05$ – критерий Фридмана, статистически значимые различия при сравнении между Скринингом и Визитом 2, Скринингом и Визитом 3.

воспаления в процессе лечения ($p=2,6\times10^{-21}$). Из 123 пациенток с провоспалительным профилем экспрессии у 109/123 (88,6%) наблюдалась нормализация профиля экспрессии. Обе пациентки, отмечавшие нежелательные явления в процессе лечения, имели невоспалительный профиль экспрессии генов иммунного ответа после окончания терапии.

Для обеих пациенток с исходно невоспалительным профилем экспрессии ИВ оставался низким. При этом обе отмечали улучшение самочувствия и исчезновение симптомов, отмечавшихся на первом визите.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность препарата «Ломексин» по всем исследуемым параметрам через 14 дней и через 3 месяца после применения как одной, так и двух капсул.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Так, в нескольких слепых рандомизированных исследованиях было показано, что однократное интравагинальное применение капсул фентиконазола в дозе 600 мг приводило к эрадикации патогенов *Candida albicans* и снижению выраженности симптомов вагинального кандидоза (эритема, зуд, отек, наличие выделений) у 70 и 90% пациенток [16, 17]. В данных исследованиях не сообщалось о нежелательных местных или системных реакциях во время терапии препаратом.

В похожем открытом рандомизированном исследовании было показано, что через 7 дней после однократного интравагинального применения фентиконазола в дозе 600 мг у 92% пациенток отмечалось значительное снижение интенсивности или исчезновение симптомов ВВК. Через 30 дней после применения препарата у 83,6% пациенток не отмечалось каких-либо признаков заболевания или рецидивов. Кроме того, препарат хорошо переносился пациентками – было зафиксировано всего 5 (6,67%) случаев местных кратковременных нежелательных реакций (чувство жжения, болезненность в области влагалища) [18].

Согласно результатам другого открытого исследования, через 7 дней после однократного применения препарата наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности симптомов заболевания, при этом у 92,3% пациенток был выявлен отрицательный результат исследования на наличие патогенов в микрофлоре влагалища. Тем не менее в течение первых 7 дней терапии 20,1% пациенток применяли препарат повторно в связи с сохранением симптомов или положительным результатом исследования методом «МикозоСкрин». Через 28 дней после первого применения фентиконазола было отмечено полное выздоровление у 94% пациенток. Нежелательные явления во время терапии препаратом возникали очень редко и в основном проявлялись в виде легкого покраснения и зуда в области влагалища в течение первых дней терапии [19].

Заключение

В данном исследовании были продемонстрированы высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность препарата «Ломексин» 600 мг, капсулы вагинальные, в терапии неосложненного ВВК.

Литература/References

1. *Spence D.* Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clin. Evid. 2010; 2010: 0815.
2. *Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В., Переверзева Н.А., Воробьева Н.Е., Цыпурдеева Н.Д., Григорьев А.Н., Савичева А.М.* Дифференциальная экспрессия генов местного иммунного ответа во влагалище: значение для диагностики вагинальных инфекций. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019; 168(11): 588-92. [Budilovskaya O.V., Shipitsina E.V., Spasibova E.V., Pereverzeva N.A., Vorobiova N.E., Tsypurdeeva N.D., Grigoryev A.N., Savicheva A.M. Differential expression of selected genes of local immune response in the vagina: implication for diagnosis of vaginal infections. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019; 168(11): 588-92. (in Russian)].
3. *Будиловская О.В., Крысанова А.А., Шипицына Е.В., Переверзева Н.А., Воробьева Н.Е., Герасимова Е.Н., Григорьев А.Н., Савичева А.М.* Диагностика вагинальных инфекций с учетом профилей лактобациллярной микрофлоры и локального иммунного ответа слизистой влагалища. Молекулярная медицина. 2020; 18(3): 56-64. [Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Shipitsina E.V., Pereverzeva N.A., Vorobyeva N.E., Gerasimova E.N., Grigoryev A.N., Savicheva A.M. Diagnosis of vaginal infections with the profiles of lactobacillary microflora and the local immune response of the vaginal mucosa. Molecular Medicine. 2020; 18(3): 56-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29296/24999490-2020-03-07.
4. *Тапильская Н.И., Савичева А.М., Дьяконов С.А.* Тихая охота. Особенности патогенеза и трудности терапии кандидозного вульвовагинита. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2021; 6: 25-31. [Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Dyakonov S.A. Silent hunting. Peculiarities of pathogenesis and difficulties of therapy of candidiasis vulvovaginitis. StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage. 2021; (6): 25-31. (in Russian)].
5. *Савичева А.М.* Современные представления о лабораторной диагностике репродуктивно значимых инфекций у женщин репродуктивного возраста. Мнение эксперта. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 34-9. [Savicheva A.M. Modern ideas about the laboratory diagnosis of reproductively significant infections in women of reproductive age. Expert opinion. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022; (3): 34-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.46393/27826392_2022_3_34.
6. *Байрамова Г.Р., Амирханян А.С., Чернова В.Ф.* Вульвовагинальный кандидоз: патогенез, диагностика и тактика лечения. Доктор.Ру. 2018; 10: 32-6. [Bairamova G.R., Amirkhanyan A.S., Chernova V.F. Vulvovaginal candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment strategy. Doctor.Ru. 2018; (10): 32-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2018-154-10-32-36.
7. *Хашукоева А.З., Сафонина М.С., Андреасян Г.О., Мясоутова А.И., Оверко А.В.* Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020; 13: 138-46. [Khashukoeva A.Z., Safonina M.S., Andreasyan G.O., Myasoutova A.I., Overko A.V. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Medical Council. 2020; (13): 138-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-128-146.
8. *Achkar J.M., Fries B.C.* Candida infections of the genitourinary tract. Clin. Microbiol Rev. 2010; 23(2): 253-73. https://dx.doi.org/10.1128/CMR.00076-09.
9. *Ferrer J.* Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2000; 71(Suppl. 1): S21-7. https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00350-7.

10. *Beigi R.H., Meyn L.A., Moore D.M., Krohn M.A., Hillier S.L.* Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. Obstet. Gynecol. 2004; 104(5, Pt 1): 926-30. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000140687.51048.73.
11. *Dovnik A., Golle A., Novak D., Arko D., Takač I.* Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat. 2015; 24(1): 5-7. https://dx.doi.org/10.15570/actaapa.2015.2.
12. *Sekhavat L., Tabatabaii A., Tezerjani F.Z.* Oral fluconazole 150 mg single dose versus intravaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. J. Infect. Public Health. 2011; 4(4): 195-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2011.05.006.
13. *Sanguinetti M., Cantón E., Torelli R., Tumietto F., Espinel-Ingroff A., Posteraro B.* In vitro activity of fenticonazole against candida and bacterial vaginitis isolates determined by mono- or dual-species testing assays. Antimicrob. Agents Chemother. 2019; 63(7): e02693-18. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.02693-18.
14. *Tumietto F., Posteraro B., Sanguinetti M.* Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. Future Microbiol. 2019; 14: 1349-55. https://dx.doi.org/10.2217/fmb-2019-0189.
15. *Veraldi S., Milani R.* Topical fenticonazole in dermatology and gynaecology: current role in therapy. Drugs. 2008; 68(15): 2183-94. https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868150-00007.
16. *Studd J.W., Dooley M.M., Welch C.C., Vijayakanthan K., Mowat J.M., Wade A., Newell M.* Comparative clinical trial of fenticonazole ovule (600 mg) versus clotrimazole vaginal tablet (500 mg) in the treatment of symptomatic vaginal candidiasis. Curr. Med. Res. Opin. 1989; 11(8): 477-84. https://dx.doi.org/10.1185/03007998909110458.
17. *Wiest W., Azzollini E., Ruffmann R.* Comparison of single administration with an ovule of 600 mg fenticonazole versus a 500 mg clotrimazole vaginal pessary in the treatment of vaginal candidiasis. J. Int. Med. Res. 1989; 17(4): 369-72. https://dx.doi.org/10.1177/030006058901700410.
18. *Lawrence A.G., Houang E.T., Hiscock E., Wells M.B., Colli E., Scatigna M.* Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. Curr. Med. Res. Opin. 1990; 12(2): 114-20. https://dx.doi.org/10.1185/03007999009110479.
19. Efficiency of fenticonazole for the treatment of vaginal candidiasis. Srp. Arh. Celok. Lek. 2012; 140(7-8): 469-74. (in Serbian). https://dx.doi.org/10.2298/sarh1208469z.

Поступила 22.05.2023
Принята в печать 28.05.2023
Received 22.05.2023
Accepted 28.05.2023

Сведения об авторах:
Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, bayramova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4826-661X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Савичева Алевтина Михайловна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом медицинской микробиологии, заведующая лабораторией клинической микробиологии, НИИ АГиР им. Д.О. Отта; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО, СПбГПМУ Минздрава России, savicheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3870-5930, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, в.н.с. отдела репродукции, НИИ АГиР им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, СПбГПМУ Минздрава России, tapnatalia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5309-0087, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией (КДЛ), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, t_ivanets@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, donnikov@dna-technology.ru, https://orcid.org/0000-0003-3504-2406, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Андреев Александр Олегович, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, sasha.grash2010@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9835-440ХИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, sasha.grash2010@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9835-440X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Gyuldana R. Bayramova, Dr. Med. Sci., Honored Doctor of the Russian Federation, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Vocational Education, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Head of Clinical Work at the Outpatient Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, bayramova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4826-661X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Alevtina M. Savicheva, Dr. Med. Sci., Professor, Merited Scholar of the Russian Federation, Head of the Department of Medical Microbiology, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of AF and FVE, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, savicheva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3870-5930, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
Natalya I. Tapilskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Department of Reproduction, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, tapnatalia@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5309-0087, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
Tatyana Yu. Ivanets, Dr. Med. Sci., Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, t_ivanets@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Andrey E. Donnikov, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Methods, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, donnikov@dna-technology.ru, https://orcid.org/0000-0003-3504-2406, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Alexander O. Andreev, obstetrician-gynecologist at the Outpatient Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, sasha.grash2010@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9835-440X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Коллектив авторов, 2023

Г.Е. ЧЕРНУХА, В.А. ПРОНИНА

ДОЛГОСРОЧНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА: КАК СДЕЛАТЬ ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР?

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

С современных позиций эндометриоз представляет собой хроническое гормонозависимое заболевание, имеющее тенденцию к прогрессированию и рецидивированию, в том числе – после ранее проведенного хирургического лечения. Ввиду этого актуальным является поиск оптимального метода медикаментозной терапии, направленного на профилактику рецидивов, эффективного и безопасного при длительном использовании. В статье представлен обзор российских и зарубежных источников, демонстрирующих целесообразность использования диеногеста в качестве первой линии терапии эндометриоза. Одним из преимуществ данного прогестагена является его плейотропный механизм действия, прямо или опосредованно способствующий снижению активности эндометриоидных очагов. Кроме того, представлены данные, демонстрирующие преимущества использования диеногеста как с точки зрения долгосрочной терапии различных форм эндометриоза, так и в сравнении с другими методами медикаментозного лечения – агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, комбинированными оральными контрацептивами, левоноргестрел-содержащей внутриматочной системой и другими.

***Заключение:** В настоящее время хирургические и медикаментозные методы лечения эндометриоза не противопоставляются, а дополняют друг друга. Это крайне важно с позиций уменьшения частоты послеоперационных рецидивов, улучшения качества жизни женщин и снижения риска развития преждевременной недостаточности яичников. На сегодняшний день диеногест не без оснований можно считать препаратом выбора для долгосрочной терапии эндометриоза ввиду не только его высокой эффективности в отношении различных форм эндометриоза, но и безопасности при длительном использовании.*

***Ключевые слова:** эндометриоз, супрессивная гормонотерапия, диеногест, долгосрочная терапия, профилактика рецидивов.*

Вклад авторов: Пронина В.А. – сбор и обработка материала; Пронина В.А., Чернуха Г.Е. – написание текста; Чернуха Г.Е. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Долгосрочная гормонотерапия эндометриоза: как сделать правильный выбор? Акушерство и гинекология. 2023; 5: 132-139
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.118

©A group of authors, 2023

G.E. CHERNUKHA, V.A. PRONINA

PROLONGED HORMONAL THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS: HOW TO MAKE THE RIGHT CHOICE?

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

From the modern perspective, endometriosis is a chronic hormone-dependent disease tending to progress and recur, including after earlier surgical treatment. лечения. In view of this, a search for the optimal drug therapy that prevents relapses and that is effective and safe in its prolonged use is relevant. The paper reviews the Russian and foreign sources demonstrating the expendiency of using dienogest as a first-line therapy for endometriosis. One of the advantages of this progestagen is its pleiotropic mechanism of action, which directly or indirectly contributing to a decrease in the activity of endometrioid foci. Furthermore, the paper presents the data demonstrating the advantages of using dienogest both from the standpoint of prolonged therapy for different forms of endometriosis and in comparison with other drug treatments with gonadotropin-releasing hormone agonists, combined oral contraceptives, the levonorgestrel-containing intrauterine system, and other agents.

***Conclusion:** As of now, surgical and medical treatments for endometriosis are not contrasted, but complement each other. It is extremely important in the context of a decline in the rate of postoperative relapses, an improvement in life quality in the women, and a reduction in the risk of polycystic ovary syndrome. To date, dienogest is the drug of choice for good reason for prolonged therapy for endometriosis in view of not only the high activity of the drug against different forms of endometriosis, but also its safety during prolonged use.*

Keywords: *endometriosis, hormonal suppressive hormone therapy, dienogest, prolonged therapy, prevention of recurrences.*

Authors' contributions: Pronina V.A. – material collection and processing; Pronina V.A., Chernukha G.E. – writing the text; Chernukha G.E. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Chernukha G.E., Pronina V.A.
Prolonged hormonal therapy for endometriosis: how to make the right choice?
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 132-139 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.118

В настоящее время эндометриоз рассматривается как хроническое воспалительное гормонозависимое заболевание, характеризующееся обнаружением ткани, по структуре и функциям подобной эндометрию, за пределами полости матки [1]. Частота выявления эндометриоза широко варьирует в зависимости от степени его распространенности и используемого диагностического метода, при этом сохраняется четкая тенденция к росту заболеваемости. По данным метаанализа 2021 г., частота эндометриоза в популяции может достигать 18% [2]. Важно отметить, что эндометриоз – это заболевание, имеющее тенденцию к прогрессированию и рецидивированию, в связи с этим алгоритм ведения включает назначение супрессивной гормонотерапии, которая при отсутствии планов на реализацию репродуктивной функции должна быть долгосрочной, в том числе после проведенного оперативного лечения [3–6].

Стоит отметить, что, по данным литературы, частота рецидивов эндометриоза широко варьирует, составляя в среднем около 20% через 2 года и до 50% – через 5 лет после хирургического лечения [7]. Гетерогенность результатов исследований может объясняться как различиями в длительности наблюдения и размерах выборки пациенток, так и исходной степенью распространенности эндометриоза и видом используемой хирургической техники. Установлено, что частота повторных операций при органосохраняющем лечении различных форм эндометриоза составляет 20,6, 46,5 и 55,4% через 2, 5 и 7 лет наблюдения соответственно. Расширение объема оперативного вмешательства хоть и снижало процент послеоперационных рецидивов, но не исключало их. Так, даже после экстирпации матки с придатками вероятность рецидива эндометриоза составляла до 8% [8]. Помимо рисков, связанных с выполнением повторной операции, нередко возникает необходимость и в расширении ее объема, что связано с тенденцией к возникновению более тяжелых форм эндометриоза после предшествующего оперативного лечения. Так, среди женщин, первично оперированных по поводу перитонеального эндометриоза (ПЭ), 17,9% обратились для повторного хирургического лечения с эндометриоидными кистами яичников (ЭК) и 48,2% – с глубоким эндометриозом (ГЭ). Схожая тенденция отмечалась и для ЭК: 39,5% пациенток были оперированы повторно уже в связи с ГЭ [9]. Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку повторные оперативные вмешательства могут приводить не только к снижению качества жизни женщины вследствие, например, формирования спаечного процесса или резекции кишечника при колоректальном эндометриозе (КРЭ), но также к снижению овариального резерва, вплоть до развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и проблемам реализации репродуктивной функции. Так, по данным крупного метаанализа 2022 г., лапароскопическая цистэктомия ЭК достоверно снижает уровень антимюллерова гормона (АМГ) с тенденцией к еще большему его уменьшению после удаления двусторонних ЭК и кист больших размеров (более 7 см в диаметре) [10]. Повторные оперативные вмешательства закономерно сопряжены с еще более значительной потерей овариального резерва [11]. Исходя из этого, не вызывает сомнений целесообразность назначения длительной супрессивной гормонотерапии в качестве профилактики послеоперационных рецидивов, в особенности – при ЭК, ГЭ и экстрагенитальном эндометриозе [3]. Однако остается открытым вопрос выбора оптимального метода терапии, который сочетал бы высокую эффективность и безопасность при использовании в долгосрочной перспективе.

На сегодняшний день в качестве 1-й линии медикаментозной терапии эндометриоза рассматриваются прогестагены, и в частности – диеногест (ДНГ) [3–5]. Неоспоримое преимущество ДНГ заключается в его плейотропном механизме действия. При непрерывном режиме терапии прогестагены уменьшают синтез половых стероидов, подавляют овуляцию, но не вызывают значительной гипоэстрогении. Снижение уровня эстрогенов также достигается опосредованно путем ингибирования ароматазы и 17β-гидроксистероиддегидрогеназы первого типа в эндометриоидных клетках. Известно, что ДНГ работает в рамках «терапевтического окна» действия эстрогенов, ввиду чего не оказывает негативного влияния на минеральную плотность костной ткани при длительном использовании, как, например, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) [12, 13]. Кроме того, ДНГ обладает прямым антипролиферативным и противовоспалительным действиями, подавляет ангиогенез путем снижения продукции и высвобождения эстроген-ассоциированных ангиогенных факторов, а также способствует децидуализации эндометриоидных имплантов с последующей их атрофией [14, 15]. Немаловажным является также тот факт, что ДНГ обладает высокой селективностью в отношении рецепторов прогестерона и способен повышать их чувствительность за счет увеличения соотно-

шения изоформ B/A, что важно с позиций нередкого формирования эндометриоз-ассоциированной резистентности к прогестерону [16].

Все эти преимущества ДНГ объясняют факт прогрессивного увеличения частоты его назначения [17]. Семилетний опыт применения ДНГ в дозе 2 мг в сутки, представленный в крупномасштабном исследовании VIPOS, указывает не только на его эффективность и безопасность при длительном использовании, но и на его преимущества по сравнению с другими препаратами для лечения эндометриоза с клинически значимой разницей 0,05 и мощностью 90% [18]. Эффективность ДНГ всесторонне продемонстрирована и в многоцентровом проспективном исследовании ENVISIOeN 2022 г., в котором оценивалась степень выраженности болевого синдрома и общего благополучия 895 пациенток, а также безопасность использования 2 мг ДНГ через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца терапии. Было показано уменьшение интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли более чем у 90% пациенток с тенденцией к более быстрому снижению степени выраженности симптомов при исходно выраженной тазовой боли. Частота рецидивов эндометриоза к 24-му месяцу приема препарата составила лишь 2,7%. Оценка профиля кровотечений показала увеличение частоты аменореи (46,5% и 70,8%) и уменьшение частоты кровянистых выделений (15,2% и 5,8%) к 6 и 24-му месяцу приема ДНГ соответственно. Серьезные нежелательные побочные явления были отмечены только у 1% пациенток [19]. Немаловажное значение имеют данные метаанализа 2021 г. о том, что послеоперационное назначение ДНГ не только статистически значимо снижает риск рецидива, интенсивность тазовой боли, но и повышает частоту наступления беременности [20].

Нельзя не учитывать тот факт, что возникновение рецидивов в большей степени характерно для ЭК и ГЭ и в меньшей – для ПЭ. В связи с этим существенное значение имеет оценка терапевтического эффекта ДНГ не только в отношении профилактики рецидивов эндометриоза в целом, но и для отдельных его форм. В ретроспективном когортном исследовании, куда были включены 514 женщин, было показано, что длительный прием 2 мг ДНГ после оперативного лечения ЭК уменьшал степень выраженности болевого синдрома с 4,9 балла по визуальной аналоговой шкале до 2,6, 2,2 и 1,6 балла через 24, 48 и 72 недели терапии соответственно. На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня CA-125 до 50%. Рецидив ЭК наблюдался лишь у 1,8% пациенток, а медиана безрецидивного интервала составила 58 недель (от 24 до 76 недель) [21]. В противопоставление этому, в другом схожем по дизайну исследовании с участием 756 женщин, в отсутствие или при непродолжительной послеоперационной гормонотерапии частота рецидивов ЭК составила 5,8, 8,7, 15,5 и 37,6%, повторных операций на яичниках – 0,1, 0,5, 2,9 и 15,1% через 24, 36, 60 и 120 месяцев соответственно [22]. Аналогичные результаты представлены и в отношении ГЭ. Так, в исследовании 2020 г., куда были включены 83 пациентки с ГЭ и КРЭ, получавшие терапию ДНГ в течение 36 месяцев, было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности дисменореи, хронической тазовой боли и глубокой диспареунии в сравнении с исходным уровнем уже через 6 месяцев лечения с дальнейшей тенденцией к сохранению достигнутого эффекта. Кроме этого, отмечалось уменьшение кишечных проявлений эндометриоза (дисхезии и др., $p<0,001$) и размеров эндометриоидных очагов (с 4,0±2,1 см^3 до 3,7±1,4 см^3, $p=0,033$ через 6 месяцев терапии с дальнейшим прогрессивным уменьшением их объема) [23]. При анализе когорты пациенток, прооперированных по поводу ГЭ, отмечено, что процент рецидивов ЭК в группе, получавшей ДНГ, составил 5%, в то время как в отсутствие терапии – 31,3% ($p=0,0002$) [24].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Помимо прогестагенов для лечения эндометриоза достаточно широко используются аГнРГ. Результаты систематического обзора и метаанализа, включавшего 4 когортных и 13 рандомизированных контролированных исследований (РКИ), подтверждают эффективность назначения послеоперационной супрессивной гормонотерапии для снижения риска рецидива эндометриоза (ОР 0,41; 95% ДИ: 0,26; 0,65) и интенсивности болевого синдрома по сравнению с выжидательной тактикой или плацебо, независимо от выбранного метода терапии [25]. Поскольку медикаментозное лечение эндометриоза должно быть персонализированным, в настоящее время значительное количество исследований посвящено сравнению лекарственных препаратов и обоснованию их выбора. Так, например, не вызывает сомнений эффективность аГнРГ как в отношении терапии различных форм эндометриоза, так и в качестве метода профилактики послеоперационных рецидивов. Однако их применение приводит к выраженной гипоэстрогении и сопряженным с ней побочным эффектам, в связи с чем при длительном их использовании (более 6 месяцев) или выраженных психовегетативных проявлениях необходимо назначение add-back-терапии [3, 5]. Данные многочисленных исследований демонстрируют, что терапия ДНГ не уступает по эффективности терапии аГнРГ, а в ряде случаев имеет свои преимущества. Так, в проспективном РКИ в течение 24 месяцев после операции проводилось сравнение эффектов ДНГ и гозерелина с группой, не получавшей терапию. Оба препарата показали свою эффективность в отношении снижения интенсивности дисменореи и ХТБ. Однако прием гозерелина был сопряжен с возникновением большего числа побочных эффектов. Частота рецидивов эндометриоза составила 7,4% в группе ДНГ, 15,7% – в группе аГнРГ и 21,5% – в группе контроля. Стоит отметить, что в данном исследовании пациентки получали ДНГ по 2 мг в сутки в течение всего периода наблюдения, в то время как гозерелин был назначен лишь на 6 месяцев. Это, с одной стороны, объясняет отсутствие статистически значимой

разницы в частоте рецидивов между группой аГнРГ и контролем, несмотря на их известную эффективность, с другой стороны, указывает на необходимость проведения длительной (более 6 месяцев) противорецидивной гормонотерапии эндометриоза [26]. Это подтверждается и данными метаанализа 2022 г. [27]. Схожие результаты были получены при сравнении влияния аГнРГ и ДНГ после хирургического лечения ГЭ и КРЭ. В обеих группах на фоне 30 месяцев терапии не было получено статистически значимой разницы в частоте клинических (18,5 и 29,2% соответственно) и так называемых визуальных рецидивов эндометриоза (7,4 и 10,2% соответственно). При этом побочные эффекты от проводимой терапии достоверно чаще наблюдались на фоне терапии аГнРГ [28]. Что касается яичникового эндометриоза, в работе Ozaki R. et al. было продемонстрировано, что 4-месячная предоперационная терапия ДНГ хоть и не привела к статистически значимой разнице в уменьшении размеров ЭК в сравнении с аГнРГ (-8,4% против -11,9% в объеме соответственно), но способствовала более выраженному улучшению клинической симптоматики (13,7±9,1 и 2,7±3,9 балла против 14,1±8,0 и 5,3±5,5 балла соответственно, P=0,01) и имела лучшую переносимость (P<0,001) [29]. Интересные данные приведены в одной из публикаций авторов из Японии. Двенадцатимесячный курс терапии ДНГ, проводимый после удаления ЭК, способствовал меньшему снижению овариального резерва. Так, более 60% пациенток сохранили 70% и более от предоперационного уровня АМГ, в отличие от женщин, пролеченных аГнРГ (P<0,01). Авторы объяснили полученные результаты отсутствием влияния ДНГ на базальную секрецию ФСГ, что, с их точки зрения, способствовало росту первичных и малых антральных фолликулов и поддержанию уровня АМГ [30].

Комбинированные оральные контрацептивы

Достаточно большое количество исследований посвящено сравнению эффективности комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и ДНГ, однако их результаты во многом противоречивы. По данным одних РКИ как ДНГ, так и КОК показали схожую эффективность в уменьшении степени выраженности боли и улучшении качества жизни пациенток [31, 32]. Процент рецидивов болевого синдрома через 6 месяцев терапии составил по 6,6% для групп пациенток, получавших КОК и ДНГ, и 20,7% – в группе без терапии [32]. Кроме того, продемонстрирована сопоставимая с ДНГ эффективность различных типов КОК, назначенных после оперативного лечения ЭК и 3–6 циклов аГнРГ. Кумулятивная частота рецидивов ЭК через 60 месяцев составила 2,08% в группе КОК и 0,40% – в группе ДНГ (p=0,846) [33]. Обращает на себя внимание, что в этих работах прогестагенным компонентом КОК являлись дроспиренон [31, 33], дезогестрел [33], ципротерона ацетат [33] и левоноргестрел [32], а не диеногест. На сегодняшний день отсутствуют крупные РКИ, которые могли бы продемонстрировать преимущества использования КОК с ДНГ в их составе. Имеются лишь единичные работы, включающие женщин с тяжелой первичной дисменореей, которые показывают равноценную эффективность использования КОК как с ДНГ, так и с другими типами прогестагенов, хотя небольшая выборка пациенток не позволяет в полной мере сделать выводы об отсутствии реальной разницы [34]. Другим дискуссионным вопросом, связанным с использованием КОК при эндометриозе, является выбор режима приема препарата. Так, в одном из исследований проводилась сравнительная оценка влияния КОК с 2 мг ДНГ и 30 мкг этинилэстрадиола в их составе в непрерывном режиме и по схеме 21/7 при эндометриозе. Было показано, что режим приема препарата не оказывает значимого влияния на снижение степени выраженности тазовой боли через 6 месяцев, хотя наблюдалась тенденция к более быстрому ее уменьшению при непрерывном режиме использования [35]. В корейском исследовании 2022 г. было показано, что выбор режима приема КОК (21/7 или 24/4) не оказывает влияния на 60-месячную кумулятивную частоту рецидивов ЭК [33].

Следует отметить, что данные других исследований демонстрируют преимущества использования ДНГ в сравнении с КОК. Так, в проспективном когортном исследовании Piacenti I. et al. проводилось сравнение двух групп пациенток, получавших 2 мг ДНГ и КОК, содержащий 0,1 мг левоноргестрела и 0,02 мг этинилэстрадиола, в непрерывном режиме. Было показано, что прием ДНГ в сравнении с КОК ассоциирован с более значимым уменьшением объема ЭК (-6,3 и -32,4% против -12 и -19% через 3 и 6 месяцев терапии соответственно для каждой из групп, ДГ p=0,015, КОК p=ns (отсутствие статистически значимой разницы)), размеров очагов ГЭ (-15,6 и -45,6% против -15,8 и -26,6% соответственно, ДГ p=0,014, КОК p=ns) и степени выраженности хронической тазовой боли (53,5, 25 и 19,4% против 51,2, 38,9 и 30% – исходно, через 3 и 6 месяцев соответственно для 1-й и 2-й группы, ДГ p=0,002, КОК p=ns) [36]. Сопоставимые результаты демонстрировались и в работе Angioni S. et al. В многоцентровом проспективном исследовании сравнивались две группы пациенток, получавших ДНГ или КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола, в течение 6 месяцев. Было показано, что монотерапия ДНГ ассоциирована со значимо большим уменьшением объема ЭК (-75% против -14,5% соответственно) и более быстрым улучшением симптомов эндометриоза [37]. Кроме того, аргументами в пользу выбора ДНГ могут являться общеизвестные факторы, ограничивающие назначения КОК, а также отсутствие крупных исследований в отношении их длительного приема при эндометриозе. Таким образом, назначение КОК наиболее обосновано у пациенток молодого возраста с дисменореей, в частности, нуждающихся в контрацепции. Однако при ЭК, ГЭ или тяжелой хронической тазовой боли оптимальным является применение ДНГ. Для окончательного определения ниши для назначения

КОК при эндометриозе, в том числе типа прогестагена в их составе и режима их приема, требуется проведение дальнейших научных исследований.

Прочие прогестагены

Дискуссионным является также вопрос сопоставимости эффективности использования при эндометриозе ДНГ с другими прогестагенами. Данные систематического обзора и метаанализа 2022 г., включавшего 18 статей, продемонстрировали эффективность прогестагенов в отношении снижения степени выраженности клинической симптоматики в сравнении с плацебо, без статистически значимых различий между их типами (SMD=-0,61; 95% ДИ: -0,77; 0,45; P<0,00001). Отмечалась также хорошая переносимость данной группы препаратов – медиана частоты прекращения лечения из-за побочных эффектов составила лишь 0,3% (диапазон 0–37,1%) [38]. Тем не менее в ряде работ показаны преимущества ДНГ в сравнении с другими типами прогестагенов. Например, в ретроспективном исследовании, включавшем 135 женщин с ЭК, были получены данные о том, что, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в динамике уменьшения объемов ЭК между группами пациенток, получавших 2 мг ДНГ и 2,5 мг норэтистерона ацетата (НА) в сутки, отмечались более выраженное уменьшение клинической симптоматики и более низкий процент побочных эффектов в первой группе в сравнении со второй [39]. Лучшая переносимость ДНГ в сравнении с НА была продемонстрирована и в другом исследовании перекрестного дизайна: процент удовлетворенности лечением составил 80 и 53% соответственно [40].

Другим прогестагеном, показавшим свою эффективность при эндометриозе, является ДГ. Многоцентровое российское исследование ORCHIDEA продемонстрировало, что назначение ДГ как в пролонгированном циклическом, так и в непрерывном режиме статистически значимо уменьшает степень выраженности хронической тазовой боли и дисменореи, а также улучшает качество жизни пациенток с чуть большей положительной динамикой при приеме 30 мг в сутки в сравнении с 20 мг. Коллектив авторов акцентирует внимание на том, что терапия ДГ не подавляет овуляцию до тех пор, пока ежедневная доза препарата не превышает 30 мг, что является преимуществом для пациенток, планирующих беременность, но по тем или иным причинам нуждающихся в гормонотерапии эндометриоза [41]. Однако на сегодняшний день отсутствуют РКИ по сравнению ДНГ и ДГ, а также исследования, которые демонстрировали бы эффективность и безопасность последнего при долгосрочной терапии. Данные метаанализа 2021 г. показали достаточно слабую достоверность в отношении эффективности ДГ для лечения эндометриоза в сравнении с другими методами терапии [42]. Кроме того, при выборе прогестагенов со схожей эффективностью следует учитывать приверженность терапии, которая, очевидно, будет выше при приеме одной, а не 3 таблеток препарата в сутки, причем ежедневно и длительное время.

В качестве терапии эндометриоза предлагается использовать внутриматочную систему, выделяющую 20 мкг левоноргестрела в сутки (ЛНГ-ВМС 20). Она зарекомендовала себя не только как эффективный метод лечения и профилактики рецидивов пролиферативных заболеваний эндометрия, но и как метод выбора при терапии обильных менструальных кровотечений, в том числе – ассоциированных с аденомиозом. В руководстве ESHRE 2022 г. ЛНГ-ВМС 20 занимает одну из основных позиций среди методов терапии эндометриоза [3, 5]. Однако ввиду преимущественно местного воздействия ЛНГ-ВМС и достаточно слабых системных эффектов встает вопрос о возможности ее эффективного использования при ЭК или ГЭ, в том числе для профилактики послеоперационных рецидивов. Так, в ретроспективном исследовании проводилось сравнение 2 групп пациенток после оперативного лечения различных форм эндометриоза, включая ЭК и ГЭ, получавших КОК с эстрадиола валератом и ДНГ и ЛНГ-ВМС 20 в течение 12 и 24 месяцев. Прием КОК был ассоциирован с большим уменьшением степени выраженности клинической симптоматики и снижением уровня СА-125 в сыворотке крови. Однако статистически значимой разницы по частоте послеоперационных рецидивов получено не было (8,3 и 13,6% через 12 месяцев, p=0,41; 12,5 и 20,5% через 24 месяца соответственно, p=0,3) [43]. В другом исследовании на небольшой выборке пациенток после удаления ЭК была продемонстрирована более низкая эффективность ЛНГ-ВМС в сравнении с аГнРГ в отношении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли [44]. В ретроспективном корейском исследовании, куда были включены 285 пациенток с лапароскопически подтвержденным эндометриозом, проводилось сравнение ДНГ и ЛНГ-ВМС с группой контроля, не получавшей послеоперационную гормонотерапию исходно, через 6 и 12 месяцев. Обе группы, получавшие гормонотерапию, показали статистически значимую разницу в отношении снижения степени выраженности тазовой боли в сравнении с плацебо при отсутствии статистически значимой разницы между ними. Сопоставимые результаты были получены и в отношении послеоперационных рецидивов: 5% – в группе ДНГ, 7% – в группе ЛНГ-ВМС 20 и 26,5% – в контрольной группе (p=0,001). Несмотря на, казалось бы, обнадеживающие результаты, интерпретация этих данных должна проводиться с осторожностью ввиду более старшего возраста женщин в группе ЛНГ-ВМС (43,7±7,3 года по сравнению с 33,9±6,1 в группе ДНГ, p=0,001). Кроме того, учитывая достаточно высокий процент цистэктомий в обеих исследуемых группах (89% – ЛНГ-ВМС и 98% – ДНГ) и двусторонней локализации ЭК (25 и 33% соответственно), нельзя не учитывать, что столь значимое снижение интенсивности болевого синдрома в группе ЛНГ-ВМС может быть связано не только с эффективностью препарата, но и с угаса-

нием функции яичников, что снижает клиническую достоверность полученных результатов [45].

С учетом вышеизложенного, можно сделать заключение, что данные по эффективности и безопасности длительного применения прогестагенов (за исключением ДНГ) при эндометриозе либо малочисленны, либо вовсе отсутствуют, что на сегодняшний день подтверждает целесообразность выбора ДНГ как наиболее изученного препарата для проведения долгосрочной терапии эндометриоза. Важно отметить, что у оригинального препарата, применяемого в Российской Федерации с 2011 г., имеются аналоги с сопоставимым профилем эффективности и безопасности. Одним из них является препарат «ДляЖенс метри» отечественного производства, биоэквивалентность которого была подтверждена в недавно проведенном исследовании [46]. Учитывая достаточно широкую распространенность эндометриоза и необходимость в длительном приеме супрессивной гормонотерапии, которая порой составляет 3, 5 и даже 7 лет, доступность лекарственного препарата на рынке и экономическая составляющая могут иметь принципиальное значение в отношении комплаентности пациенток, что делает лекарственное средство «ДляЖенс метри» доступной альтернативой для ежедневного использования.

Заключение

Таким образом, на основании обзора литературы можно сделать заключение, что в настоящее время хирургические и медикаментозные методы лечения эндометриоза не противопоставляются, а дополняют друг друга. Это крайне важно с позиций уменьшения частоты послеоперационных рецидивов, улучшения качества жизни женщин и снижения риска развития ПНЯ. На сегодняшний день диеногест не без оснований можно считать препаратом выбора для долгосрочной терапии эндометриоза ввиду не только его высокой эффективности в отношении различных форм эндометриоза, но и безопасности при длительном использовании.

Литература/References

1. *Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D'Hooghe T., Dunselman G., Greb R.* et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum. Reprod. 2005; 20: 2698-704.
2. *Moradi Y., Shams-Beyranvand M., Khateri S., Gharahjeh S., Tehrani S., Varse F.* et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. Indian J. Med. Res. 2021; 154(3): 446-54. https://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_817_18.
3. *Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F.* et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(2): hoac009. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009.
4. *Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P.* Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat. Rev. Endocrinol. 2019; 15(11): 666-82. https://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Endometriosis. Moscow; 2020. (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1
6. NICE Endometriosis: diagnosis and management. (NG73). NICE guideline. 6 September 2017. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng73
7. *Ceccaroni M., Bounous V.E., Clarizia R., Mautone D., Mahrouk M.* Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2019; 24(6): 464-74.https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2019.1662391.
8. *Shakiba K., Bena J.F., McGill K.M., Minger J., Falcone T.* Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet. Gynecol. 2008; 111(6): 1285-92. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181758ec6.
9. *Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D.* Recurrence patterns after surgery in patients with different endometriosis subtypes: a long-term hospital-based cohort study. J. Clin. Med. 2020; 9(2): 496. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9020496.
10. *Moreno-Sepulveda J., Romeral C., Niño G., Pérez-Benavente A.* The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-müllerian hormone: a systematic review of the literature and meta-analysis. JBRA Assist. Reprod. 2022; 26(1): 88-104. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20210060.
11. *Muzii L., Achilli C., Lecce F., Bianchi A., Franceschetti S., Marchetti C.* et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. Fertil. Steril. 2015; 103(3): 738-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.101.
12. *Iharara M., Harada T., Momoeda M., Tamaki Y.* Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. Reprod. Med. Biol. 2007; 6(4): 223-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0578.2007.00189.x.
13. *Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G., Nagai M., Harada M.* et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(9): 644-8. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2014.911279.
14. *Kim H.J., Kim S.H., Oh Y.S., Lee S.R., Chae H.D.* Dienogest may reduce estradiol- and inflammatory Cytokine-induced cell viability and proliferation and inhibit the pathogenesis of endometriosis: a cell culture- and mouse model-based study. Biomedicines. 2022; 10(11): 2992. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10112992.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil. Steril. 2014; 101(4): 927-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
16. *Shimizu Y., Takeuchi T., Mita S., Mizuguchi K., Kiyono T., Inoue M., Kyo S.* Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. Mol. Hum. Reprod. 2009; 15(10): 693-701. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gap042.
17. *Göhring J., Drewes M., Kalder M., Kostev K.* Germany endometriosis pattern changes; prevalence and therapy over 2010 and 2019 years: a retrospective cross-sectional study. Int. J. Fertil. Steril. 2022; 16(2): 85-9. https://dx.doi.org/10.22074/IJFS.2021.528397.1113.
18. *Heinemann K., Imthurn B., Marions L., Gerlinger C., Becker K., Moehner S., Faustmann T.* Safety of dienogest and other hormonal treatments for endometriosis in real-world clinical practice (VIPOS): a large noninterventional ssudy. Adv. Ther. 2020; 37(5): 2528-37. https://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01331-z.
19. *Techatraisak K., Hestiantoro A., Soon R., Banal-Silao M.J., Kim M.R., Seong S.J.* et al. Impact of long-term dienogest therapy on quality of life in Asian women with endometriosis: the prospective non-interventional study ENVISIOeN. Reprod. Sci. 2022; 29(4): 1157-69. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00787-w.
20. *Liu Y., Gong H., Gou J., Liu X., Li Z.* Dienogest as a maintenance treatment for endometriosis following surgery: a systematic review and meta-analysis.

Front. Med. (Lausanne). 2021; 8: 652505. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.652505.

21. *Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S., Kim S.H.* Efficacy and safety of long-term use of dienogest in women with ovarian endometrioma. Reprod. Sci. 2017; 25(3): 341-6. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117725820.
22. *Choi S.H., Kim S., Lee S.W., Won S., Shim S.H., Lee N.* et al. Recurrence, reoperation, pregnancy rates, and risk factors for recurrence after ovarian endometrioma surgery: long-term follow-Up of 756 women. Yonsei Med. J. 2023; 64(3): 204-12. https://dx.doi.org/10.3349/ymj.2022.0278.
23. *Barra F., Scala C., Maggiore U.L.R., Ferrero S.* Long-term administration of dienogest for the treatment of pain and intestinal symptoms in patients with rectosigmoid endometriosis. J. Clin. Med. 2020; 9(1): 154. https://dx.doi.org/10.3390/jcm9010154.
24. *Yamanaka A., Hada T., Matsumoto T., Kanno K., Shirane A., Yanai S.* et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 216: 51-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.07.014.
25. *Zakhari A., Delpero E., McKeown S., Tomlinson G., Bougie O., Murji A.* Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 27(1): 96-107. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa033.
26. *Takaesu Y., Nishi H., Kojima J., Sasaki T., Nagamitsu Y., Kato R., Isaka K.* Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42(9): 1152-8. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13023.
27. *Chiu C.C., Hsu T.F., Jiang L.Y., Chan I.S., Shih Y.C., Chang Y.H.* et al. Maintenance therapy for preventing endometrioma recurrence after endometriosis resection surgery - a systematic review and network meta-analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2022; 29(5): 602-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2021.11.024.
28. *Ceccaroni M., Clarizia R., Liverani S., Donati A., Ceccarello M., Manzone M.* et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. Gynecol. Endocrinol. 2021; 37(10): 930-3. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1929151.
29. *Ozaki R., Kumakiri J., Jinushi M., Ikuma S., Murakami K., Kawasaki Y., Kitade M.* Comparison of effect of preoperative dienogest and gonadotropin-releasing hormone agonist administration on laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 302(4): 969-76. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05691-3.
30. *Muraoka A., Osuka S., Yabuki A., Bayasula, Yoshihara M., Tanaka H.* et al. Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 179. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00866-2.
31. *El Taha L., Abu Musa A., Khalifeh D., Khalil A., Abbasi S., Nassif J.* Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 267: 205-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.029.
32. *Mehdizadeh Kashi A., Niakan G., Ebrahimpour M., Allahqoli L., Hassanlouei B., Gitas G., Aikatout I.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2022; 156(1): 124-32. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13677.
33. *Choi S.H., Kim S.E., Lim H.H., Lee D.Y., Choi D.* Efficacy of post-operative medication to prevent recurrence of endometrioma: cyclic oral contraceptive (OC) after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist versus dienogest. J. Korean Med. Sci. 2022; 37(26): e207. https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e207.
34. *Uysal G., Akkaya H., Cagli F., Tutus S., Tayyar A.T.* A comparison of two different oral contraceptives in patients with severe primary dysmenorrhoea. J. Obstet. Gynaecol. 2018; 38(6): 828-32. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1410533.
35. *Caruso S., Iraci M., Cianci S., Fava V., Casella E., Cianci A.* Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 μg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. J. Endocrinol. Invest. 2016; 39(8): 923-31. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0460-6.
36. *Piacenti I., Viscardi M.F., Masciullo L., Sangiuliano C., Scaramuzzino S., Piccioni M.G.* et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? Gynecol. Endocrinol. 2021; 37(5): 471-5. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1892632.
37. *Angioni S., Pontis A., Malune M.E., Cela V., Luisi S., Litta P.* et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(1): 84-6. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1640674.
38. *Mitchell J.B., Chetty S., Kathrada F.* Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety. BMC Womens Health. 2022; 22(1): 526. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-02122-0.
39. *Del Forno S., Mabrouk M., Arena A., Mattioli G., Giaquinto I., Paradisi R., Seracchioli R.* Dienogest or norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: can we avoid surgery? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019; 238: 120-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.010.
40. *Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhouha D., Somigliana E.* Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. Fertil. Steril. 2016; 105(3): 734-743.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016.
41. *Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Kazachenko A.V., Radzinsky V.E., Orazov M.R., Yarmolinskaya M.I., Olofsson J.I.* Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. Fertil. Steril. 2021; 116(6): 1568-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194.
42. *Peng C., Huang Y., Zhou Y.* Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 304(1): 231-52. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05900-z.
43. *Morelli M., Sacchinelli A., Venturella R., Mocciaro R., Zullo F.* Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2013; 39(5): 985-90. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12030.
44. *Bayoglu Tekin Y., Dilbaz B., Altinbas S.K., Dilbaz S.* Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. Fertil. Steril. 2011; 95(2): 492-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.042.
45. *Gibbons T., Georgiou E.X., Cheong Y.C., Wise M.R.* Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 12(12): CD005072. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005072.pub4.
46. *Аполихина И.А., Тарпаева Л.А., Кондратьева Н.Е.* Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 110-21. [Apolikhina I.A., Tarnaeva L.A., Kondratyeva N.E. Results of bioequivalence studies on dienogest, progesterone, and levonorgestrel+estradiol in healthy volunteers after single dose intake during fasting. Obstetrics and Gynecology. 2023; (1): 110-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.304.

Поступила 10.05.2023
Принята в печать 12.05.2023
Received 10.05.2023
Accepted 12.05.2023

Сведения об авторах:
Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9065-5689, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пронина Вероника Алексеевна, врач акушер-гинеколог, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4566-4065, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Галина Евгеньевна Чернуха, c-galina1@yandex.ru

Authors' information:
Galina E. Chernukha, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, obstetrician-gynecologist at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9065-5689, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Veronika A. Pronina, obstetrician-gynecologist, PhD student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4566-4065, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Galina E. Chernukha, c-galina1@yandex.ru

©Коллектив авторов, 2023

М.И. КОЛОДИНА[1], М.С. ТИТОВА[1], А.С. ЛЯШЕНКО[2], Е.Н. ЛЯШЕНКО[1]

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ И СВЯЗАННЫХ С НЕЙ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГИСТЕРЭКТОМИИ

[1]Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
[2]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17», Санкт-Петербург, Россия

Данный обзор литературы направлен на обобщение результатов применения транексамовой кислоты (ТК), ее пользы и безопасности в практической деятельности при проведении гистерэктомии. Проведены систематический поиск и анализ научных работ в PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, КиберЛенинка и Google Scholar, используя поисковые термины «гистерэктомия», «транексамовая кислота» и «применение транексамовой кислоты при хирургических операциях». Мы анализировали 6 исследований, включающих 193 616 пациентов. К одной из часто проводимых операций в хирургической гинекологии в большинстве стран мира относится гистерэктомия. Для снижения кровопотери и предотвращения развития возможных осложнений используют различные механические и фармакологические способы. К таковым относится применение ТК, которая представляет собой синтетическое производное аминокислоты лизина и включена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в перечень основных лекарственных средств. Данное вещество благодаря местному и системному гемостатическому эффекту используется при кровотечениях, в патогенезе которых играет роль повышение фибринолиза. Фармакологическое подавление фибринолиза осуществляется за счет способности ТК присоединяться к сайтам связывания в молекуле плазмина и тем самым нарушать взаимодействие с фибрином и другими субстратами. ТК хорошо переносится; среди побочных эффектов встречаются тошнота, рвота, диарея, аллергия, редко – ортостатический коллапс. В литературе описано эффективное применение данного средства для снижения кровопотери, что в итоге уменьшает потребность в трансфузии и смертность пациентов.

***Заключение:** Результаты проведенного нами анализа говорят о безопасности и эффективности применения ТК. Тем не менее необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения данных результатов с большим количеством пациентов для более эффективного применения данного вещества.*

***Ключевые слова:** транексамовая кислота, гистерэктомия, кровотечения при гистерэктомии, применение транексамовой кислоты при кровотечениях, кровотечения.*

Вклад авторов: Титова М.С., Колодина М.И. – концепция статьи, сбор, обработка и анализ материала, написание текста; Титова М.С., Колодина М.И., Ляшенко А.С. – редактирование; Ляшенко Е.Н., Ляшенко А.С. – утверждение окончательного варианта статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колодина М.И., Титова М.С., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Применение транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери и связанных с ней осложнений при проведении гистерэктомии. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 140-145
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.312

©A group of authors, 2023

M.I. KOLODINA[1], M.S. TITOVA[1], A.S. LYASHENKO[2], E.N. LYASHENKO[1]

USE OF TRANEXAMIC ACID TO REDUCE BLOOD LOSS AND ASSOCIATED COMPLICATIONS DURING HYSTERECTOMY

[1]Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
[2]City Polyclinic No. 17, Saint Petersburg, Russia

This literature review is aimed at summarizing the results of using tranexamic acid (TA), its benefit and safety in practice during hysterectomy. The scientific papers available in the PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, CyberLeninka, and Google Scholar were systematically sought using the search terms "hysterectomy", "tranexamic acid", and "use of tranexamic acid during surgical operations" are analyzed. The authors have analyzed six investigations involving 193 616 patients. Hysterectomy belongs to common operations performed in surgical gynecology in the most countries of the world. To reduce blood loss and to prevent possible complications, various mechanical and pharmacological methods are applied. These include the use of TA that a synthetic

derivative of lysine and included by the World Health Organization (WHO) into the list of essential medicines. Due to the local and systemic hemostatic effect, this substance is used in bleeding, in the pathogenesis of which a role is played by enhanced fibrinolysis. Fibrinolysis is pharmacologically inhibited by the capacity of TA to link to the binding sites in the molecule of plasmin and so to break its interaction with fibrin and other substrates. TA is well tolerated; its adverse reactions include nausea, vomiting, diarrhea, and allergy; orthostatic collapse is rarely seen. The literature has described the effective use of this agent to reduce blood loss, which finally decreases the need for transfusion and death rates in the patients.

Conclusion: *The results of the analysis made by the authors point to the safety and efficacy of TA. Nevertheless, it is necessary to conduct further investigations to confirm these results in a larger number of patients for the more effective application of this substance.*

Keywords: *tranexamic acid, hysterectomy, bleeding during hysterectomy, use of tranexamic acid in bleeding, bleeding.*

Authors' conclusions: Titova M.S., Kolodina M.I. – concept of the article, material collection, processing, analysis, writing the text; Titova M.S., Kolodina M.I., Lyashenko A.S. – editing; Lyashenko E.N., Lyashenko A.S. – approval of the final version of the article.
Conflicts of interest: The authors declare there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Kolodina M.I., Titova M.S., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Use of tranexamic acid to reduce blood loss and associated complications during hysterectomy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 140-145 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.312

К одной из часто проводимых операций в хирургической гинекологии в большинстве стран мира относится гистерэктомия. Доля проведения данной манипуляции варьирует от 25 до 38% [1–3]. Например, в США из 97 млн женщин, достигших совершеннолетнего возраста, около 19% перенесли гистерэктомию, 65% таких женщин находятся в возрасте до 40 лет. В Швеции частота вмешательств по поводу удаления матки равна 38%, в России – от 32,5 до 38,2% в Великобритании – 25% [1].

Конечно, гистерэктомия имеет периоперационные осложнения, даже если показанием к проведению данной манипуляции является доброкачественная этиология [4–6]. Одним из частых и грозных осложнений является интраоперационное кровотечение, которое повышает риск смертности пациенток [7, 8]. Поэтому для снижения кровопотери и предотвращения развития возможных осложнений используют различные механические и фармакологические способы. К таким относится применение транексамовой кислоты (ТК), синтетического производного аминокислоты лизина, которая относится к антифибринолитическим средствам [9]. Данное вещество благодаря местному и системному гемостатическому эффекту используется при кровотечениях, в патогенезе которых играет роль повышение фибринолиза. Фармакологическое подавление фибринолиза осуществляется за счет способности ТК присоединяться к сайтам связывания в молекуле плазмина и тем самым нарушать взаимодействие с фибрином и другими субстратами [10–12]. В литературе описано эффективное применение данного средства для снижения кровопотери, что в итоге уменьшает потребность в трансфузии и смертность пациентов [11–14].

Несмотря на источники, в которых подтверждается успешное использование ТК, роль профилактического применения при гистерэктомии не установлена. Есть несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые были направлены на изучение этого вопроса, но их результаты оказались противоречивыми; также они были ограничены из-за небольшого размера выборки [5, 7, 15–17]. В результате анализа информации по этой теме мы пришли к выводу, что метаанализа для всестороннего обобщения литературы по данному вопросу нет. Именно такие исследования необходимы для достоверного сбора информации об эффективности и безопасности применения данного фармакологического метода в клинической практике. Поэтому данный обзор направлен на изучение всех РКИ, в которых проводилась оценка полезности и безопасности профилактического применения ТК во время проведения гистерэктомии.

Цель обзора: продемонстрировать эффективность и безопасность ТК в клинической практике на основании изучения современных источников.

Материалы и методы

Нами были проведены систематический поиск и анализ научных работ в PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, КиберЛенинка и Google Scholar, используя поисковые термины «гистерэктомия», «транексамовая кислота» и «применение транексамовой кислоты при хирургических операциях».

Результаты и обсуждение

Данный обзор литературы направлен на обобщение результатов применения ТК, ее пользы и безопасности в практической деятельности при проведении гистерэктомии. Мы анализировали 6 исследований, включающих 193 616 пациентов. Метаанализы, подвергшиеся изучению, имели низкий риск систематической ошибки. В результате суммирования результатов можно отметить снижение предполагаемого среднего объема кровопотери,

потребности в трансфузии и отсутствие интраоперационного использования местных кровоостанавливающих средств. Также при профилактическом использовании ТК уровень гемоглобина, исследуемый в послеоперационном периоде, был выше. Но в исследованиях не уточнялась такая информация, как продолжительность операций и время нахождения женщин в стационаре. Наличие нежелательных явлений, рвоты и тошноты, было меньше в контрольной группе. Наличие других побочных явлений при профилактическом применении ТК не было описано, что может говорить о безопасности применения данного метода.

Эффективность применения данного метода определялась за счет изменения среднего предполагаемого объема кровопотери. Провести точную оценку объема потери крови во время операции технически сложно, поэтому во всех включенных РКИ оценивали интраоперационную кровопотерю с помощью гравиметрического метода, который менее точен, но широко используется и считается наиболее практичным. Наиболее точным методом является колориметрический (фотометрический), но его широкое применение ограничено из-за высокой сложности и стоимости [18].

Наиболее частыми показаниями к гистерэктомии являются миома матки и аномальные маточные кровотечения [19]. Миома матки имеет более выраженную васкуляризацию по сравнению с нормальным миометрием [20, 21]. Более того, есть исследования, доказывающие увеличение фибринолитической активности при аномальном маточном кровотечении [22, 23]. Данные особенности как раз могут являться причинами высокой частоты геморрагических осложнений при гистерэктомии.

Во время операции в результате кровопотери существует высокой риск появления таких послеоперационных осложнений, как инфекции, длительное заживление ран, анемия, гемодинамический шок; поэтому важно контролировать интраоперационное кровотечение [8].

Для регуляции кровопотери во время операции используются механические способы: электрокоагуляция, перевязка кровеносных сосудов и т.п. Но для усиления гемостатического эффекта можно использовать местные и/или системные фармакологические методы [24–26]. Во время хирургических вмешательств чаще всего используют три антифибринолитических препарата: апротинин, ε-аминокапроновая кислота и ТК [27]. По литературным источникам, апротинин имеет высокий риск развития негативного влияния на почки, что в конечном итоге может вызывать почечную недостаточность [28, 29]. Также есть данные, в которых отмечается более значительное кровесберегающее действие ТК по сравнению с апротинином. Это проявляется в меньшем объеме кровопотери, что снижает необходимость использования трансфузии свежезамороженной плазмы [30]. Если сравнивать ТК и ε-аминокапроновую кислоту, то ТК как минимум в 6–10 раз эффективнее [14, 31, 32]. Но не стоит забывать о корректировке дозы ТК при применении у пациентов с почечной недостаточностью [31].

Есть несколько метаанализов РКИ, в которых продемонстрировано эффективное использование ТК в клинической практике. В них отмечалось, что после использования данного средства уменьшался объем периоперационного кровотечения, снижалась потребность в трансфузии, укорачивалось время госпитализации пациентов и сократилась смертность. Эти метаанализы включали большое количество оперативных манипуляций, таких как кровотечение после кесарева сечения [33], хирургических вмешательств на печени [34], тонзиллэктомии [35], травматолого-ортопедической хирургии [36], эндоскопической хирургии околоносовых пазух [37] и тотального эндопротезирования коленного сустава [38]. Все данные источники доказывают эффективное применение ТК с целью уменьшения объема кровопотери во время операции в клинической практике, что и отражено в статистических показателях. Женщины, перенесшие гистерэктомию или миомэктомию, входят в группу риска по развитию анемии в течение 30 дней после перечисленных хирургических вмешательств [39, 40]. Проведение этих операционных манипуляций может сопровождаться значительным объемом кровопотери, что может привести к усугублению течения анемии. Для гинекологических пациенток с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или анемией тяжелой степени минимальная кровопотеря, равная, например, всего 200 мл, может привести к летальному исходу и поэтому требует немедленного экстренного вмешательства. Так как доказано, что применение ТК снижает потребность в трансфузии, это средство является полезным в таких экстренных ситуациях, когда счет идет на секунды. Кроме того, компоненты крови по своей природе являются дефицитными, и всегда есть риск развития иммунологической несовместимости, что представляет собой потенциальную опасность для реципиента, связанную с переливанием крови [41]. Jain S.B. и Shikha проводили исследование, в котором принимали участие 200 пациенток в течение 1 года. Пациентки были разделены на 2 группы: одна (группа 1) получала ТК во время операции; вторая (группа 2) не получала ТК во время операции. Данное исследование говорит об эффективном использовании однократной дозы ТК (15 мг/кг массы тела с момента развития кровотечения до его остановки), вводимой во время операции первой группе. Они наблюдали значительное снижение кровопотери и необходимости переливания крови у пациентов, перенесших гистерэктомию по доброкачественным показаниям. В своем выводе ими было рекомендовано применение этого метода для уменьшения кровопотери при гистерэктомии, особенно в условиях ограниченных ресурсов [42].

В основе механизма действия ТК лежит антифибринолитическая активность [43]. Однако Taeuber I. et al. провели метаанализ, в который были включены 216 исследований и участвовали 125 550 пациентов, перенесших хирургические вмешательства и получавших либо внутривенное введение ТК, либо плацебо, либо отсутствие лечения. Был сделан вывод, что внутривенное введение ТК,

независимо от дозировки, не имеет риска развития тромбоэмболического осложнения [44]. При применении ТК наблюдалось значительное снижение общей смертности и смертности от кровотечения по сравнению с контрольными группами (плацебо и отсутствие лечения) [44]. Данное вещество хорошо переносится пациентами, а самыми частыми побочными явлениями являются тошнота, которая проходит без использования лекарств, и рвота [14].

Sallam H.F. и Shady N.W. [15] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в университетской больнице в Египте с ноября 2015 г. по октябрь 2017 г. В нем принимали участие 129 женщин, перенесших абдоминальную гистерэктомию по доброкачественной этиологии. Они были случайным образом распределены на три группы: группа I включала 43 пациентки, получавших 110 мл нормального физиологического раствора, группа II – 43 пациентки, которые получали 1 г ТК, разведенной в 100 мл физиологического раствора, и группа III – 43 пациентки, которым вводили 2 г ТК местно после гистерэктомии. Был сделан вывод, что и местное, и внутривенное введение ТК является безопасным и эффективным методом снижения объема кровотечения. Аналогичное заключение было получено в большом метаанализе, состоящем из 18 исследований с участием пациентов, перенесших различные ортопедические операции. В нем также отмечалась одинаковая эффективность применения местного и внутривенного введения данного вещества [45]. Более того, Teoh W.Y. et al. [46] провели метаанализ 71 исследования, включающего 7539 хирургических пациентов. Они сделали вывод, что местное применение ТК было безопасным и имело несколько преимуществ (например, уменьшение объема кровотечения во время операции и общей кровопотери, продолжительности пребывания в больнице и количества трансфузий) по сравнению с плацебо. Стоит отметить сильные стороны местного применения ТК – это простота введения, экономическая выгода, эффективность, отсутствие метаболизма первого прохождения и высокая локальная концентрация препарата с низким потенциалом системной токсичности [15].

Gayet-Ageron A. et al. в 2018 г. провели метаанализ РКИ, в который были включены 40 138 пациентов. В это число входили пациенты с острым массивным кровотечением в послеродовом периоде и тяжелыми травмами. Было отмечено эффективное интраоперационное снижение объема кровотечения и гемотрансфузии, а также предотвращение летального исхода при использовании ТК. В группе пациентов было зафиксировано 3558 смертей; 40% из них были вызваны кровотечением, но применение данного вещества увеличивало общую выживаемость более чем на 70% [47, 48].

В период с марта 2010 г. по апрель 2016 г. 20 060 женщин были включены в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование и разделены на 2 группы: в 1-й группе 10 036 пациенток получали ТК, а во 2-й (9985 женщин) – плацебо. Количество смертей вследствие кровотечений было значительно снижено у женщин, получавших ТК (155/10 036 (1,5%) по сравнению с 191/9985 (19%) в группе плацебо, отношение рисков (ОР) 0,81; 95% ДИ 0,65–1,00; p=0,045), особенно у пациенток, получавших лечение в течение 3 ч после родов (89 (1,2%) в группе с применением ТК против 127 (1,7%) группы плацебо, ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,91; p=0,008). Побочные эффекты (включая тромбоэмболические явления) существенно не отличались в группе с применением ТК по сравнению с группой плацебо [49].

Заключение

Во всех исследованиях, которые мы анализировали, отмечались эффективность и безопасность применения ТК, наблюдалось уменьшение объема кровотечения во время операции, снижение необходимости проведения трансфузий, смертности и времени нахождения пациенток в больнице. Но, несмотря на это, необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения данных результатов с большим количеством пациентов для более эффективного применения данного вещества, поскольку в некоторых изучаемых нами источниках не указывались такие данные, как доза ТК, различия в хирургической технике и коморбидные состояния пациентов.

Литература/References

1. *Бивалькевич В.А.* Медицинская реабилитация женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2018; т.3: [1(20)]: 3-6. [Bivalkevich V.A. Medical rehabilitation of women of reproductive age after hysterectomy. Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk region. 2018; vol.3: [1(20)]: 3-6. 1(20). (in Russian)].
2. *Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Баркан Т.М., Голыгин Е.В., Лига В.Ф., Плетнева В.А., Плоткин И.Б., Потапова Е.Н., Тарбаева Д.А., Хавень Т.В., Фалько Е.В., Шемякина К.Н.* Медико-социальная характеристика женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(4): 15-20. [Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Barkan T.M., Golygin E.V., Liga V.F., Pletneva V.A., Plotkin I.B., Potapova E.N., Tarbaeva D.A., Khaven T.V., Falko E.V., Shemyakina K.N. Medical and social characteristics of women of young reproductive age after hysterectomy. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(4): 15-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.2.
3. *Khazaei Z., Goodarzi E., Sohrabivafa M., Naemi H., Mansori K.* Association between the incidence and mortality rates for corpus uteri cancer and human development index (HDI): a global ecological study. Obstet. Gynecol. Sci. 2020; 63(2): 141-9. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2020.63.2.141.
4. *Clarke-Pearson D.L., Geller E.J.* Complications of hysterectomy. Obstet. Gynecol. 2013; 121(3): 654-73. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182841594.
5. *Nivedhana A.P., Jalakandan B., Gunaseelan S.* Effect of prophylactic tranexamic acid on blood conservation in Indian women undergoing abdominal hysterectomy. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2018; 7(9): 3538-46. https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20183415.
6. *Hansen C.T., Møller C., Daugbjerg S., Utzon J., Kehlet H., Ottesen B.* Establishment of a national Danish hysterectomy database: preliminary report on the first 13,425 hysterectomies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87(5): 546-57. https://dx.doi.org/10.1080/00016340802011579.
7. *Topsoee M.F., Bergholt T., Ravn P., Schouenborg L., Moeller C., Ottesen B.* et al. Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy-a double-blinded randomized placebo-controlled trial. Am.

J. Obstet. Gynecol. 2016; 215(1): 72.e1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.184.

8. *Koh M.B., Hunt B.J.* The management of perioperative bleeding. Blood Rev. 2003; 17: 179-85. https://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X(02)00062-0.
9. *Накопия В.Б., Каземирский А.В., Преображенский П.М., Рябинин М.В.* Возможности использования транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6. [Nakopia V.B., Kazemirsky A.V., Preobrazhensky P.M., Ryabinin M.V. Possibilities of using tranexamic acid in endoprosthesis of the knee joint. Modern Problems of Science and Education. 2019; 6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17513/spno.29485.
10. *Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С.* Применение транексамовой кислоты для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 1: 34-8. [Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Djokhadze. Tranexamic acid to prevent early postpartum hemorrhages. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019; (1): 34-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-1-34-38.
11. *Добровольский Ф.* Целесообразность профилактического применения транексамовой кислоты в хирургической практике. Вестник экстренной медицины. 2017; 3: 83-7. [Dobrovolsky F. Expedience of the profilactic use of tranexamic acid in surgical practice. Bulletin of Emergency Medicine. 2017;(3): 83-7. (in Russian)].
12. *Cai J., Ribkoff J., Olson S., Raghunathan V., Al-Samkari H., DeLoughery T.G.* et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Eu. J. Haematol. 2020; 104(2): 79-87. https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13348.
13. *Wong J., George R.B., Hanley C.M., Saliba C., Yee D.A., Jerath A.* Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic, and trauma surgery. Can. J. Anaesth. 2021; 68(6): 894-917. https://dx.doi.org/10.1007/s12630-021-01967-7.
14. *Dunn C.J., Goa K.L.* Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs. 1999; 57(6): 1005-32. https://dx.doi.org/10.2165/00003495-199957060-00017.
15. *Sallam H.F., Shady N.W.* Reducing blood loss during abdominal hysterectomy with intravenous versus topical tranexamic acid: a double-blind randomized controlled trial. J. Obstet. Gynaecol. India. 2019; 69: 173-9. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-018-1149-x.
16. *Singh D., Bindal J.* The effect of prophylactic use of intravenous tranexamic acid in hysterectomy of benign diseases. Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 4(3): 93-7. https://dx.doi.org/10.33545/gynae.2020.v4.i3b.583.
17. *Bhutani S., Malik R., Duhan N.* Role of intravenous tranexamic acid (TXA) in reducing perioperative blood loss in hysterectomy for benign gynecological conditions. Authorea. September 11, 2020. https://dx.doi.org/10.22541/au.159986276.65428056.
18. *Gerdessen L., Meybohm P., Choorapoikayil S., Herrmann E., Taeuber I., Neef V.* et al. Comparison of common perioperative blood loss estimation techniques: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Monit. Comput. 2021; 35(2): 245-58. https://dx.doi.org/10.1007/s10877-020-00579-8.
19. *Thompson J.D., Birch H.W.* Indications of hysterectomy. Clin. Obstet. Gynecol. 1981; 24(4): 1245-58. https://dx.doi.org/10.1097/00003081-198112000-00020.
20. *Discepola F., Valenti D.A., Reinhold C., Tulandi T.* Analysis of arterial blood vessels surrounding the myoma: relevance to myomectomy. Obstet. Gynecol. 2007; 110(6): 1301-3. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000290331.95709.26.
21. *Chen C.L., Xu Y.J., Liu P., Zhu J.H., Ma B., Zeng B.L.* et al. Characteristics of vascular supply to uterine leiomyoma: an analysis of digital subtraction angiography imaging in 518 cases. Eur. Radiol. 2013; 23(3): 774-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2643-7.
22. *Dockeray C.J., Sheppard B.L., Daly L., Bonnar J.* The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1987; 24(4): 309-18. https://dx.doi.org/10.1016/0028-2243(87)90156-0.
23. *Gleeson N.C.* Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171(1): 178-83. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(94)90466-9.
24. *Калинин Р.Е., Сучков И.А., Базаев С.Б., Крылов А.А.* Локальные гемостатические средства в хирургической практике. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021; 10(2): 337-46. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Bazaev S.B., Krylov A.A. Local hemostatic agents in surgical practice. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2021; 10(2): 337-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-337-346.
25. *Levy J.H., Tanaka K.A.* Prohemostatic agents to prevent perioperative blood loss. Semin. Thromb. Hemost. 2008; 34(5): 439-44. https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1092873.
26. *Samudrala S.* Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. AORN J. 2008; 88(3): S2-11. https://dx.doi.org/10.1016/S0001-2092(08)00586-3.
27. *Fraser I.S., Porte R.J., Kouides P.A., Lukes A.S.* A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. Drug Saf. 2008; 31(3): 217-30. https://dx.doi.org/10.2165/00002018-200831030-00003.
28. *Schneeweiss S., Walker A.M., Seeger J.D.* Effect of aprotinin on renal dysfunction. Lancet. 2008; 372(9632): 26; author reply 26-7. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60980-0.
29. *Schloss B., Gulati P., Yu L., Abdel-Rasoul M., O'Brien W., Visger J.V., Awad H.* Impact of aprotinin and renal function on mortality: a retrospective single center analysis. J. Cardiothorac. Surg. 2011; 6: 103. https://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-6-103.
30. *Осипова Н.А., Эльдарханов Д.Р., Хороненко В.Э., Хованская Т.П., Петрова В.В., Алексеев Б.Я.* Ингибиторы фибринолиза транексамовая кислота и апротинин при радикальной простатэктомии: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Анестезиология и реаниматология. 2012; 5: 35-41. [Osipova N.A., Eldarkhanov D.R., Khoronenko V.E., Khovanskaya T.P., Petrova V.V., Alekseev B.Ya. Fibrinolysis inhibitors tranexamic acid and aprotinine: prospective randomized comparative study. Anesthesiology and Intensive Care. 2012; (5): 35-41. (in Russian)].
31. *Verstraete M.* Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs. 1985; 29(3): 236-61. https://dx.doi.org/10.2165/00003495-198529030-00003.
32. *Фатхуллин И.Ф., Милова И.А.* Принципы и методы уменьшения кровопотери и профилактики кровотечений при операции кесарева сечения. Практическая медицина. 2010; 4: 49-51. [Fatkullin I.F., Milova I.A. Principles and methods in reducing blood loss and prevention of bleeding at caesarean section. Practical Medicine. 2010; (4): 49-51. (in Russian)].
33. *Bellos I., Pergialiotis V.* Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226(4): 510-23.e22. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.025.
34. *Koh A., Adiamah A., Gomez D., Sanyal S.* Safety and efficacy of tranexamic acid to minimise perioperative bleeding in hepatic surgery: a systematic review and meta-analysis. World J. Surg. 2022; 46(2): 441-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00268-021-06355-2.
35. *Chan C.C., Chan Y.Y., Tanweer F.* Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in tonsillectomy. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2013; 270(2): 735-48. https://dx.doi.org/10.1007/s00405-012-2184-3.
36. *Hu M., Liu Z.B., Bi G.* Efficacy and safety of tranexamic acid in orthopaedic trauma surgery: a meta-analysis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019; 23(24): 11025-31. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201912_19810.
37. *Kim D.H., Kim S., Kang H., Jin H.J., Hwang S.H.* Efficacy of tranexamic acid on operative bleeding in endoscopic sinus surgery: a meta-analysis and systematic review. Laryngoscope. 2019; 129(4): 800-7. https://dx.doi.org/10.1002/lary.27766.
38. *Ma Q.M., Han G.S., Li B.W., Li X.J., Jiang T.* Effectiveness and safety of the use of antifibrinolytic agents in total-knee arthroplasty: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020; 99(20): e20214. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000020214.

39. *Murji A., Lam M., Allen B., Richard L., Shariff S.Z., Austin P.C.* et al. Risks of preoperative anemia in women undergoing elective hysterectomy and myomectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(6): 629.e1-629.e18. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.018.
40. *Rock W.A. Jr, Meeks G.R.* Managing anemia and blood loss in elective gynecologic surgery patients. J, Reprod, Med. 2001; 46 (5, Suppl.): 507-14.
41. *Rawn J.* The silent risks of blood transfusion. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2008; 21(5): 664-8. https://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32830f1fd1.
42. *Jain S.B., Shikha.* Decline in blood loss with use of tranexamic acid in cases of hysterectomy: a retrospective observational study in a teaching hospital of central India. Indian J. Obstet. Gynecol. Res. 2021; 8(1): 26-30. https://dx.doi.org/10.18231/j.ijogr.2021.005.
43. *Сармулдаева Ш.К., Нугманова Ж.М., Имангалиева Н.М., Абдикаримова Р.Б., Лежебокова Э.А.* Эффективность транексамовой кислоты для снижения кровопотери при кесаревом сечении. Вестник АГИУВ. 2016; 2: 38-43. [Sarmuldaeva Sh.K., Nugmanova Zh.M., Imangalieva N.M., Abdikarimova R.B., Lezhebokova E.A. Efficacy of tranexamic acid to reduce blood loss during caesarean section. Vestnik AGIUV. 2016; (2): 38-43. (in Russian)].
44. *Taeuber I., Weibel S., Herrmann E., Neef V., Schlesinger T., Kranke P.* et al. Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA Surg. 2021; 156(6): e210884. https://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0884.
45. *Xu J.W., Qiang H., Li T.L., Wang Y., Wei X.X., Li F.* Efficacy of topical vs intravenous tranexamic acid in reducing blood loss and promoting wound healing in bone surgery: a systematic review and meta-analysis. World J. Clin. Cases. 2021; 9(17): 4210-20. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i17.4210.
46. *Teoh W.Y., Tan T.G., Ng K.T., Ong K.X., Chan X.L., Hung Tsan S.E.* et al. Prophylactic topical tranexamic acid versus placebo in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Ann. Surg. 2021; 273(4): 676-83. https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003896.
47. *Gayet-Ageron A., Prieto-Merino D., Ker K., Shakur H., Ageron F.X., Roberts I.*; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. Lancet. 2018; 391(10116): 125-32. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
48. *Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Григорьев Е.В., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Синьков С.В., Шень Н.П., Шеголев А.В.* Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2018. 42с. [Bobovnik S.V., Bulanov A.Y., Grigoryev E.V., Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Sinkov S.V., Shen N.P., Shchegolev A.V. Resuscitation and intensive care protocol for acute massive blood loss. Federal clinical guidelines on the management of patients. Moscow; 2018. 42p. (in Russian)].
49. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017; 389(10084): 2105-16. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4.

Поступила 23.12.2022
Принята в печать 15.05.2023
Received 23.12.2022
Accepted 15.05.2023

Сведения об авторах:
Колодина Мария Ивановна, студентка 6 курса 2-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, kolodinamariauvanovna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5478-5101
Титова Маргарита Сергеевна, студентка 5 курса 2-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, +7(978)895-97-98, titova.margo00@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4476-0955
Ляшенко Анастасия Сергеевна, врач терапевт, Городская поликлиника №17, 195176, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Металлистов, д. 56, grobovaya98@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0284-7649
Ляшенко Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, helen.lyashen@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4350-5020
Автор, ответственный за переписку: Маргарита Сергеевна Титова, titova.margo00@mail.ru

Authors' information:
Maria I. Kolodina, 6th year student of the 2nd Faculty of Medicine, Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy", V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, kolodinamariauvanovna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5478-5101
Margarita S. Titova, 5th year student of the 2nd Faculty of Medicine, Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy", V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, +7(978)895-97-98, titova.margo00@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4476-0955
Anastasia S. Lyashenko, therapist, City Polyclinic No. 17, 195176, Russia, St. Petersburg, Metallistov Ave., 56, grobovaya98@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0284-7649
Elena N. Lyashenko, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy", V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, helen.lyashen@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4350-5020
Corresponding author: Margarita S. Titova, titova.margo00@mail.ru

XXIV Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя

Памяти академика РАН Савельевой Г.М.

27–29 сентября 2023 года

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», МО, Г. КРАСНОГОРСК,
УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20, 3 ПАВ., 4 ЭТ.,
КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIII Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция Лиги акушерок России
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья» (с трансляцией)
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
- XXV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии Охрана здоровья матери и ребенка – 2023

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России

РЕКЛАМА

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

МЕДИ Экспо

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2023

И.В. ИГНАТКО[1], И.М. БОГОМАЗОВА[1], Е.В. ТИМОХИНА[1], В.С. БЕЛОУСОВА[1], Е.Л. МУРАВИНА[2], Ю.А. САМОЙЛОВА[2], Т.В. РАССКАЗОВА[2], М.А. МАКАРОВА[1]

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ АРТЕРИИТЕ ТАКАЯСУ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Актуальность: *Артериит Такаясу (АТ) относится к системным васкулитам и представляет собой аутоиммунное поражение крупных сосудов с вовлечением аорты и ее ветвей; встречается преимущественно у лиц женского пола в репродуктивном возрасте. У беременных с АТ чаще, чем в популяции, наблюдаются гипертензивные осложнения, преждевременное прерывание беременности, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. Для улучшения материнских и перинатальных исходов необходим тщательный контроль активности АТ на протяжении беременности и на прегравидарном этапе.*

Описание: *Пациентка 30 лет доставлена в стационар на сроке беременности 29 недель с жалобами на сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку. 3 года назад диагностирован АТ с поражением брахиоцефальных артерий и грудного отдела аорты. При обследовании на момент поступления пульсация лучевой и височной артерий слева не определялась, справа – была ослаблена. Артериальное давление слева не регистрировалось, справа составляло 128/85 мм рт. ст. По данным электрокардиографии очаговой коронарной симптоматики не выявлено. Тропониновый тест был отрицательным, С-реактивный белок составил 140,4 мг/мл. При дуплексном сканировании сосудов выявлен стеноз брахиоцефальных и почечных артерий. При эхографическом исследовании матки обнаружены задержка роста плода и двустороннее нарушение кровотока в маточных артериях. Пациентке возобновлена специфическая терапия АТ и произведено досрочное родоразрешение.*

Заключение: *В настоящем клиническом наблюдении у пациентки с развитием симптомов острого коронарного синдрома было исключено острое повреждение миокарда; однако обнаружены прогностически неблагоприятное нарушение маточно-плацентарного кровотока с развитием задержки роста плода, а также нарушение функции почек. Беременность в условиях АТ является беременностью высокого риска и требует тесного сотрудничества и преемственности специалистов различного профиля.*

Ключевые слова: *артериит Такаясу, болезнь Такаясу, неспецифический аортоартериит, системные васкулиты, нарушение маточно-плацентарного кровотока, задержка роста плода.*

Вклад авторов: Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Муравина Е.Л. – концепция и дизайн исследования; Богомазова И.М., Макарова М.А. – сбор и обработка материала, написание текста; Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В. – статистическая обработка данных; Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Муравина Е.Л., Самойлова Ю.А., Рассказова Т.В., Макарова М.А. Особенности течения и исходов беременности при артериите Такаясу. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 147-152
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.62

©A group of authors, 2023

I.V. IGNATKO[1], I.M. BOGOMAZOVA[1], E.V. TIMOKHINA[1], V.S. BELOUSOVA[1], E.L. MURAVINA[2], YU.A. SAMOYLOVA[2], T.V. RASSKAZOVA[2], M.A. MAKAROVA[1]

THE CHARACTERISTICS OF THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY IN TAKAYASU'S ARTERITIS

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
[2]S.S.Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Background: *Takayasu's arteritis (TA) is assigned to systemic vasculitides and is an autoimmune lesion of large vessels, which affects the aorta and its branches; occurs manly in reproductive-aged females. Hypertensive events,*

premature termination of pregnancy, placental insufficiency, and fetal growth restriction are more commonly observed in pregnant women with TA than in the population. To improve maternal and perinatal outcomes, there is a need to carefully monitor the activity of TA during pregnancy and at the pregravid stage.

Case report: *A thirty-year old female patient was delivered to a hospital at 29 weeks' gestation with complaints of pressing pains behind the sternum, which irradiate to the left arm. Three years before, AT affecting the brachiocephalic arteries and thoracic aorta was diagnosed. During admission examination, pulsation of radial and temporal arteries on the left was not detected; it on the right was weakened. Left blood pressure was not recorded; right one was 128/85 mm Hg. Electrocardiography could not reveal focal coronary symptoms. The troponin test was negative. C-reactive protein was 140.4 mg/ml. Duplex vascular scanning established stenosis of brachiocephalic and renal arteries. Uterine echographic examination revealed fetal growth restriction and bilateral impairments of uterine artery blood flow. Specific therapy for TA was resumed in the patient and early delivery was performed.*

Conclusion: *In this clinical case, acute myocardial damage was excluded in the patient who developed symptoms of the acute coronary syndrome; however, she was found to have a prognostically unfavorable impairment of uterine-placental blood flow with the development of fetal growth restriction, as well as renal dysfunction. Pregnancy in the presence of TA is a high-risk pregnancy and requires close collaboration and succession of specialists of different profile.*

Keywords: *Takayasu's arteritis, Takayasu's disease, nonspecific aortoarteritis, systemic vasculitides, impaired uterine-placental blood flow, fetal growth restriction.*

Authors' contributions: Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belousova V.S., Muravina E.L. – the concept and design of the investigation; Bogomazova I.M., Makarova M.A. – material collection and processing, writing the text; Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V. – statistical data processing; Ignanko I.V., Timokhina E.V., Belousova V.S. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The authors declare that there is no financing.
Patient Consent for Publication: The female patient has signed an informed consent form to the publication of her data.

For citation: Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S., Muravina E.L., Samoylova Yu.A., Rasskazova T.V., Makarova M.A. The characteristics of the course and outcomes of pregnancy in Takayasu's arteritis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 147-152 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.62

В течение последних нескольких лет ведущим фактором риска материнской смертности в Российской Федерации является экстрагенитальная патология, а основной причиной развития тяжелых осложнений беременности и родов выступают заболевания органов сердечно-сосудистой системы (55,8%) [1]. Артериит Такаясу (АТ, болезнь Такаясу, неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса) относится к системным васкулитам и представляет собой аутоиммунное поражение крупных сосудов с вовлечением аорты и ее ветвей [2]. Среди возможных триггеров возникновения АТ рассматриваются инфекционные агенты (вирусы, микобактерии туберкулеза), лекарственная непереносимость и генетические факторы – у пациентов обнаруживаются лейкоцитарные антигены гистосовместимости HLA-Bw52, Dw12, DR2 и DQw (в японской популяции) [3]. Заболевание встречается с частотой 1,2–6,3 на 1 млн населения во всех странах мира с преобладанием в странах Азии, а также у лиц женского пола в репродуктивном возрасте (соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1:7,5–9). Патоморфологически АТ проявляется преимущественным поражением адвентиции и медии сосудов с разрушением эластических волокон и некрозом гладкомышечных клеток. В зависимости от уровня поражения выделяют 5 типов АТ. Вследствие отсутствия специфических лабораторных тестов диагностика АТ зачастую бывает затруднена. На ранней стадии клинические симптомы АТ неспецифичны и включают в себя слабость, длительно сохраняющуюся лихорадку, боли в животе, мышцах и суставах, снижение массы тела, а также увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) на фоне некоторого снижения содержания гемоглобина, умеренного лейкоцитоза и тромбоцитоза. В развернутой стадии наблюдаются признаки ишемии пораженных органов – похолодание кистей, боли и слабость в одной или обеих верхних конечностях с отсутствием пульса и диссоциацией цифр артериального давления (АД), головокружение, нарушение внимания, коллаптоидные состояния, шаткость походки с исходом в инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз почечной артерии [4–6]. Для проведения количественной оценки активности АТ в настоящее время используется Индийская шкала (ITAS2010), содержащая 44 параметра, 33 из которых характеризуют поражение органов сердечно-сосудистой системы [7]. Инструментальные методы визуализации – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов, компьютерная или магнитно-резонансная томография в режиме ангиографии – позволяют выявить стеноз, окклюзию, постстенотическую дилатацию и аневризмы пораженных артерий. Согласно данным систематических обзоров Scopus, Web of Science, PubMed Central, фармакотерапия АТ проводится с помощью базисных противоревматических препаратов (DMARD), подразумевающих применение в активную фазу кортикостероидов (препаратов преднизолона), при неэффективно-

сти которых назначают цитотоксические препараты группы антиметаболитов (метотрексат) или иммуносупрессанты (азатиоприн, лефлуномид) [8]. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений рекомендовано использование препаратов ацетилсалициловой кислоты. В настоящее время особое внимание уделяется проведению генно-инженерной биологической терапии АТ рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумабом). При наличии стойких органных поражений рекомендованы эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика, стентирование) или протезирование пораженного сосуда, которые следует проводить только в период неактивного течения заболевания [9].

Мнение ученых относительно влияния АТ на течение и исходы беременности неоднозначно. Например, Dalkilic E. et al. (2019) доложили о благоприятном течении и исходах двух беременностей у пациентки с АТ. Первая беременность наступила в условиях стойкой 5-летней ремиссии и протекала без осложнений на фоне поддерживающей терапии кортикостероидами. Однако после родов произошло обострение АТ, вследствие чего было проведено лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (инфликсимабом и адалимумабом) с последующей их заменой на тоцилизумаб. При наступлении очередной беременности на сроке 6 недель тоцилизумаб был отменен и возобновлена терапия кортикостероидами и ацетилсалициловой кислотой. Данная беременность также протекала без осложнений и завершилась своевременными родами [10]. Dey M. et al. (2015) тоже сообщили о неосложненном течении и исходах двух беременностей, наступивших с интервалом 3 года у пациентки 22 лет в период неактивного течения АТ [11]. Таким образом, по данным некоторых исследователей, АТ не осложняет течение беременности, однако при условии стойкой ремиссии основного заболевания.

Тем не менее большинство ученых приводят данные о том, что у пациенток с АТ чаще, чем в популяции, наблюдаются гестационные гипертензивные осложнения, преждевременное прерывание беременности, плацентарная недостаточность и задержка роста плода вплоть до его антенатальной гибели [12]. В исследовании Comarmond C. et al. (2015) по изучению материнских и перинатальных исходов 240 беременностей у 96 женщин частота акушерских осложнений в основной группе пациенток, где клинические проявления АТ предшествовали наступлению беременности, была в 13 раз выше (ОШ=13,95%; ДИ 5–33; P<0,0001), чем в контрольной группе, где беременность и роды предшествовали развитию клинических проявлений АТ. В 27% наблюдений в основной группе развивалась гестационная артериальная гипертензия, в 24% – преэклампсия/эклампсия, в 5% – задержка роста плода и в 8% произошли преждевременные роды. Средний возраст женщин составил 28 лет (в основной группе) и 26 лет (в группе контроля) с межквартильным диапазоном 26–31 год и 23–30 лет соответственно [13]. Gudbrandsson B. et al. (2017) при проведении аналогичного исследования на примере 110 беременностей у 56 пациенток с АТ показали, что частота самопроизвольных выкидышей не различалась в обеих группах. Что касается других осложнений, то гестационная артериальная гипертензия наблюдалась в 4,2% случаев в основной группе и в 1,5% – в контрольной (P=0,37), а преэклампсия – в 4,5 и в 3% соответственно (P=0,2). Средний гестационный возраст новорожденных у пациенток основной группы составил 37,5 недели, а у пациенток контрольной группы – 39,5 недели (P<0,001). Также в основной группе более часто (42%), чем в контрольной (11%), проводилось родоразрешение посредством операции кесарева сечения по акушерским показаниям (P<0,001) [14]. Согласно результатам китайского исследования по изучению особенностей течения и исходов 110 беременностей у 80 пациенток с АТ, по сравнению с 550 беременностями у здоровых женщин, выявлено, что при наличии активности заболевания на момент наступления беременности происходит увеличение частоты самопроизвольных выкидышей (23,7%; ОШ=9,72; 95% ДИ 2,58–36,65), а также преэклампсии (18,2%), обусловленной поражением органов сердечно-сосудистой системы (ОШ=7,96; 95% ДИ 1,21–52,47), почечных артерий (ОШ=5,36; 95% ДИ 1,73–16,58) и прогрессированием хронической артериальной гипертензии (ОШ=5,21; 95% ДИ 1,70–15,95) [15]. По данным Clowse M. et al. (2013), частота самопроизвольных выкидышей (33,8% против 22,4%, P=0,04) и преждевременных родов (23,3% против 11,4%, P=0,03) у пациенток с обострением АТ в период гестации также оказалась выше, чем у здоровых женщин [16]. В медицинском центре Шиба (Израиль) 6 из 20 (30%) беременностей у пациенток с АТ завершились ранними самопроизвольными выкидышами, а 14 (70%) – живорождением. 12/14 (85,7%) беременностей осложнились развитием гестационной артериальной гипертензии (61,5%), однако преэклампсия имела место лишь в 1/14 наблюдении (7,1%). В 4/14 наблюдениях (28,6%) проведена преждевременная индукция родов по акушерским показаниям, а у 3/14 новорожденных (21,4%) обнаружены признаки гипотрофии [17]. Bharuthram N. et al. (2020) указывали на наличие гипертензивных осложнений (в т.ч. преэклампсии) у 7/16 (43,75%) пациенток с АТ в странах Африки к югу от Сахары; у 4/16 (25%) пациенток отмечалась задержка роста плода, а 4/16 (25%) беременности завершились преждевременными родами [18]. Arezzo F. et al. (2020) описывали отсутствие гипертензивных осложнений в период гестации у первобеременной пациентки 32 лет с АТ дуги аорты. Однако беременность в доношенном сроке завершилась рождением гипотрофичного ребенка массой 1900 г и развитием у матери через 6 ч после родов синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдрома) с наличием общемозговой симптоматики. Спустя 4 года во время следующей беременности на сроке 16 недель пациентка была госпитализирована с лихорадкой, резистентной к терапии нестероидными противовоспалительными

препаратами, артериальной гипертензией и парезом левой руки. Проводилось лечение кортикостероидами, иммуносупрессантами (азатиоприном) и агонистами центральных альфа-адренорецепторов (метилдопой) с положительным эффектом. Беременность завершилась своевременными родами через естественные родовые пути без осложнений [19]. Comarmond C. et al. (2020) на основании особенностей течения и исходов 505 беременностей у 373 пациенток с АТ показали, что более чем у 5% женщин в период гестации развивались угрожающие жизни сердечно-сосудистые осложнения [20]. Учеными отмечено, что решающее значение для улучшения материнских и перинатальных исходов имеет тщательный контроль активности АТ и цифр АД не только на протяжении беременности, но и на прегравидарном этапе [14, 15].

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 30 лет, доставлена в акушерский стационар бригадой скорой медицинской помощи на сроке беременности 29 недель с жалобами на сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку. По данным анамнеза, в возрасте 27 лет при проведении комплексного обследования по поводу внезапно возникших синкопальных состояний у пациентки диагностирован АТ с поражением брахиоцефальных артерий и грудного отдела аорты. Проводилось лечение кортикостероидами (метилпреднизолоном), иммуносупрессантами (азатиоприном) и антикоагулянтами (эноксапарином натрия) с положительным эффектом и последующей отменой препаратов. Настоящая беременность – вторая, наступила самостоятельно. Первая беременность в возрасте 21 года протекала без осложнений и завершилась своевременными родами. В 14 недель настоящей беременности в анализах мочи обнаружена гематурия. При проведении эхографического исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологии со стороны органов мочевыделительной системы не выявлено, однако обнаружен стеноз брюшного отдела аорты и почечных артерий. Диагностировано обострение АТ и начато лечение кортикостероидами и антикоагулянтами с положительным эффектом. После регрессии гематурии препараты были отменены.

По данным осмотра пациентки в условиях стационара пульсация лучевой и височной артерий слева не определялась, справа – была ослаблена. АД слева не регистрировалось, справа составляло 128/85 мм рт. ст. Температура тела 36,5°С. Матка находилась в нормальном тонусе, положение плода было продольным, предлежание – головным, частота сердечных сокращений плода – 130 ударов в минуту. По данным электрокардиографии (ЭКГ) очаговой коронарной симптоматики у беременной не выявлено. По результатам эхокардиографии зон гипо- и акинезии миокарда не обнаружено, систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены; определялись гипертрофия левого желудочка, утолщение и уплотнение стенок аорты. При ультразвуковом исследовании матки обнаружены предлежание плаценты с ее расположением по задней стенке матки и переходом на область внутреннего зева, а также признаки задержки роста плода с двусторонним нарушением кровотока в маточных артериях. При проведении дуплексного сканирования магистральных сосудов выявлен стеноз обеих брахиоцефальных и почечных артерий. По данным лабораторных методов исследования тропониновый тест был отрицательным (тропонин 12,9 пг/мл при норме 8,4–18,3 пг/мл), что подтверждало отсутствие острого повреждения миокарда. СОЭ составляла 57 мм/ч (при норме в III триместре беременности до 52 мм/ч), уровень СРБ – 140,4 мг/мл (при норме 0,0–5,0 мг/мл). Отмечалось некоторое снижение скорости клубочковой фильтрации до 70,45 мл/мин (при норме 80–130 мл/мин) на фоне повышения в крови концентрации креатинина до 98 мкмоль/л (при норме 35–70 мкмоль/л) и мочевины до 9,3 ммоль/л (при норме 2,5–7,1 ммоль/л), что свидетельствовало о нарушении функции почек вследствие стеноза почечных артерий. Остальные показатели находились в пределах физиологических значений для беременных. Симптомы преэклампсии и признаки угрожающих преждевременных родов отсутствовали.

У пациентки диагностирован V тип АТ, активная фаза. Рекомендовано возобновление специфической терапии, включая кортикостероиды и иммуносупрессанты. Вследствие наличия прогностически неблагоприятного двустороннего нарушения кровотока в маточных артериях в сочетании с задержкой роста плода и нарушением функции почек у повторнобеременной с обострением АТ было принято решение о целесообразности досрочного родоразрешения посредством операции кесарева сечения (учитывая предлежание плаценты) по перинатальным показаниям после проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. В условиях регионального обезболивания (спинальной анестезии) произведена лапаротомия по Джоэлу–Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечена живая недоношенная гипотрофичная девочка без видимых травм и пороков развития массой 930 г, ростом 34 см с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах 6 и 7 баллов соответственно. Спустя сутки после начала проведения специфической терапии АТ произошла регрессия болевого синдрома; к 5-м суткам отмечено снижение концентрации СРБ до 57 мг/мл, а креатинина и мочевины – до физиологических значений. На 7-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара. Ребенок отправлен на второй этап выхаживания с последующей выпиской домой на 29-е сутки жизни.

Заключение

В настоящем клиническом наблюдении в начале II триместра беременности произошло обострение аутоиммунного заболевания – АТ, проявившегося симптомом гематурии и признаками поражения брюшного отдела аорты и почечных артерий.

Назначение кортикостероидов и антикоагулянтов, с одной стороны, довольно быстро привело к регрессии гематурии, а с другой – предупредило негативное воздействие основного заболевания на течение второй волны инвазии трофобласта, благодаря чему у пациентки во второй половине беременности отсутствовали гипертензивные осложнения в рамках развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Однако при нормализации показателей мочи терапия была полностью отменена, что оказалось не вполне обоснованным. При продолжении специфического лечения в поддерживающих дозировках, вероятнее всего, удалось бы предупредить нарушение маточно-плацентарного кровотока с исходом в задержку роста плода, а также нарушение функции почек. Данные осложнения были выявлены благодаря появлению симптомов острого коронарного синдрома, по причине которого пациентка в 29 недель гестации была доставлена в многопрофильный стационар. Результаты тропонинового теста и ЭКГ позволили исключить острое повреждение миокарда, а выявленное нарушение кровотока в брахиоцефальных, почечных и маточных артериях в сочетании с повышением уровня СРБ указывало на очередное обострение основного заболевания с необходимостью возобновления специфической терапии. Таким образом, беременность в условиях АТ является беременностью высокого риска, что требует тесного сотрудничества и преемственности специалистов различного профиля.

Литература/References

1. *Шувалова М.П., Фролова О.Г., Гребенник Т.К., Ратушняк С.С., Гусева Е.В.* Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности. Акушерство и гинекология. 2015; 1: 104-10. [Shuvalova M.P., Frolova O.G., Grebennik T.K., Ratushnyak S.S., Guseva E.V. Extragenital diseases as a cause of maternal death. Obstetrics and Gynecology. 2015; (1): 104-10. (in Russian)].
2. *Pugh D., Karabayas M., Basu N., Cid M.C., Goel R., Goodyear C.S.* et al. Large-vessel vasculitis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2022; 7(1): 93. https://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00327-5.
3. *Zaldivar Villon M.L.F., de la Rocha J.A.L., Espinoza L.R.* Takayasu arteritis: recent developments. Curr. Rheumatol. Rep. 2019; 21(9): 45. https://dx.doi.org/10.1007/s11926-019-0848-3.
4. *Tombetti E., Mason J.C.* Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(2): 206-19. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key040.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Неспецифический аортоартериит. Клинические рекомендации. М.; 2016. [Ministry of Health of the Russian Federation. Nonspecific aortoarteritis. Clinical guidelines. Moscow; 2016. (in Russian)]. Available at: https://minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinical_protokols/KR479.pdf
6. *Беженарь В.Ф., Шешко Е.Л., Филиппов О.С., Прялухин И.А., Нестеров И.М., Гриненко Г.В., Шипулина У.А.* Результаты мониторинга критических акушерских состояний и итоги аудита случаев near miss в Санкт-Петербурге по данным регистра КАС ВИМИС «АКиНЕО» в 2021 году. Акушерство и гинекология. 2022; 5: 118-27. [Bezhenar V.F., Sheshko E.L., Filippov O.S., Pryalukhin I.A., Nesterov I.M., Grinenko G.V., Shipulina U.A. Results of severe maternal morbidity surveillance and near-miss audit in Saint Petersburg according to the Vertically Integrated Medical Information System of Obstetrics and Gynecology and Neonatology (VIMIS ACU&NEO) Register in 2021. Obstetrics and Gynecology. 2022; (5): 118-27. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.118-127.
7. *Keser G., Aksu K., Direskeneli H.* Takayasu arteritis: an update. Turk. J. Med. Sci. 2018; 48(4): 681-97. https://dx.doi.org/10.3906/sag-1804-136.
8. *Misra D.P., Rathore U., Patro P., Agarwal V., Sharma A.* Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis-a systematic review and meta-analysis. Clin. Rheumatol. 2021; 40(11): 4391-416. https://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05743-2.
9. *Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Зеленов В.А.* Обзор рекомендаций American College of Reumatology/Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу). Научно-практическая ревматология. 2022; 60(2): 165-73. [Beketova T.V., Popov I.Yu., Zelenov V.A. Review of guideline for the management of large vessel vasculitis presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. Rheumatology Science and Practice. 2022; 60(2): 165-73. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2022-165-73.
10. *Dalkilic E., Coskun B.N., Yağiz B., Pehlivan Y.* A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis under tocilizumab treatment: A longitudinal case study. Int. J. Rheum. Dis. 2019; 22(10): 1941-4. https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13687.
11. *Dey M., Kapur A., Goyal S., Wadhwa R.D., Srivastava A., Agarwal R.* Takayasu arteritis in pregnancy. Med. J. Armed Forces India. 2015 Jul; 71(Suppl. 1): S227-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.04.013.
12. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 128-36. [Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. Obstetrics and Gynecology. 2012; (1): 128-36. (in Russian)].
13. *Comarmond C., Mirault T., Biard L., Nizard J., Lambert M., Wechsler B.* et al.; French Takayasu Network. Takayasu arteritis and pregnancy. Arthritis Rheumatol. 2015; 67(12): 3262-9. https://dx.doi.org/10.1002/art.39335.
14. *Gudbrandsson B., Wallenius M., Garen T., Henriksen T., Molberg Ø., Palm Ø.* Takayasu arteritis and pregnancy: a population-based study on outcomes and mother/child-related concerns. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017; 69(9): 1384-90. https://dx.doi.org/10.1002/acr.23146.
15. *He S., Li Z., Zhang G., Song Y., Li J., Yang Y.* et al. Pregnancy outcomes in Takayasu arteritis patients. Semin. Arthritis Rheum. 2022; 55: 152016. https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152016.
16. *Clowse M.E., Richeson R.L., Pieper C., Merkel P.A.*; Vasculitis Clinical Research Consortium. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013; 65(8): 1370-4. https://dx.doi.org/10.1002/acr.21983.
17. *Kirshenbaum M., Simchen M.J.* Pregnancy outcome in patients with Takayasu's arteritis: cohort study and review of the literature. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(21): 2877-83. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1359529.
18. *Bharuthram N., Tikly M.* Pregnancy and Takayasu arteritis: case-based review. Rheumatol. Int. 2020; 40(5): 799-809. https://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04499-y.
19. *Arezzo F., Venerito V., Iannone F., Lombardi C.* Management of Takayasu arteritis diagnosed during pregnancy: a case report. Arch. Rheumatol. 2020; 36(1): 138-9. https://dx.doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.8023.
20. *Comarmond C., Saadoun D., Nizard J., Cacoub P.* Pregnancy issues in Takayasu arteritis. Semin. Arthritis Rheum. 2020; 50(5): 911-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.001.

Поступила 09.03.2023
Принята в печать 15.03.2023
Received 09.03.2023
Accepted 15.03.2023

Сведения об авторах:
Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ 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 МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(926)305-04-03, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, timokhina_i_m@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Белоусова Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), belousova_v_s@staff.sechenov.ru, +7(499)782-30-45, 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.
Самойлова Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности №1, родильный дом 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, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности №1, родильный дом ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, , 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Макарова Марина Алексеевна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, doctor_makarova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Михайловна Богомазова, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

Authors' information:
Irina V. Ignatko, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology 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, https://orcid.org/0000-0003-1156-7726, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena V. Timokhina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, 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, timokhina_i_m@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Vera S. Belousova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, 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, belousova_v_s@staff.sechenov.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elena L. Muravina, PhD, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru,115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Yulia A. Samoylova, PhD, Head of the Department of Pregnancy Pathology No. 1, Maternity Hospital of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, 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, Maternity Hospital of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Marina A. Makarova, student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, doctor_makarova@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Corresponding author: Irina M. Bogomazova, bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

©Коллектив авторов, 2023

М.А. КУРЦЕР[1,2,3], О.Л. МАЛЬМБЕРГ[2,3,4], А.М. ГРИГОРЬЯН[2], О.А. САМСОНОВА[3,4], Б.Т. МКРТЫЧЯН[3], М.Б. ШАМАНОВА[3], Т.О. НОРМАНТОВИЧ[3], А.В. МАМАЕВА[3], О.А. ЛАТЫШКЕВИЧ[5], Е.А. ГАПОНЕНКО[3,4], Е.В. СЫСОЛЯТИНА[2]

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВНУТРИУТРОБНОЙ БАЛЛОННОЙ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКИ ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

[1]Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета,
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]Клинический госпиталь «Лапино» ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия
[3]Клинический госпиталь «MD GROUP» ГК «Мать и Дитя», Москва, Россия
[4]Кафедра УЗД, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[5]ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Актуальность: *Обструкция выводного тракта левого желудочка (ЛЖ) является одной из причин нарушения его роста и формирования синдрома гипоплазии левого сердца (СГЛС). Это патологическое состояние не позволят поддерживать системный кровоток и требует постнатальной коррекции в виде создания универтрикулярного типа кровообращения – паллиативной операции с неблагоприятным витальным прогнозом для новорожденного. Внутриутробная баллонная вальвулопластика является методом лечения, способствующим улучшению роста ЛЖ, что, в свою очередь, повышает вероятность сохранения бивентрикулярного кровообращения после рождения.*

Описание: *В статье представлен наш первый опыт внутриутробного вмешательства на сердце плода с критическим стенозом аортального клапана. Кратко изложены анамнез пациентки, динамика ультразвуковых данных, соответствие показателей Эхо-КГ критериям Международного регистра внутриутробных вмешательств на сердце плода, описана техника баллонной вальвулопластики, представлены ранние гемодинамические результаты после выполненной внутриутробной коррекции.*

Заключение: *Ранние гемодинамические изменения после проведения внутриутробного вмешательства плоду с критическим стенозом аортального клапана подтвердили эффективность баллонной вальвулопластики при данной патологии. Требуется дальнейшее наблюдение за гемодинамическими параметрами у новорожденного после внутриутробной коррекции порока сердца с целью оценки отдаленных результатов внутриутробной коррекции.*

Ключевые слова: *аортальный стеноз, внутриутробная баллонная вальвулопластика, фетальная хирургия.*

Вклад авторов: Курцер М.А. – анализ полученных данных; Мальмберг О.Л. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание теста рукописи; Самсонова О.А. – разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных; Гапоненко Е.А., Григорьян А.М., Мкртычян Б.Т., Шаманова М.Б., Нормантович Т.О., Латышкевич О.А., Сысолятина Е.В., Мамаева А.В. – сбор данных, анализ полученных данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Получено одобрение Этического комитета на проведение операции внутриутробной баллонной вальвулопластики.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.

Для цитирования: Курцер М.А., Мальмберг О.Л., Григорьян А.М., Самсонова О.А., Мкртычян Б.Т., Шаманова М.Б., Нормантович Т.О., Мамаева А.В., Латышкевич О.А., Гапоненко Е.А., Сысолятина Е.В. Первый опыт внутриутробной баллонной вальвулопластики при аортальном стенозе. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 153-158
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.61

©A group of authors, 2023

M.A. KURTZER[1,2,3], O.L. MALMBERG[2,3,4], A.M. GRIGORYAN[2], O.A. SAMSONOVA[3,4], B.T. MKRTYCHYAN[3], M.B. SHAMANOVA[3], T.O. NORMANTOVICH[3], A.V. MAMAEVA[3], O.A. LATYSHKEVICH[5], E.A. GAPONENKO[3,4], E.V. SYSOLYATINA[2]

THE FIRST EXPERIENCE WITH INTRAUTERINE BALLOON VULVOPLASTY IN AORTIC STENOSIS

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Lapino Clinical Hospital, "Mother and Child" Group of Companies, Moscow Region, Russia
[3]MD GROUP Clinical Hospital, "Mother and Child" Group of Companies, Moscow, Russia
[4]Department of Ultrasound Diagnosis, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[5]Center for Family Planning and Reproduction, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Background: *Outflow tract obstruction of the left ventricle (LV) is one of the causes of a disorder of its growth and development of hypoplastic left heart syndrome (HLHS). This pathological condition fails to support systemic blood flow and requires postnatal correction, by creating univentricular blood circulation, a palliative operation with a poor vital prognosis for the newborn. Intrauterine balloon vulvoplasty is a method of treatment that contributes to the improvement of LV growth, which in turn increases the likelihood of maintaining biventricular circulation after birth.*

Case report: *The paper describes the authors' first experience with a cardiac intrauterine intervention in a fetus with critical aortic valve stenosis. It briefly outlines the medical history of a female patient, the time course of changes in ultrasound data, the compliance of ECHO-CG readings to the criteria of the International Fetal Cardiac Intervention Registry, describes the technique of balloon vulvoplasty and presents the early hemodynamic results after intrauterine correction.*

Conclusion: *The early hemodynamic changes after intrauterine intervention in the fetus with critical aortic valve stenosis confirmed the efficiency of balloon vulvoplasty in this pathology. A further follow-up of neonatal hemodynamic parameters after intrauterine cardiac defect correction is required to assess the long-term results of intrauterine correction.*

Keywords: *aortic stenosis, intrauterine balloon vulvoplasty, fetal surgery.*

Authors' contributions: Kurtser M.A. – analysis of the findings; Malmberg O.L. – review of publications on the topic of the articles, analysis of the findings, writing the text of the manuscript; Samsonova O.A. – development of the design of the investigation, data collection, analysis of the findings; Gaponenko E.A., Grigoryan A.M., Mkrtychyan B.T., Shamanova M.B., Normantovich T.O., Latyshkevich O.A., Sysolyatina E.V., Mamaeva A.V. – data collection; analysis of the findings.
Conflicts of interest: The authors declare that the authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The approval of the Ethics Committee had been obtained for performing an operation of intrauterine balloon vulvoplasty.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.

For citation: Kurtser M.A., Malmberg O.L., Grigoryan A.M., Samsonova O.A., Mkrtychyan B.T., Shamanova M.B., Normantovich T.O., Mamaeva A.V., Latyshkevich O.A., Gaponenko E.A., Sysolyatina E.V. The first experience with intrauterine balloon vulvoplasty in aortic stenosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (5): 153-158 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.61

Традиционными задачами пренатальной диагностики являются своевременная диагностика пороков развития плода, определение прогноза для жизни и здоровья, а также формирование алгоритма обследования при последующей беременности с целью рождения здорового ребенка. На сегодняшний день для многих пороков развития и патологических состояний имеется возможность коррекции и лечения, в том числе и пренатального. В клиниках Группы компаний «Мать и дитя» накоплен большой опыт лечения анемии плода, внутриутробных вмешательств при осложненном течении многоплодной беременности [1], амниотических тяжах [2], а также операций при *spina bifida* [3]. Еще одно современное направление фетальной медицины – внутриутробные вмешательства при пороках сердца плода, в частности, при стенозе аортального клапана (АК) плода [4].

Обструкция выводного тракта левого желудочка (ЛЖ) является одной из причин нарушения его роста и формирования синдрома гипоплазии левого сердца (СГЛС). Это патологическое состояние характеризуется недостаточным развитием аорты, ЛЖ и изменениями митрального клапана, которые не позволяют поддерживать системный кровоток и требуют постнатальной коррекции в виде создания универтрикулярного типа кровообращения. Данная операция является паллиативной и сопряжена с

неблагоприятным витальным прогнозом для новорожденного [5].

Однако в случае диагностики стеноза АК на этапе скринингового исследования II триместра признаки гипоплазии ЛЖ, как правило, отсутствуют, размеры ЛЖ соответствуют нормативным значениям или отмечается его дилатация. При дальнейшем наблюдении уменьшается рост линейных размеров ЛЖ вследствие нарушения его функции и снижения объема проходящей через него крови [6]. В качестве метода пренатальной коррекции обструкции выводного тракта ЛЖ и предотвращения формирования СГЛС еще в начале 90-х гг. прошлого века была предложена внутриутробная баллонная вальвулопластика [7]. Предполагалось, что использование данного метода может способствовать повышению объема кровотока через ЛЖ и снижению риска нарушения его функции.

Эффективность внутриутробной вальвулопластики при стенозе АК оценивается на основании гемодинамических и анатомических изменений после процедуры и сохранения бивентрикулярного кровообращения после рождения [8]. Критерием сохранения бивентрикулярного кровообращения является фракция выброса ЛЖ, обеспечивающая системный кровоток без дополнительных шунтов (кроме открытого овального окна).

Актуальным вопросом фетальной хирургии являются критерии, на основании которых плод с пороком развития может рассматриваться как пациент для внутриутробной коррекции. При стенозе АК критерии основаны на двух факторах. С одной стороны, не у всех плодов с данным пороком сердца при консервативной тактике сформируется СГЛС. С другой стороны, проведение баллонной вальвулопластики не во всех случаях гарантирует сохранение бивентрикулярного кровотока. Критерии сформулированы в Международном регистре внутриутробных вмешательств на сердце плода [4] и включают оценку трех составляющих.

Первая – выявление у плода эхографических признаков стеноза АК. Вторая – тенденция к формированию СГЛС, оцениваемая по наличию снижения систолической функции ЛЖ, наличию ретроградного заполнения аорты или изменению направления сброса крови через овальное окно. Третья составляющая – присутствие 4 из 5 предикторов сохранения бивентрикулярного кровотока – основана на измерении интракардиальных структур. При оценке соответствия данных параметров сроку беременности используются Z-шкалы.

По мере накопления опыта внутриутробной коррекции стеноза АК продолжается изучение факторов, повышающих ее эффективность [9]. В большинстве публикаций эффективность внутриутробной баллонной вальвулопластики оценивается после родов; однако изменение внутрисердечной гемодинамики в случаях успешного проведения вмешательства отмечается уже в ближайшие дни после него и является предиктором сохранения бивентрикулярного кровотока у новорожденного [10].

Клиническое наблюдение

Пациентка У., 33 года, данная беременность первая, наступила после 7-й попытки ЭКО, криопереноса эмбриона. Течение беременности – без осложнений. В сроке беременности 21 неделя при проведении второго скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) у плода выявлен порок сердца: критический стеноз АК.

Для определения тактики ведения беременности с целью исключения хромосомных аномалий был проведен амниоцентез. Кариотип плода 46,XY. Динамическое УЗИ плода проводилось на аппарате Voluson E10 с использованием конвексного объемного датчика RAB 6D, B- и M-серошкальных режимов, с применением импульсноволнового допплера (PW) и режима цветового допплеровского картирования.

Основными задачами исследования были: определение степени аортального стеноза, диаметра фиброзных колец аортального и митрального клапанов, количественная оценка нарушения сократительной функции миокарда ЛЖ, эхогенности миокарда, кровотока в восходящей аорте. На основании полученных данных производилась оценка необходимости и возможности пренатальной коррекции порока.

В сроке беременности 27–28 недель были получены данные, соответствующие критериям проведения внутриутробной вальвулопластики.

1. Наличие эхографических признаков аортального стеноза со снижением подвижности створок АК. Диаметр эффективного отверстия АК на момент исследования составил 1,8 мм. Антеградный поток на АК оказался существенно меньше диаметра фиброзного кольца АК, который составил 4,2 мм. Признаки субаортального стеноза отсутствовали.

2. Отмечалось снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ на момент исследования составила 20%.

3. Регистрировался двунаправленный поток в восходящей части и дуге аорты, трансмитральный поток имел монофазный характер, отмечался лево-правый сброс на овальном окне, а также двунаправленный поток в легочных венах.

4. Предикторы возможности сохранения бивентрикулярного типа кровообращения, являющиеся накопительными, то есть должны присутствовать как минимум 4 из указанных в Международном регистре внутриутробных вмешательств на сердце плода, представлены в виде таблицы.

Учитывая соответствие данных эхокардиографического исследования плода критериям Международного регистра внутриутробных кардиологических вмешательств, принято решение провести внутриутробную баллонную аортальную вальвулопластику. При проведении предоперационного УЗИ были диагностированы задний вид и головное предлежание плода, что создавало благоприятные условия для внутриутробного вмешательства.

УЗИ и интраоперационная навигация проводились с использованием трансабдоминального доступа на аппарате Voluson E8 конвексным датчи-

ком частотой 1–5 Гц. Под контролем ультразвука проведено обезболивание плода посредством внутримышечной инъекции в бедро с помощью иглы 22 G. Были введены: эсмерон (0,5 мг/кг), фентанил (10 мкг/кг), атропин (0,02 мг/кг). После повторного подтверждения необходимой для вмешательства позиции плода и с целью премедикации пациентки внутривенно введены атропин и фентанил, с целью индукции и поддержания анестезии – пропофол.

Под ультразвуковой навигацией иглой 18 G проведена пункция передней брюшной стенки беременной, игла продвинута через стенку матки до грудной клетки плода. Далее, через грудную клетку, игла введена в ЛЖ плода через его верхушку в направлении клапана аорты на 1/2 расстояния от верхушки ЛЖ до АК (рис. 1).

После извлечения мандрена заранее подготовленный комплекс проводник/баллон был введен через иглу и проведен в клапан аорты. Для предотвращения кровопотери на иглу был установлен Y-коннектор. Учитывая малый диаметр иглы, вальвулопластика производилась коронарным баллоном. Диаметр баллона подбирался аналогично тому, как это делается при вальвулопластике в постнатальном периоде: соотношение диаметра баллона и фиброзного кольца клапана аорты 1:1 [11]. В нашем случае был использован баллон диаметром 3,0 мм.

После заведения баллона с проводником в клапан аорты было произведено раздувание баллона (рис. 2).

Далее произведено сдувание баллона и определена степень раскрытия клапана.

После того как были получены удовлетворяющие результаты операции, комплекс игла/коронарный проводник/баллон был извлечен одномоментно, во избежание повреждения баллона и эмболии его частей, что возможно при раздельном извлечении. После завершения операции с целью оценки функции АК было проведено контрольное УЗИ. Еще одной задачей контрольного УЗИ было исключение одного из возможных осложнений операции: наличия жидкости в полости перикарда.

После проведения процедуры диаметр эффективного отверстия АК составил 2,9 мм. Жидкости в полости перикарда не обнаружено (рис. 3).

Рис. 1. Формирование доступа к аортальному клапану

TN (trocar needle) – игла трокара
CB (balloon catheter) – баллонный катетер

Рис. 2. УЗИ-плода. В проекции клапана аорты установлен и раздут коронарный баллон

CB (balloon catheter) – баллонный катетер

Таблица. Критерии проведения внутриутробной вальвулопластики

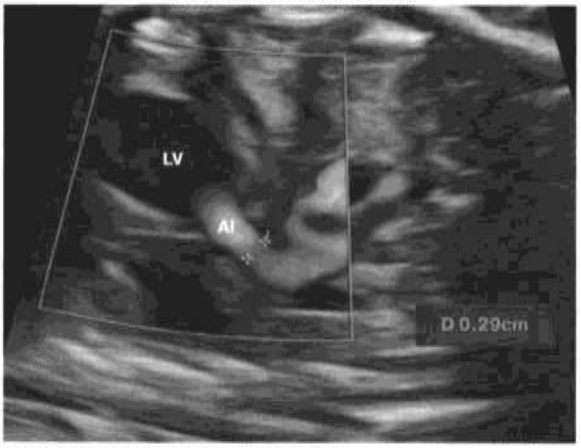
Показатель	Абсолютное значение	Относительное значение (Z-шкала)	Баллы
Длина ЛЖ	20 мм	2,6	1
КДР ЛЖ*	13 мм	2,5	1
ФК АК**	4,2 мм	-2,8	1
ФК МК***	6,3 мм	2,1	1
V_{max} сист $МК_{per}$****	3,7 м/с		1
P_{max} АК*****	2,1 мм рт. ст.		
		Итого:	5

*конечно-диастолический размер левого желудочка;
**фиброзное кольцо аортального клапана;
***фиброзное кольцо митрального клапана;
****максимальная систолическая скорость регургитации на митральном клапане;
*****градиент давления на АК.

Рис. 3. УЗИ плода. По данным УЗИ после выполненной вальвулопластики клапана аорты и извлечения баллона с иглой отмечаются увеличение эффективного отверстия клапана аорты и отсутствие жидкости в полости перикарда

А. До выполненной вальвулопластики клапана аорты

В. После выполненной вальвулопластики клапана аорты и извлечения баллона с иглой



AS (aortic stenosis) – аортальный стеноз
LV (left ventricle) – левый желудочек
RV (right ventricle) – правый желудочек

По данным УЗИ после выполненной вальвулопластики клапана аорты и извлечения баллона с иглой отмечаются увеличение эффективного отверстия клапана аорты и отсутствие жидкости в полости перикарда.

Через 12 ч после операции было проведено УЗИ сердца плода. Фракция выброса ЛЖ увеличилась до 24%, диаметр эффективного отверстия АК составил 2,9 мм. Максимальный градиент на АК возрос до 21 мм рт. ст., митральная регургитация уменьшилась с тотальной до 2-й степени. Жидкости в полости перикарда обнаружено не было.

В послеоперационном периоде пациентке проводилась токолитическая и антибактериальная терапия. На 3-и сутки беременная выписана для амбулаторного наблюдения.

Заключение

Проведение внутриутробной вальвулопластики АК при наличии критического аортального стеноза у плода в сочетании с фиброэластозом является методом выбора. Данная операция способствует сохранению бивентрикулярного кровообращения после рождения. Ограничения применения данной методики вызваны техническими возможностями, отсутствием достаточного опыта в мировой практике и недостаточной информированностью акушеров-гинекологов, перинатологов и смежных специалистов о возможностях и результатах операции, способных улучшить постнатальный прогноз. В данной публикации мы поделились первым опытом внутриутробной баллонной вальвулопластики при стенозе АК в сроке беременности 28 недель. Для достижения хороших результатов внутриутробной коррекции важное значение имеют УЗИ анатомических структур плода с позиции критериев, определяющих возможность ее проведения, а также совершенствование методов оценки ее эффективности на раннем послеоперационном этапе.

Литература/References

1. *Курцер М.А., Шаманова М.Б., Мальмберг О.Л., Нормантович Т.О., Николаева Е.В., Суханова Д.И.* Зеркальный синдром при осложненном течении беременности монохориальной двойней. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 123-8. [Kurtser M.A., Shamanova M.B., Malmberg O.L., Normantovich T.O., Nikolaeva E.V., Sukhanova D.I. Mirror syndrome in complicated monochorionic twin pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2023; (1): 123-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.316.
2. *Мальмберг О.Л., Курцер М.А., Бугеренко А.Е., Зверева А.В., Суханова Д.И.* Раннее нарушение целостности амниотической оболочки и синдром амниотических перетяжек: диагностика и тактика ведения беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 10: 148-55. [Malmberg O.L., Kurtser M.A., Bugerenko A.E., Zvereva A.V., Sukhanova D.I. Early amnion integrity impairment and amniotic band syndrome: diagnosis and pregnancy management tactics. Obstetrics and Gynecology. 2020; (10): 148-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.10.148-155.
3. *Притыко А.Г., Соколовская Ю.В., Курцер М.А., Спиридонова Е.И., Зверева А.В., Панина Н.Г., Петраки В.Л., Асадов Р.Н., Полякова О.В., Кутакова Ю.Ю., Баранова Е.А.* Внутриутробная хирургическая коррекция миеломенингоцеле у плода и ее исходы: пилотное исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(1): 18-24. [Prityko A.G., Sokolovskaya YU.V., Kurtser M.A., Spiridonova E.I., Zvereva A.V., Panina N.G., Petraki V.L., Asadov R.N., Polyakova O.V., Kutakova Yu.Yu., Baranova E.A. Intrauterine surgical correction of the myelomeningocele in a fetus and its outcomes: a pilot study. [Pediatrics. Journal named after G.N. SPERANSKY. 2020; 99(1): 18-24. (in Russian)].
4. *Moon-Grady A.J., Morris S.A., Belfort M., Chmait R., Dangel J., Devlieger R.* et al. International fetal cardiac intervention registry. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66(4): 388-99. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.037.
5. *Siffel C., Riehle-Colarusso T., Oster M.E., Correa A.* Survival of children with hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics. 2015; 136(4): e864-70. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1427.

6. *Sedmera D., Hu N., Weiss K.M., Keller B.B., Denslow S., Thompson R.P.* Cellular changes in experimental left heart hypoplasia. Anat. Rec. 2002; 267(2):137-45. https://dx.doi.org/10.1002/ar.10098.267: 137-45.
7. *Maxwell D., Allan L., Tynan M.J.* Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. Br. Heart J. 1991; 65(6): 256-8. https://dx.doi.org/10.1136/hrt.65.5.256.
8. *Bradford V.R., Tworetzky W., Callahan R., Wilkins-Haug L.E., Benson C.B., Porras D.* et al. Hemodynamic and anatomic changes after fetal aortic valvuloplasty are associated with procedural success and postnatal biventricular circulation. Prenat. Diagn. 2022; 42(10): 1312-22. https://dx.doi.org/10.1002/pd.6216.
9. *Friedman K.G., Sleeper L.A., Freud L.R., Marshall A.C., Godfrey M.E., Drogosz M.* et al. Improved technical success, postnatal outcomes and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 52(2): 212-20. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17530.
10. *Prosnitz A.R., Drogosz M., Marshall A.C., Wilkins-Haug L.E., Benson C.B., Sleeper L.* et al. Early hemodynamic changes after fetal aortic stenosis valvuloplasty predict biventricular circulation at birth. Prenat. Diagn. 2018; 38(4): 286-92. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5232.
11. *Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Балдин В.Л.* Транслюминальная баллонная вальвулопластика врожденного клапанного стеноза аорты. В кн.: Алекян Б.Г., ред. Рентгенэндоваскулярная хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017; т.1: 143-64. [Alekian B.G., Grigoryan A.M., Baldin V.L. Transluminal balloon valvuloplasty of congenital aortic valve stenosis. In: Alekian B.G., ed. Radiographic and endovascular surgery. GEOTAR-Media; 2017; vol.1: 143-64. (in Russian)].

Поступила 07.03.2023
Принята в печать 26.04.2023
Received 07.03.2023
Accepted 26.04.2023

Сведения об авторах:
Курцер Марк Аркадьевич, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; генеральный директор, Группа компаний «Мать и Дитя», 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Мальмберг Ольга Леонидовна, к.м.н., главный специалист по ультразвуковой диагностике, ГК «Мать и Дитя»; доцент кафедры УЗД, РМАНПО, +7(916)512-82-91, malmberg.olga@gmail.com, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Григорьян Ашот Михайлович, к.м.н., руководитель отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, КГ «Лапино» ГК «Мать и Дитя», https://orcid.org/0000-0001-9226-0130, 143081, Россия, Московская область, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111.
Самсонова Ольга Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, КГ «MD GROUP» ГК «Мать и Дитя»; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, РМАНПО, +7(915)202-11-73, Usfox79@gmail.com, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Мкртычян Борис Тигранович, к.м.н., руководитель отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, КГ «MD GROUP» ГК «Мать и Дитя», +7(916)858-94-77, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Шаманова Мария Борисовна, заместитель главного врача, руководитель отделения невынашивания беременности, КГ «MD GROUP» ГК «Мать и Дитя», +7(916)806-25-98, m.shamanova@mcclinics.ru, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Нормантович Татьяна Олеговна, главный врач, КГ «MD GROUP» ГК «Мать и Дитя», t.normantovich@mcclinics.ru, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Мамаева Анна Владимировна, заведующая отделением пренатальной диагностики, КГ «MD GROUP» ГК «Мать и Дитя», +7(906)717-77-77, Doc.mamaeva@yahoo.com, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Латышкевич Олег Александрович, к.м.н., главный врач, ЦПСиР ДЗМ, +7(916)629-90-01, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24 «А».
Гапоненко Екатерина Александровна, врач ультразвуковой диагностики, КГ «MD GROUP», ГК «Мать и Дитя»; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, РМАНПО, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Сысолятина Екатерина Вениаминовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, КГ «Лапино» ГК «Мать и Дитя», +7(916)667-77-35, 143081, Россия, Московская область, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111.

Authors' information:
Mark A. Kurtser, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; CEO and Member of the Board of Directors, Mother and Child Group of Companies, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24 build.1.
Olga L. Malmberg, PhD, Chief Specialist in Ultrasound Diagnostics, Mother and Child Group of Companies; Associate Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Russian Medical Academy Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, +7(916)512-82-91, malmberg.olga@gmail.com, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24 build. 1.
Ashot M. Grigoryan, PhD, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Lapino Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, https://orcid.org/0000-0001-9226-0130, 143081, Russia, Moscow region, Lapino, 1st Uspenskoe Highway, 111.
Olga A. Samsonova, PhD, ultrasound diagnostics doctor, MD GROUP Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies; Assistant at the Department of Ultrasound Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(915)202-11-73, Usfox79@gmail.com, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24, build. 1.
Boris T. Mkrtychyan, PhD, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, MD GROUP Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, +7(916)858-94-77, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24, build. 1.
Maria B. Shamanova, Deputy Chief Physician, Head of the Miscarriage Department, MD GROUP Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, +7(916)806-25-98, m.shamanova@mcclinics.ru, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24, build. 1.
Tatiana O. Normantovich, Chief Physician, MD GROUP Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, t.normantovich@mcclinics.ru, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24, build. 1.
Anna V. Mamaeva, Head of the Department of the Prenatal Diagnosis, MD GROUP Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, +7(906)717-77-77, Doc.mamaeva@yahoo.com, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24, build. 1.
Oleg A. Latyshkevich, PhD, Chief Physician , Family Planning and Reproduction Center of Moscow Healthcare Department, +7(916)629-90-01, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24A.
Ekaterina A. Gaponenko, ultrasound diagnostics doctor, MD GROUP Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies; Assistant at the Department of Ultrasound Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24, build. 1.
Ekaterina V. Sysolyatina, PhD, obstetrician-gynecologist, Lapino Clinical Hospital of the Mother and Child Group of Companies, +7(916)667-77-35, 143081, Russia, Moscow region, Lapino, 1st Uspenskoe Highway, 111.

©Коллектив авторов, 2023

Г.Т. СУХИХ, В.Н. СЕРОВ, Л.В. АДАМЯН, И.И. БАРАНОВ, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, С.О. ДУБРОВИНА, А.В. КОЗАЧЕНКО, Н.М. ПОДЗОЛКОВА, А.А. СМЕТНИК, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, Е.В. УВАРОВА, Е.В. ШИХ, М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ

АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ: СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Эндометриоз – хронический патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1–9]. Этиология и патогенез заболевания до настоящего времени окончательно не выяснены [4].

Эндометриоз имеет серьезные неблагоприятные последствия для здоровья и качества жизни женщин [1–10]. Наиболее значимыми клиническими проявлениями заболевания являются тазовая боль (дисменорея, диспареуния, дисхезия и хроническая тазовая боль), бесплодие, нарушения менструального цикла, аномальные маточные кровотечения [1–10].

С развитием медицины стало понятно, что необходим персонализированный подход к ведению пациенток с эндометриозом. Стратегия ведения женщин должна быть направлена на улучшение их качества жизни путем уменьшения болевого синдрома, лечения бесплодия, снижения частоты рецидивов заболевания и повторных хирургических вмешательств [1–9].

При лечении эндометриоза применяют хирургические методы и медикаментозную терапию. Основным видом медикаментозного лечения, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, является гормональная терапия при отсутствии противопоказаний [1–4]. В силу хронического характера заболевания гормональная терапия назначается длительно и может быть продлена до менопаузы, а в ряде случаев применяться и после нее при наличии клинической целесообразности [11–14]. Выбор конкретной схемы лечения зависит от потребностей пациентки, выраженности симптомов и реакции на лечение [1–9, 12–14].

Своевременное назначение рационально подобранной терапии приводит к снижению неблагоприятных проявлений эндометриоза, что благотворно сказывается на качестве жизни женщин, при этом уменьшаются негативные социальные, демографические и экономические последствия заболевания (потеря трудоспособности, снижение репродуктивного потенциала женщин, дополнительные расходы на лечение) [10, 11].

Эндометриозом страдают примерно 190 млн (10%) женщин во всем мире [10]. Несмотря на наличие международных и российских клинических рекомендаций, проблема и необходимость улучшения лечения сохраняется. Согласно исследованию UBP-WRS, у 67% женщин с эндометриозом нарушается качество жизни, т.е. они нуждаются в терапии [10]. В России примерно 2 млн женщин, страдающих эндометриозом, примерно 1,1 млн из которых нуждается в гормональной терапии, и из них только 24% реально получают ее [10]. Причины разные: низкая информированность пациенток о заболевании, боязнь врачей и отсутствие четких алгоритмов назначения терапии, преемственности между стационарным и амбулаторным звеньями, нежелательные явления препаратов, самостоятельная отмена женщинами назначенного лечения.

Разработанные алгоритмы являются эффективным инструментом для ежедневной клинической практики врача, они позволят персонализировать терапию эндометриоза, что будет способствовать успешному ведению пациенток с симптомами и предоставит возможность внести личный вклад в общую цель национального благополучия и процветания. Врач, владеющий технологией персонализации терапии эндометриоза, может значительно улучшить качество жизни женщины и помочь ей реализовать жизненные планы. Представленные пошаговые алгоритмы отражают согласованную позицию экспертов Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) с учетом актуальных клинических рекомендаций [1–9, 15–17], передовых научных данных и реального российского клинического опыта [12, 18–23].

Оказание помощи пациенткам с эндометриозом на амбулаторном и стационарном этапах

Пациентка с жалобами, связанными с эндометриозом, чаще всего обращается в амбулаторное звено, где происходят первичная диагностика и подбор лечения. Гормональная терапия эндометриоза предлагается в качестве самостоятельного лечения либо как второй этап после операции [1–11].

В здравоохранении Российской Федерации предлагаются организационные меры по увеличению частоты приема гормональной терапии среди тех женщин, которым она показана: информирование женщин, обучение врачей, активное выявление пациентов, своевременная диагностика и выбор метода лечения, контроль за ходом лечения, составление регистров женщин, нуждающихся в терапии [10].

При наличии показаний к проведению хирургического лечения эндометриоза организация медицинской помощи пациенткам состоит из нескольких этапов (рис. 1). После амбулаторного обследования пациентка направляется в стационар для хирургического лечения по поводу эндометриоза. Далее рекомендовано амбулаторное динамическое наблюдение и гормональная терапия (рис. 1). Повышение приверженности женщин к назначенному лечению требует преемственного подхода между амбулаторным и стационарным звеньями в связи с высоким риском рецидивов заболевания.

Выделяют 4 подхода для определения рецидива эндометриоза [5]: 1) на основании данных анамнеза; 2) на основании данных визуализации (УЗИ, МРТ); 3) на основании данных лапароскопической визуализации без гистологического подтверждения; 4) на основании гистологического исследования операционного материала.

Лечение эндометриоза комплексное, и включает медикаментозное и хирургическое [1–4]. Хирургическое лечение рекомендовано преимущественно с использованием лапароскопического доступа у пациенток с генитальным эндометриозом (при наличии условий и отсутствии противопоказаний) с целью определения степени распространения заболевания и удаления очагов [24–26]. Хирургический и медикаментозные методы лечения не должны противопоставляться. Преимущества и недостатки каждого метода должны быть тщательно взвешены до начала лечения с учетом индивидуальных особенностей случая. Это позволит свести до минимума отрицательные результаты и, напротив, максимально достичь положительных [27].

Проблема рецидива эндометриоза рассматривается как одна из самых сложных во всем мире [1–10, 28]. В Руководстве ESHRE по эндометриозу (2022) рецидиву посвящена отдельная глава, что подчеркивает особую важность данной проблемы [1–3]. Частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 15–21% через 1–2 года, 36–47% – через 5 лет и 50–55% – через 5–7 лет [11]. К рецидиву эндометриоза может привести отказ пациентки от гормональной терапии в связи с нежелательными эффектами и/или непониманием важности этапа медикаментозного лечения после операции. По данным швейцарского исследования, 39,3% женщин с эндометриозом самостоятельно отменяли прием диеногеста по причине нежелательных эффектов либо неэффективности терапии [29].

Информирование женщин до начала лечения о заболевании, необходимости продолжительной терапии, возможных нежелательных явлениях при приеме препаратов и путях решения этих проблем позволит снизить риск самостоятельного отказа от приема препаратов и последующих рецидивов эндометриоза [13, 28].

Для этого на этапе стационарного и амбулаторного звеньев для максимального снижения риска рецидивов эндометриоза целесообразно:

1. информировать пациентку о том, что эндометриоз – хроническое заболевание, обычно требующее длительного лечения до менопаузы с перерывами на реализацию репродуктивной функции и лактацию, наблюдения в динамике;
2. объяснить пациентке риски хирургического лечения, осложнений при отсутствии лечения либо отказе от приема назначенных препаратов;
3. провести беседу с пациенткой о важности послеоперационного амбулаторного этапа наблюдения и лечения с использованием гормональной терапии по показаниям;
4. максимально учесть потребности и пожелания пациентки при выборе гормональной терапии эндометриоза;
5. информировать пациентку о возможных нежелательных явлениях во время приема гормональной терапии и путях решения проблемы.

Медикаментозная терапия эндометриоза

Для купирования болевого синдрома кратковременно могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты как в виде монотерапии, так и в сочетании с гестагенами. При наличии центральной сенситизации (нейропатической боли) рекомендовано использование нейромодуляторов в качестве эмпирической медикаментозной терапии (без хирургической верификации диагноза) при отсутствии кистозных форм эндометриоза и других опухолей и опухолевидных образований гениталий [4, 17, 30].

Для снижения эндометриоз-ассоциированной боли в настоящее время применяются: гестагены, гормональные контрацептивы, агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) (антагонисты не зарегистрированы в России) [1–4]. Использование даназола у пациенток с эндометриозом ограничено в связи с высокой частотой побочных эффектов [4]. При отсутствии эффекта от гормональной терапии возможно назначение ингибиторов ароматазы, в том числе в комбинации с пероральными контрацептивами, гестагенами, агонистами или антагонистами Гн-РГ [1–3].

Следует подчеркнуть, что руководство ESHRE по эндометриозу (2022) отмечает доказанную пользу

Рис. 1. Алгоритм оказания комплексной медицинской помощи пациенткам с эндометриозом при наличии показаний к операции

* консультирование и назначение терапии в стационаре с пролонгацией на этапе амбулаторного звена

всех представленных выше гормональных препаратов [1–3].

В соответствии с позицией РОАГ (2020) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) предназначены в первую очередь для контрацепции [4, 31] при отсутствии противопоказаний. Известно, что риск развития глубокого инфильтративного эндометриоза у женщин, ранее принимавших КОК по поводу первичной дисменореи, увеличивается [32], а большие дозы эстрогенов в КОК могут способствовать прогрессированию заболевания [33].

Согласно современным подходам, при выборе гормональной терапии рекомендовано использовать совместный подход к принятию решений, учитывать индивидуальные особенности и предпочтения женщины, нежелательные эффекты, индивидуальную эффективность, стоимость и доступность препаратов [1–3].

Наиболее часто во врачебной практике на территории РФ применяются гестагены, которые в клинических рекомендациях РОАГ (2020) относят к терапии первой линии эндометриоза и применяют в качестве гормональной терапии после хирургического вмешательства для профилактики рецидивов заболевания [4, 10]. Прием гестагенов возможен в непрерывном и пролонгированном циклическом режимах для обеспечения атрофии железистого эпителия, децидуализации стромального компонента и в циклическом режиме во вторую фазу цикла у пациенток с эндометриозом, планирующих беременность [4]. Гестагены рекомендуются экспертами ESHRE (2022) для лечения эндометриоз-ассоциированной боли и для профилактики рецидивов после хирургического лечения [1–3].

Среди гестагенов, зарегистрированных в России для лечения эндометриоза, наиболее изучены дидрогестерон, диеногест, норэтистерон. При отсутствии значимых различий по эффективности гестагены обладают разным профилем безопасности и возможностью персонализации терапии [1–9, 14, 18, 34–36]. С учетом длительности терапии при назначении гестагенов важно учитывать их профиль безопасности, чтобы адаптировать лечение для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни женщин [1–3].

Высокое сродство к прогестероновым рецепторам будет обеспечивать основной фармакологический эффект препарата, а при наличии связи с другими стероидными рецепторами присутствует высокий риск возникновения нежелательных явлений. Согласно опубликованным данным, аффинность дидрогестерона к прогестероновым рецепторам составляет 75%, диеногеста – 5% (рис. 2) [37]. С учетом возможного наличия прогестеронорезистентности важно, чтобы связь гестагена с прогестероновыми рецепторами была выше, чем у самого прогестерона. Основное отличие и преимущество дидрогестерона в сравнении с другими гестагенами – его высокая селективность в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с другими рецепторами (рис. 2) [37, 38]. Отсутствие у дидрогестерона связи с андрогенными, глюкокортикоидными, минералокортикоидными рецепторами обуславливает отсутствие у этого препарата целого ряда нежелательных реакций [37, 38].

Прием гестагенов, имеющих аффинность к другим рецепторам, помимо прогестероновых, может

Рис. 2. Сила связи прогестерона и синтетических гестагенов со стероидными рецепторами, относительный аффинитет к рецепторам, % [37]

	Прогестероновые рецепторы (PR)	Андрогеновые рецепторы (AR)	Эстрогеновые рецепторы (ER)	Глюкокортикоидные рецепторы (GR)	Минералокортикоидные рецепторы (MR)	Глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG)	Кортикостероид-связывающий глобулин (CDG)
Прогестерон	**50**	**0**	**0**	**10**	**100**	**0**	**36**
Дидрогестерон	**75**	**0**	-	-	-	-	-
Хлормадинона ацетат	67	5	0	8	0	0	0
Ципротерона ацетат	90	6	0	6	8	0	0
Медроксипрогестерона ацетат	115	5	0	29	160	0	0
Мегестрола ацетат	65	5	0	30	0	0	0
Номегэстрол	125	6	0	6	0	0	0
Промегестон (R5020)	100	0	0	5	53	0	0
Дроспиренон	35	65	0	6	230	0	0
Норэтистерон	75	15	0	0	0	16	0
Левоноргестрел	150	45	0	1	75	50	0
Норгестимат	15	0	0	1	0	0	0
3-кето-дезогестрел	150	20	0	14	0	15	0
Гестоден	90	85	0	27	290	40	0
Диеногест	**5**	**10**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**

приводить к развитию нежелательных явлений [29]. В связи с этим пациентки самостоятельно отказываются от назначенного лечения, что способствует возникновению рецидивов заболевания [26, 39]. Ряд исследователей отмечают минимальный риск рецидива боли при эндометриозе при длительной терапии гестагенами [12, 18, 21, 22, 25].

Персонализация терапии для женщин с эндометриозом будет представлена на примере дидрогестерона, который позволяет продемонстрировать алгоритмы ведения пациенток в различных клинических ситуациях. Дидрогестерон имеет несколько схем применения, что дает возможность управлять терапией, подбирать необходимые дозировки (10–30 мг), режимы (циклический, пролонгированный циклический, непрерывный) и повышать комплаентность пациенток. При этом важно отметить, что данные алгоритмы применимы к любым гестагенам, у которых зарегистрированы соответствующие схемы применения.

Ведение пациенток репродуктивного возраста с жалобами на тазовую боль, дисменорею и диспареунию

Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с жалобами на тазовую боль, дисменорею и диспареунию определяется позицией российских и международных экспертов в соответствии с алгоритмами, представленными на рисунке 3.

Диагноз эндометриоз устанавливается на основании жалоб и анамнеза пациенток, физикального обследования, а также данных инструментальных методов обследования (УЗИ органов малого таза, МРТ органов малого таза, диагностическая лапароскопия) [4].

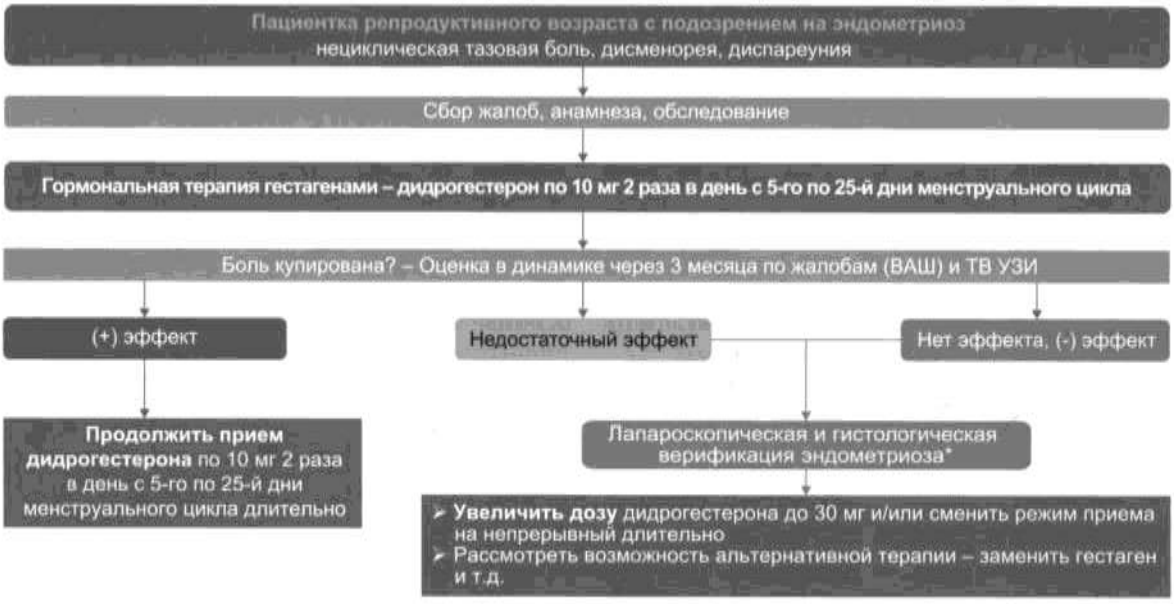
Согласно Руководству ESHRE по эндометриозу (2022), лапароскопия рекомендуется пациенткам с указанными жалобами при отсутствии УЗ- или МР-признаков эндометриоза, а также при отсутствии эффективности эмпирического лечения [1–3]. Лапароскопия при подозрении на эндометриоз показана: при наличии болевого синдрома, отсутствии эффекта от консервативного лечения, на этапе планирования беременности.

При наличии УЗ- или МР-признаков эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, не планирующих беременность в настоящее время, и при отсутствии показаний к хирургическому лечению возможна длительная терапия гестагенами [40].

У пациентки с подозрением на эндометриоз с хронической тазовой болью, дисменореей, диспареунией (возможно, с кровотечением и бесплодием) после тщательной оценки жалоб, физикального обследования и трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ УЗИ), в том числе на наличие объемных образований яичников и их размеры, определяется дальнейшая тактика. При одно- или двустороннем объемном образовании ⩾30 мм (O-RADS 2) рекомендовано оценить овариальный резерв и выполнить энуклеацию стенки эндометриоидной кисты после ее опорожнения и промывания полости для полного удаления патологического очага с целью морфологической верификации диагноза и уменьшения частоты рецидивирования [4], после чего следует назначить гормональную терапию с оценкой ее эффективности спустя 3 месяца в динамике по симптомам (визуальная аналоговая шкала (ВАШ)) и по данным ТВ УЗИ.

Из гестагенов пациентке репродуктивного возраста с подозрением на эндометриоз в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению может быть назначен дидрогестерон по показанию «дисменорея» по 10 мг 2 раза

Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с подозрением на эндометриоз



*Далее см. алгоритм ведения пациенток с эндометриозом при наличии/отсутствии репродуктивных планов (рис. 4–13).

в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла. Если для пациентки приоритетнее контрацепция, то возможно использование КОК [4]. Контроль эффективности проводимого лечения осуществляется через 3 месяца. При положительном эффекте применения дидрогестерона рекомендуется продолжить его прием по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла длительно с перерывами на реализацию репродуктивных планов и лактацию при необходимости. В случае недостаточного эффекта или усугубления симптоматики рекомендуется лапароскопическая и гистологическая верификация диагноза эндометриоза с дальнейшим увеличением дозировки дидрогестерона до 30 мг/сут., либо смена режима приема дидрогестерона на непрерывный и увеличение дозировки до 30 мг/сут., либо замена гестагена (рис. 3).

Ведение пациенток с эндометриозом при наличии репродуктивных планов

Основные вопросы, которые будут определять выбор тактики ведения пациенток с эндометриозом при наличии репродуктивных планов (рис. 4), следующие:

1) установлен ли диагноз бесплодия;

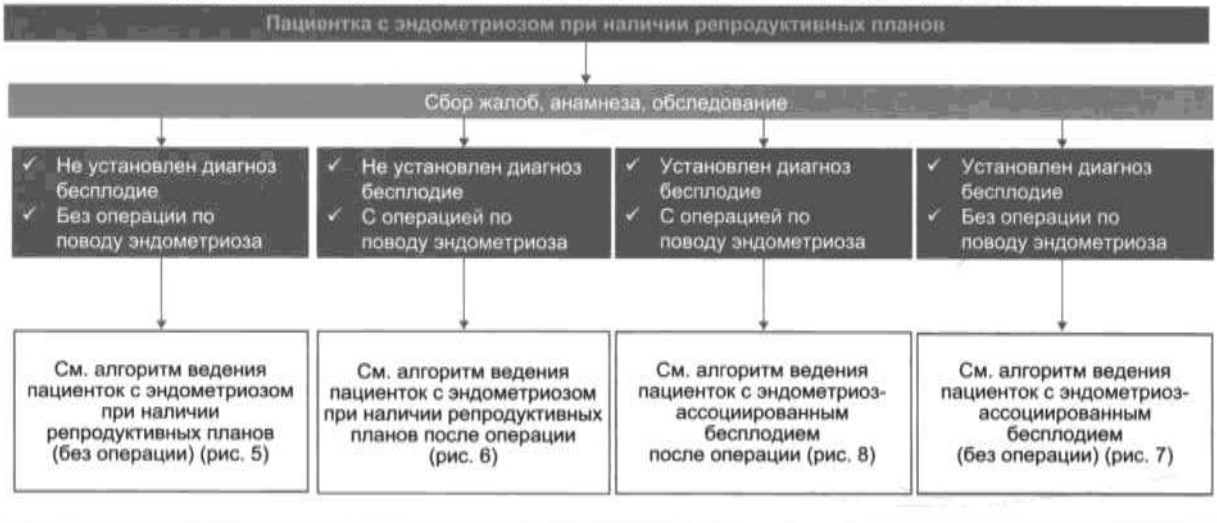
2) есть ли необходимость операции по поводу эндометриоза.

Эндометриозом страдают 25–50% инфертильных женщин, а 30–50% женщин с эндометриозом имеют бесплодие [4, 41]. Эндометриоз выявляется у 58% женщин, подвергшихся лапароскопии как конечному этапу обследования по поводу бесплодия [4, 42, 43]. Вопрос реализации репродуктивной функции в силу возраста, сопутствующих заболеваний, овариального резерва и других обстоятельств может требовать быстрого и максимально эффективного решения в короткие сроки.

Алгоритм ведения пациентки с эндометриозом при наличии репродуктивных планов без установленного диагноза бесплодия продемонстрирован на рисунках 5 и 6. Показания к хирургическому лечению у женщин с эндометриозом при наличии репродуктивных планов обсуждают с пациенткой и совместно определяют дальнейшую тактику (рис. 5, 6).

В ряде случаев при противопоказаниях, отказе от операции, либо если женщина ранее подвергалась хирургическому лечению, пациентку подготавливают для возможной самостоятельной беременности с использованием, например, дидрогестерона. Убедительных данных за супрессивную терапию эндометриоза для увеличения шансов наступления беременности в настоящее время нет [1–3], поэтому может рассматриваться вариант ведения женщины, например, на дидрогестероне в циклическом режиме для коррекции недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, предимплантационной подготовки эндометрия (рис. 5–8). В соответствии с клиническими рекомендациями РОАГ по эндометриозу возможно применение гестагенов в циклическом режиме во вторую фазу менструального цикла у пациенток с эндометриозом, планирующих беременность [4]. При этом в индивидуальных случаях (например, при наличии выраженного болевого синдрома, необходимости отсрочить реализацию репродуктивной функции, для дообследования женщины или партнера и др.) возможны использование дидрогестерона в пролонгированном циклическом режиме с 5-го по 25-й дни менструального цикла по 10 мг 2–3 раза в сутки для купирования симптомов, регресса эндометриоидных очагов (рис. 5–8), и далее при готовности к беременности – перевод на циклический режим для коррекции недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. При невозможности достижения самостоятельной беременности в течение 3–12 месяцев (в зависимости от клинической ситуации и возраста больной) рекомендовано направить пациентку к репродуктологу, принять решение о проведении хирургического лечения эндометриоза и/или применении ВРТ (рис. 5). Преимущество дидрогестерона также в том, что при беременности его прием можно

Рис. 4. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом при наличии репродуктивных планов



продолжить по 20 мг в сутки до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы, а после реализации репродуктивных планов и лактации для лечения эндометриоза – по 10 мг 2–3 раза в день в пролонгированном циклическом режиме (с 5-го по 25-й дни менструального цикла) или непрерывном режиме (ежедневно), при этом курс целесообразен длительный – до менопаузы или дальнейшего планирования беременности.

Алгоритм ведения пациентки с эндометриозом при наличии репродуктивных планов без установленного диагноза бесплодия после операции представлен на рисунке 6. Женщинам, стремящимся забеременеть, не следует назначать послеоперационную гормональную супрессию с единственной целью повышения частоты будущих беременностей [1–4]. Тем женщинам, которые отсрочили реализацию репродуктивных планов, сразу после операции может быть предложена гормональная терапия, поскольку она не оказывает негативного влияния на фертильность и улучшает результат хирургического вмешательства [1–3]. При этом в ряде конкретных случаев

Рис. 5. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом при наличии репродуктивных планов (без операции)

Рис. 6. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом при наличии репродуктивных планов после операции

возможно предложить пациентке, например, дидрогестерон в пролонгированном циклическом режиме и далее в циклическом либо сразу в циклическом для прегравидарной подготовки. При невозможности достижения самостоятельной беременности в течение 3–12 месяцев (в зависимости от клинической ситуации) рекомендовано направить пациентку к репродуктологу, принять решение о применении ВРТ (рис. 5, 6). Учитывая высокий риск выкидышей у пациенток с эндометриозом [42], преимущество дидрогестерона также в том, что при беременности его прием можно продолжить по 20 мг в сутки до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы, а после реализации репродуктивных планов и лактации для лечения эндометриоза – по 10 мг 2–3 раза в день в пролонгированном циклическом режиме (с 5-го по 25-й дни менструального цикла) или непрерывном режиме (ежедневно), при этом курс целесообразен длительный – до менопаузы или дальнейшего планирования беременности.

Бесплодие является одной из наиболее значимых жалоб при эндометриозе [1–4] и требует особой тактики ведения пациенток. Алгоритм ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием указан на рисунках 7 и 8. Показания к хирургическому лечению женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием обсуждают с пациенткой и совместно определяют дальнейшую тактику (рис. 7, 8).

Принимать решение о проведении операции рекомендуется с учетом наличия или отсутствия болевых симптомов, возраста и предпочтений пациентки, истории предшествующих операций, наличия других факторов бесплодия, овариального резерва и расчетного индекса фертильности при эндометриозе [1–3].

В соответствии с рекомендациями РОАГ (2020) рекомендовано хирургическое лечение пациенток с бесплодием и эндометриозом при любой степени распространения процесса, так как это улучшает репродуктивный прогноз [4, 16]. Оперативное лечение рекомендуется лапароскопическим доступом при малых или умеренных формах эндометриоза, что улучшает показатели наступления беременности [4]. Врачи могут рассматривать лапароскопию для лечения бесплодия, связанного с эндометриомой, поскольку данный метод может повысить шансы пациенток на естественную беременность, хотя данные сравнительных исследований отсутствуют [1–3]. У пациенток с бесплодием при эндометриозе I/II стадии (AFS/ASRM) рекомендовано провести хирургическое удаление очагов эндометриоза в полном объеме для повышения частоты живорождения [4]. Также лапароскопия у пациенток с эндометриозом, страдающих бесплодием, позволяет расширить поиск причин бесплодия, выявить сопутствующие нарушения или заболевания (воспаление, спаечный процесс, нарушения проходимости маточных труб) и провести их коррекцию [4]. При этом удаление небольших эндометрием перед экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) не рекомендуется, особенно в случае повторных операций при подтвержденном диагнозе эндометриоза [1–3]. Тем не менее операция остается обязательной при наличии подозрительных результатов УЗИ и у женщин с синдромом тазовых болей. Как выжидательная, так и хирургическая тактика при эндометриоме яичника у женщин, планирующих ВРТ, имеет потенциальные преимущества и риски, которые должны быть тщательно оценены перед принятием решения. Требуется оценка овариального резерва (контроль уровня антимюллерова гормона и подсчет антральных фолликулов) перед планированием хирургического лечения у пациенток с эндометриомами яичников [4, 17].

В ряде случаев (при противопоказаниях, отказе от операции, либо если женщина ранее подвергалась хирургическому лечению) пациентку подготавливают к ВРТ и далее ведут в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке 7. Есть данные, что перед подготовкой пациентки с эндометриозом

Рис. 7. Алгоритм ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (при отказе пациентки от операции/ранее подвергалась хирургическому лечению)

к ЭКО могут быть назначены агонисты Гн-РГ с заместительной «add-back» терапией от 3 до 6 месяцев до процедуры ВРТ, однако отсутствуют надлежащего уровня доказательства повышения вероятности наступления беременности при этом [1–4]. В процессе применения ВРТ возможно назначение дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы цикла по 10 мг 3 раза в сутки начиная со дня забора яйцеклетки в течение 10 недель (в случае, если беременность подтверждена) с дальнейшей пролонгацией приема дидрогестерона по 20 мг в день до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы. После реализации репродуктивных планов и лактации можно продолжить прием, например, дидрогестерона по 10 мг 2–3 раза в день в пролонгированном циклическом режиме (с 5-го по 25-й дни менструального цикла) или непрерывном режиме (ежедневно), при этом курс целесообразен длительный – до менопаузы или дальнейшего планирования беременности (рис. 7). При невозможности достижения беременности в течение от 3 до 12 месяцев (в зависимости от клинической ситуации) с помощью ВРТ или в случае невынашивания принять решение о проведении хирургического лечения эндометриоза и определить дальнейшую тактику.

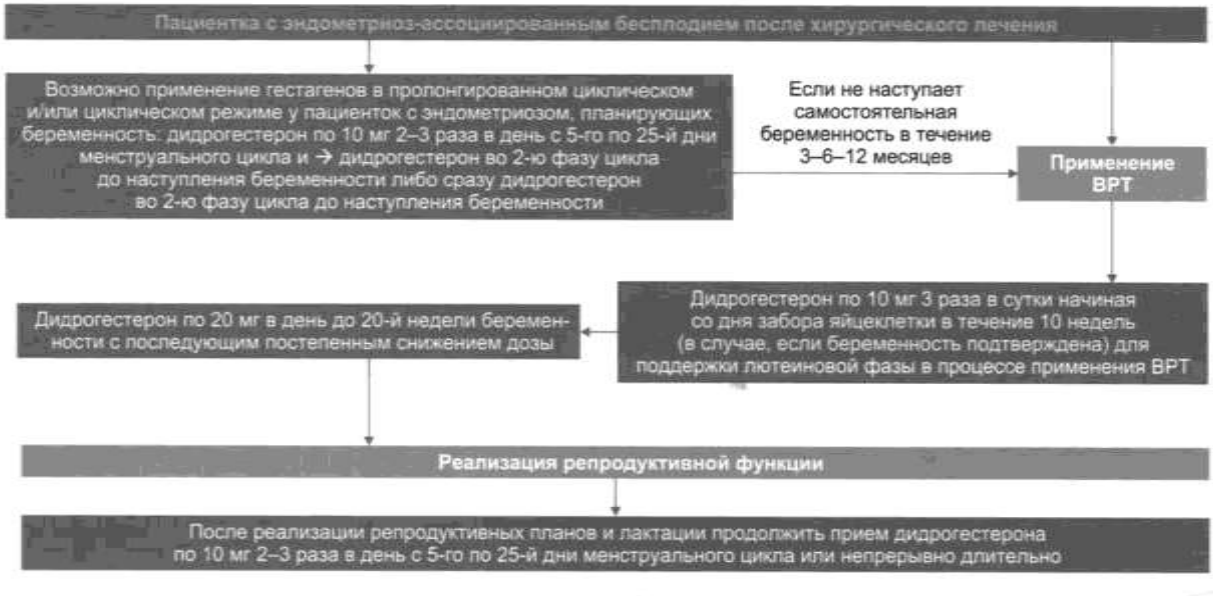
Алгоритм ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после хирургического лечения эндометриоза представлен на рисунке 8. Рекомендовано использование методов ВРТ для достижения беременности после хирургического лечения у женщин с эндометриозом 3–4-й стадии и нарушением проходимости маточных труб независимо от возраста пациентки и фертильности мужа, при неэффективности хирургического лечения и консервативного лечения в течение 3–12 месяцев [4].

После хирургического лечения эндометриоза нужно определиться с необходимостью назначения гормональной терапии. Согласно рекомендациям РОАГ (2020) и ESHRE (2022), пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не рекомендовано назначать гормональное лечение после операции в случае радикального удаления очагов для улучшения спонтанных показателей беременности [1–4]. В индивидуальных случаях, когда женщине нужно отложить реализацию репродуктивных планов по каким-либо причинам, имеется успешная практика назначения гормональной терапии сразу после операции, поскольку она не оказывает негативного влияния на фертильность и улучшает результат хирургического вмешательства [1–3].

Высокая эффективность комбинированного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия (операция + дидрогестерон) предоставляет возможность получить долгожданную беременность более чем у 80% пациенток [12]. Для лечения эндометриоза целесообразны методы, которые могут эффективно лечить заболевание или контролировать его без ингибирования овуляции, тем самым позволяя желающим беременность во время терапии [1–3, 44].

Механизм действия дидрогестерона отличается от механизма действия других гестагенов тем, что в терапевтических дозах он не подавляет овуляцию и поэтому является единственным гестагеном, который подходит для пациенток с эндометриозом, планирующих беременность [37, 38, 42, 45, 46]. Ранее считалось, что подавление овуляции, которое обеспечивают КОК, является необходимым в терапии эндометриоза. Исследование, проведенное Santulli P. et al., показало, что олиго-ановуляция встречается с равной частотой у пациенток с эндометриозом и без него [47]. Следовательно, данные результаты отклоняют интуитивную веру, что олиго-ановуляция может обеспечивать некоторую защиту от эндометриоза [47].

Рис. 8. Алгоритм ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (после хирургического лечения)



В силу того, что эндометриоз является одной из распространенных причин бесплодия и невынашивания беременности, целесообразен прием гестагенов во время беременности [12–14, 45, 46]. После реализации репродуктивной функции терапия эндометриоза дидрогестероном может быть продолжена.

Высказаны предположения о пользе назначения дидрогестерона в лютеиновую фазу при эндометриоз-ассоциированном бесплодии [48] с повышением вероятности наступления беременности [12, 49, 50]. Дидрогестерон доказанно снижает риск спорадического и привычного самопроизвольного патологического прерывания беременности при недостаточности лютеиновой фазы. Его прием целесообразен во время беременности, так как при эндометриозе риск самопроизвольного патологического прерывания беременности повышен в 1,7–3,0 раза [45, 46, 50].

Пациенткам с бесплодием на фоне эндометриоза, планирующим беременность, после операции циклический режим приема дидрогестерона во вторую фазу менструального цикла может помочь получить долгожданную возможность реализовать репродуктивные планы самостоятельно или с помощью ВРТ [12].

Ведение пациенток с эндометриозом при отсутствии репродуктивных планов

Алгоритм ведения пациентки при отсутствии репродуктивных планов с эндометриозом/подозрением на эндометриоз представлен на рисунке 9.

Основные вопросы, которые определяют тактику ведения пациенток с эндометриозом после хирургического этапа без репродуктивных планов:

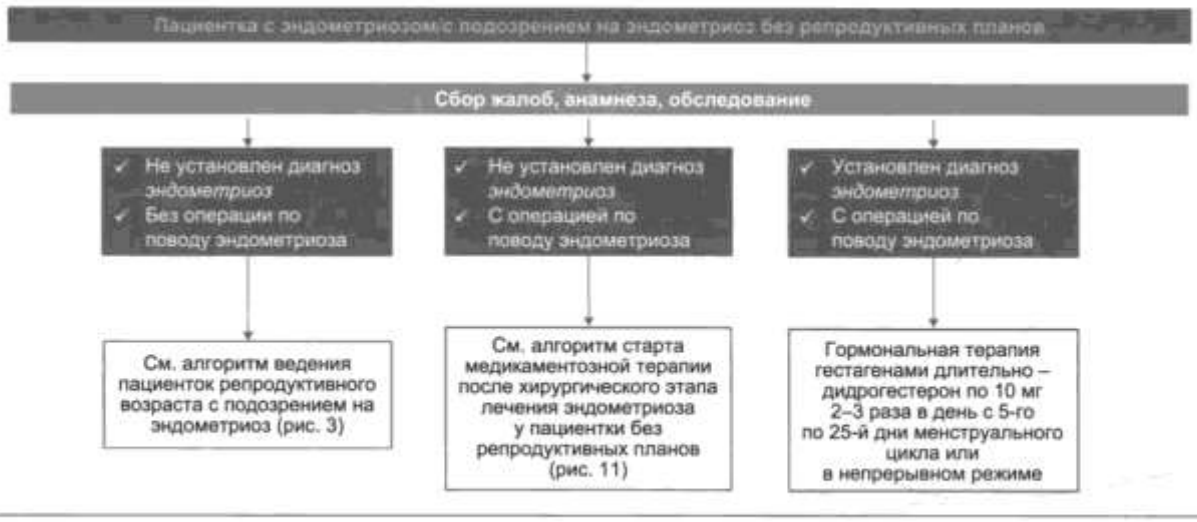
1) необходимость назначения агонистов Гн-РГ;
2) выбор гестагена.

После хирургического лечения эндометриоза в ряде случаев возникает вопрос необходимости назначения агонистов Гн-РГ. Агонисты Гн-РГ могут быть использованы в течение нескольких месяцев до гестагенов [14, 51, 52] или чередоваться с приемом гестагенов при недостаточном купировании болевого синдрома или некупирующихся кровотечениях в комбинации с «add-back» терапией для предотвращения нежелательных явлений у пациенток, не отвечающих на гестагены или другую гормональную терапию и избегающих операции в связи с высоким хирургическим риском [1–4, 14]. Эксперты ESHRE и РОАГ рекомендуют рассмотреть возможность назначения «add-back» терапии наряду с терапией агонистами Гн-РГ для предотвращения таких нежелательных явлений, как потеря костной массы и симптомы гипоэстрогении [1–4].

После отмены агонистов Гн-РГ перед врачом встает вопрос выбора препарата для дальнейшего лечения, как правило, гестагена. Чаще всего это происходит через 3–6 месяцев. Алгоритм перехода гормональной терапии эндометриоза с агонистов Гн-РГ на гестагены (рис. 10) позволит получить максимальный результат от проводимого лечения. В настоящее время наиболее часто в реальной практике используется последовательный переход с агонистов Гн-РГ на гестагены (рис. 10a). При этом нужно учесть ряд рисков. В момент перехода с агонистов Гн-РГ на гестагены есть высокий риск перерыва в лечении и, как следствие, рецидива боли, снижения эффективности проводимого лечения. Возможна тактика с «перекрытием» агонистов Гн-РГ дидрогестероном (рис. 10b). Терапия не прерывается, нивелируется риск перерыва в момент перехода с агонистов Гн-РГ на гестагены, и, как следствие, отсутствует/минимизирован риск рецидива боли, повышается эффективность проводимого лечения.

В связи с тем что терапия агонистами Гн-РГ ограничена по времени, а эндометриоз имеет хроническое течение, важно изначально ориентироваться на первую линию терапию заболевания – гестагены, а в случае необходимости назначения агонистов Гн-РГ далее подобрать для пациентки оптимальный гестаген на длительный срок с возможностью реализовать успешно репродуктивные планы, если они появятся.

Рис. 9. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом без репродуктивных планов



Вопрос выбора гестагена (дидрогестерон, диеногест, норэтистерон) при эндометриозе определяется с учетом следующих факторов: высокая эффективность, надежный профиль безопасности при длительном применении, возможность персонализации терапии. Дидрогестерон достоверно эффективен и безопасен в двух схемах терапии (пролонгированной циклической и непрерывной) в отношении уменьшения хронической тазовой боли и дисменореи, что в рамках исследования ОРХИДЕЯ привело к заметным улучшениям всех изученных параметров, связанных с качеством жизни и сексуальным благополучием [18]. У пациенток, получавших дидрогестерон в течение 6 месяцев, значительно сокращалось количество дней, в течение которых требовались анальгетики [18]. На сегодняшний день большинство пациенток желают сохранить менструацию на весь период лечения эндометриоза [13]. Исследование ОРХИДЕЯ демонстрирует, что длительность менструального цикла статистически значимо не менялась во время терапии дидрогестероном как при непрерывном, так и при пролонгированном циклическом режиме [18]. Таким образом, дидрогестерон соответствует современным требованиям терапии эндометриоза и учитывает пожелания большинства женщин.

Стартовая дозировка дидрогестерона после может быть минимальной – 20 мг в сутки, режим приема – в зависимости от потребности пациентки непрерывным или пролонгированным циклическим. При оценке болевого синдрома в динамике через 3 месяца (по шкале ВАШ), а также по результатам ТВ УЗИ в любой момент дозировка дидрогестерона может быть повышена до 30 мг/сут., также

Рис. 10. Алгоритм перехода гормональной терапии эндометриоза с агонистов Гн-РГ на гестагены (на примере дидрогестерона)

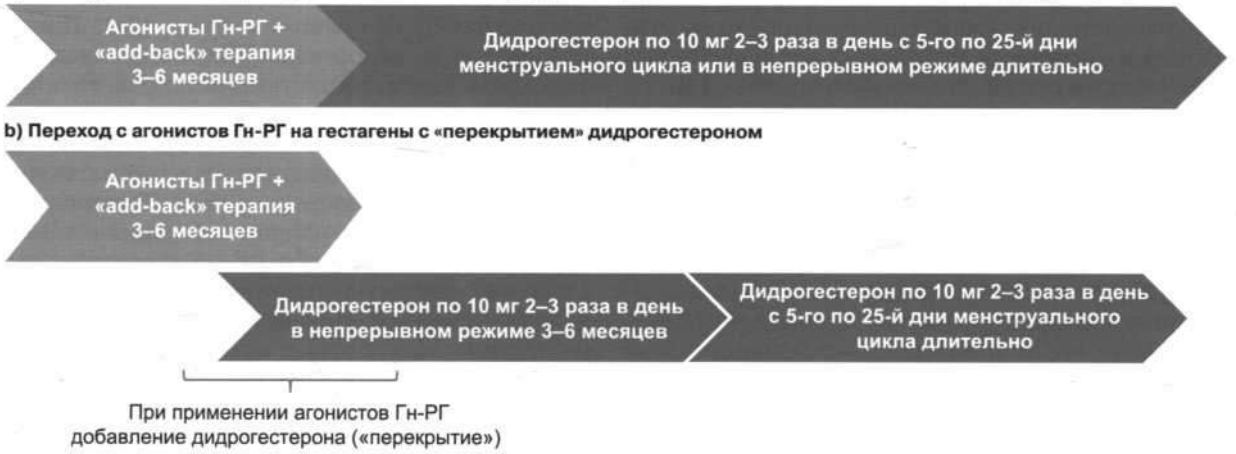


Рис. 11. Алгоритм старта медикаментозной терапии после хирургического этапа лечения эндометриоза у пациенток без репродуктивных планов

* Подробнее см. алгоритм перехода гормональной терапии эндометриоза с агонистов Гн-РГ на гестагены (на примере дидрогестерона) (рис. 10).

можно сменить режим. Если боль купирована, то рекомендовано продолжать прием дидрогестерона по подобранной схеме и дозировке длительно (рис. 11). При необходимости изменения дозировки и режима это можно реализовать без дополнительных обследований. При отсутствии положительной динамики необходимо продолжить поиск оптимальной терапии (рис. 11).

Высокая эффективность, надежный профиль безопасности дидрогестерона при эндометриозе и наличие разных схем его применения дают возможность варьировать зарегистрированными дозировками (10–30 мг), режимами (непрерывный, пролонгированный циклический, циклический) в зависимости от потребностей врача и пациентки [12, 18]. Все это позволяет подобрать адекватную дозу и режим для купирования боли, ассоциированной с эндометриозом, и снизить риск возникновения нежелательных явлений, в том числе избежать прорывных кровотечений [13].

Ведение пациенток с эндометриозом при необходимости смены терапии

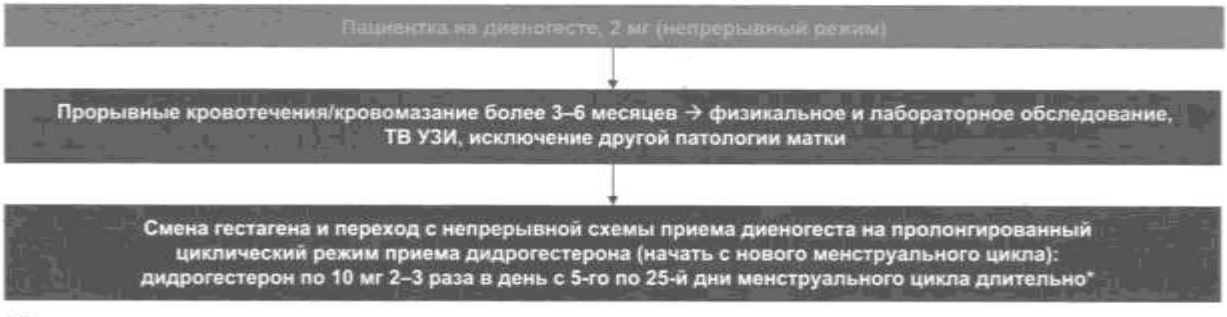
Частота развития нежелательной лекарственной реакции, такой как «маточные кровотечения», у пациенток будет зависеть от режима терапии гестагенами [19, 53]. Дидрогестерон предоставляет врачам и пациенткам возможность минимизировать риск прорывных кровотечений за счет зарегистрированного пролонгированного циклического режима с 5-го по 25-й дни менструального цикла и разных дозировок [18]. В масштабном многоцентровом исследовании по применению дидрогестерона у пациенток с эндометриозом ОРХИДЕЯ (2018–2020 гг.) не было отмечено ни одного случая маточного кровотечения в группе пролонгированного циклического режима 0/273 (0,0%) [18]. При непрерывном приеме гестагенов возможны нерегулярные кровотечения в первые 3 месяца лечения примерно у 20% пациенток [54]. Аномальное маточное кровотечение может потребовать дальнейшего обследования с помощью ТВ УЗИ, физикального и лабораторного обследования, включая скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, такие как *Chlamydia trachomatis* [15, 55].

При ведении пациентки с эндометриозом важно проинформировать ее о возможном кровотечении на фоне приема гестагенов, изменении характера кровотечений. В этом случае женщине целесообразно обратиться к врачу. Пациентке важно объяснить, что кровотечение при приеме гестагенов не является признаком недостаточной эффективности терапии или рецидивом заболевания. Низкая сонографическая толщина эндометрия будет свидетельствовать о возможной атрофии. В этом случае показан перерыв на 5–7 дней для восстановления эндометрия, также возможно краткосрочное применение 1 мг перорального или трансдермального эстрадиола (5–7 дней) [56]. Сохранение аномального маточного кровотечения должно побудить к дальнейшим исследованиям для исключения другой патологии матки, помимо эндометриоза [56].

При развитии кровотечения на диеногесте в течение 3–6 месяцев после обследования (физикального и лабораторного, ТВ УЗИ) и при исключении другой патологии пациентка может быть переведена на дидрогестерон, поскольку наличие у диеногеста только непрерывного режима ограничивает его возможности с точки зрения преодоления ряда нежелательных эффектов. Переход с непрерывной схемы лечения гестагена на пролонгированный циклический режим осуществляется с началом нового менструального цикла: дидрогестерон по 10 мг 2–3 раза в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла длительно. При желании пациентки реализовать репродуктивные планы можно перевести ее на циклический режим приема дидрогестерона во вторую фазу (подробнее см. рис. 4).

На рисунке 13 представлен алгоритм ведения женщин с кровотечением на фоне приема гестагенов при лечении эндометриоза на примере дидрогестерона. Пациентке с эндометриозом при кровотечении на непрерывном режиме дидрогестерона в дозировке 20 мг/сут. после обследования (физикального и лабораторного, ТВ УЗИ) и при исключении другой патологии можно продолжить прием данного препарата и рассмотреть несколько вариантов лечения (рис. 13а):

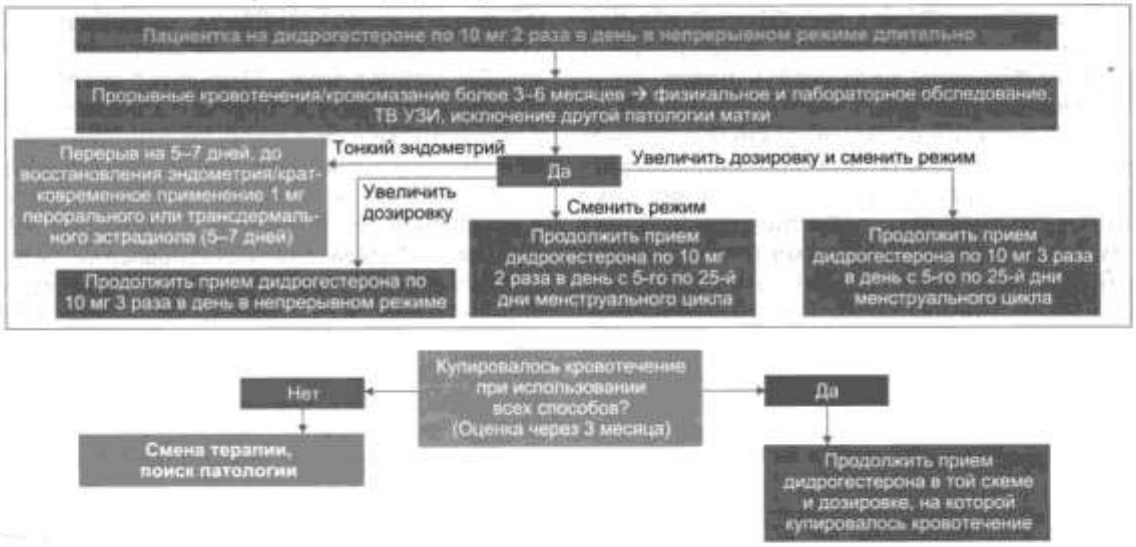
Рис. 12. Алгоритм перехода с одного гестагена на другой при развитии нежелательных явлений (на примере пациентки с прорывными кровотечениями при применении диеногеста)



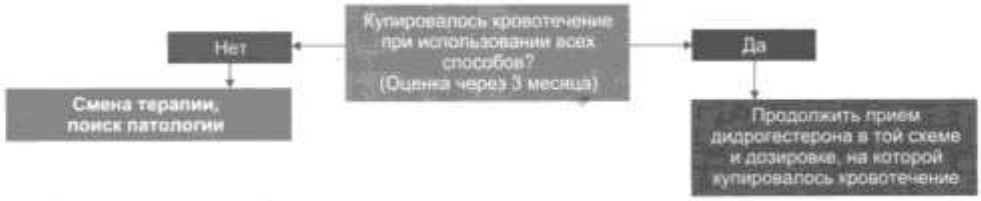
* При желании пациентки реализовать репродуктивные планы можно перевести ее на циклический режим приема дидрогестерона (подробнее см. рис. 4).

Рис. 13. Алгоритм менеджмента кровотечений у пациенток на фоне лечения эндометриоза гестагенами на примере дидрогестерона

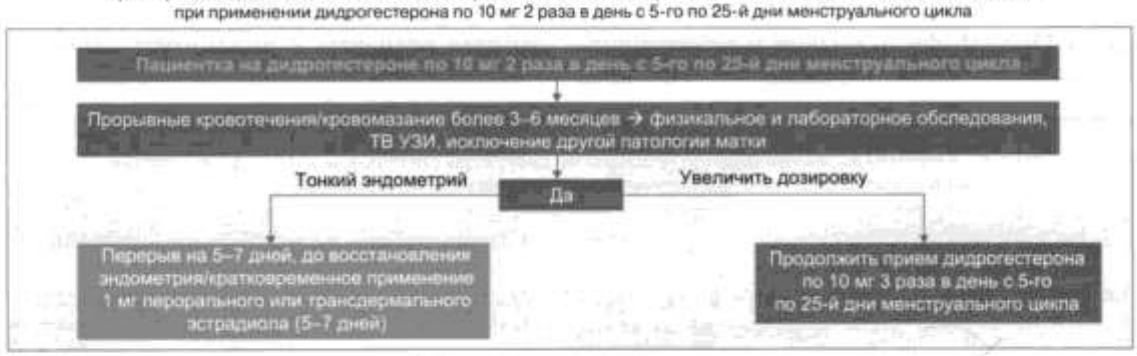
a) Алгоритм ведения пациенток с незапланированным маточным кровотечением на фоне лечения эндометриоза при применении дидрогестерона по 10 мг 2 раза в день в непрерывном режиме

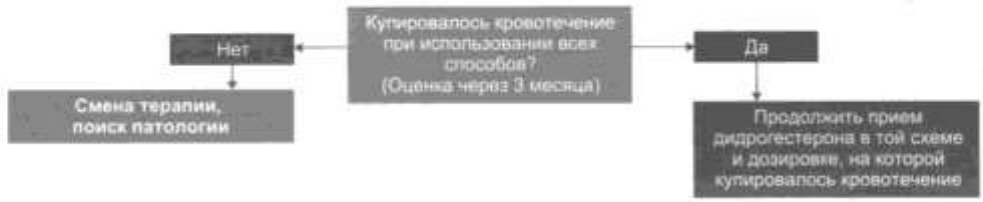


b) Алгоритм ведения пациенток с незапланированным маточным кровотечением на фоне лечения эндометриоза при применении дидрогестерона по 10 мг 3 раза в день в непрерывном режиме



c) Алгоритм ведения пациенток с незапланированным маточным кровотечением на фоне лечения эндометриоза при применении дидрогестерона по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла





1) оставить текущий непрерывный режим дидрогестерона, увеличив дозировку до 30 мг/сут.;

2) сменить режим дидрогестерона на пролонгированный циклический с 5-го по 25-й дни менструального цикла, дозировка та же, 20 мг/сут.;

3) сменить режим дидрогестерона на пролонгированный циклический с 5-го по 25-й дни менструального цикла и увеличить дозировку до 30 мг/сут.

Если кровотечение наблюдается на фоне непрерывного режима дидрогестерона в дозировке 30 мг/сут., то можно сменить режим на пролонгированный циклический с 5-го по 25-й дни менструального цикла при сохранении дневной дозировки (30 мг/сут.) (рис. 13b).

Если кровотечение наблюдается на фоне приема дидрогестерона с 5-го по 25-й дни менструального цикла в дозировке 20 мг/сут., то можно увеличить дозировку до 30 мг/сут. (рис. 13c).

В течение 3–6 месяцев лечения необходимо оценить клиническую ситуацию и состояние пациентки. Если кровотечение купировалось, то необходимо продолжить прием дидрогестерона в подобранной схеме. При продолжающихся кровотечениях необходимо провести поиск патологии эндометрия, при отсутствии таковой – сменить терапию (рис. 13).

Ведение пациенток с эндометриозом в позднем репродуктивном периоде, пери- и постменопаузе

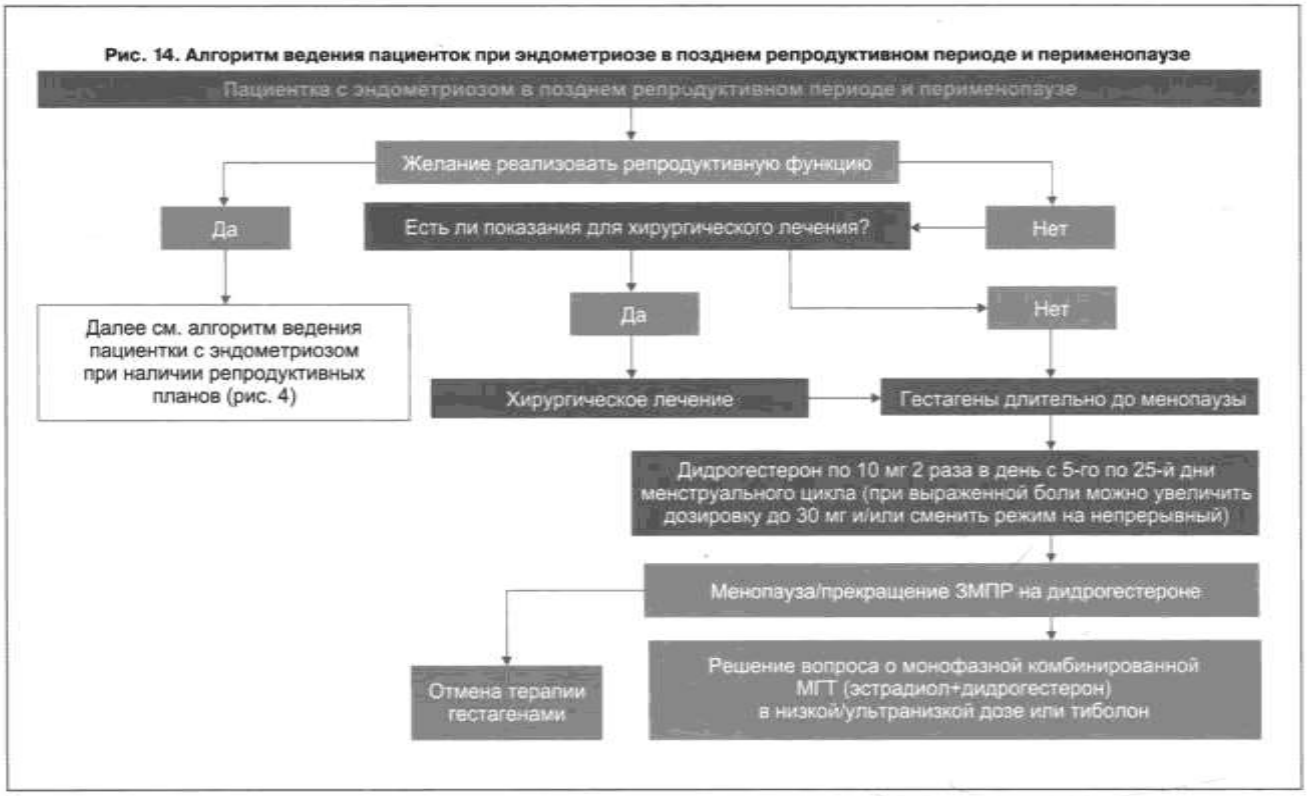
Частота выявления эндометриоза у женщин в постменопаузе составляет 2–5% [57, 58]. Алгоритм ведения пациенток при эндометриозе в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе (рис. 14) предоставляет врачу план действий в соответствующей клинической ситуации. Врачу при ведении пациенток в постменопаузе следует учитывать риск малигнизации, а также возможность назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при наличии показаний [4].

При наличии бесплодия у женщин в позднем репродуктивном периоде или перименопаузе целесообразно применять тактику лечения в соответствии с алгоритмами ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (рис. 4). Также необходимо определиться, есть ли у пациентки показания к хирургическому лечению эндометриоза. После проведенной операции или при отсутствии показаний к хирургическому лечению назначается гормональная терапия гестагенами длительно – до наступления менопаузы/прекращения закономерной менструальноподобной реакции (ЗМПР) в случае циклического приема гестагенов. В данном случае предпочтителен дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла, при выраженной боли можно увеличить дозировку до 30 мг в сутки.

В постменопаузе при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к МГТ возможно решить вопрос о назначении монофазной комбинированной МГТ (например, эстрадиол + дидрогестерон) в низкой или ультранизкой дозе или тиболона (рис. 14–16).

Описаны случаи появления очагов/симптоматики/рецидивов эндометриоза в пери- и постменопаузе как в случае использования МГТ, так и без нее, а также примеры впервые диагностированного эндометриоза. При выявлении эндометриоидных кист яичника и экстрагенитальных форм заболевания следует проявлять онкологическую настороженность [4, 59].

Рис. 14. Алгоритм ведения пациенток при эндометриозе в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе



Согласно клиническим рекомендациям РОАГ (2020) по эндометриозу, рекомендовано хирургическое лечение женщин с эндометриозом любой локализации, особенно при наличии объемных образований гениталий, при возможности лапароскопическим доступом, у пациенток в постменопаузе как с целью ликвидации самого объемного образования, так и для исключения онкологических заболеваний [4].

Лечение пациенток в случае появления очагов/симптоматики/рецидивов эндометриоза в пери- или постменопаузе и алгоритм врачебной тактики представлены на рисунке 16. Следует помнить, что при персистировании эндометриоза в постменопаузе повышается риск малигнизации, что требует безотлагательного оперативного лечения [4]. Если рецидив возникает на фоне МГТ, то следует отменить терапию и при отсутствии эффекта решить вопрос о хирургическом лечении эндометриоза. При невозможности проведения операции в перименопаузе возможно назначение агонистов Гн-РГ либо гестагенов (дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й дни менструального цикла, при выраженной боли можно увеличить дозировку до 30 мг), в постменопаузе – ингибиторов ароматазы с обязательным наблюдением пациентки в динамике (рис. 14–16).

Алгоритм действий врача при развитии климактерического синдрома у пациенток с эндометриозом в анамнезе предложен на рисунке 15. В зависимости от клинической картины, анамнеза, выраженности проявлений менопаузы определяются дальнейшая

Рис. 15. Тактика ведения пациентки при климактерическом синдроме у пациенток с эндометриозом в анамнезе

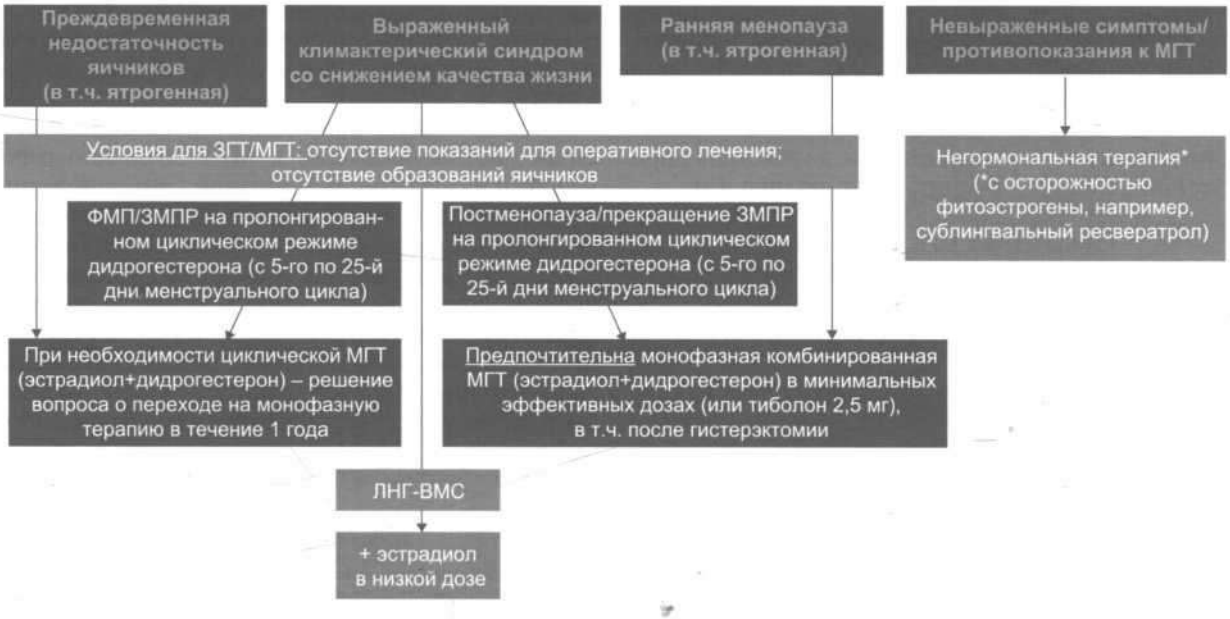


Рис. 16. Тактика ведения пациенток с эндометриозом в пери- и постменопаузе

тактика и возможности использования гормональной терапии. Врачам следует избегать назначения схем, содержащих только эстрогены, для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе, поскольку данные схемы могут быть связаны с более высоким риском злокачественной трансформации [1–4]. Согласно позиции ESHRE (2022), у тиболона нет преимуществ перед комбинированной монофазной МГТ [1–3]. Контроль УЗИ органов малого таза в течение всего периода лечения осуществляется через 3, 6, 12 месяцев.

Заключение

Эндометриоз – хроническое заболевание, цель лечения которого состоит в том, чтобы добиться купирования болевого синдрома, улучшения репродуктивного здоровья и качества жизни пациенток. Пациенткам необходима длительная персонифицированная медикаментозная терапия в зависимости от возраста, репродуктивных мотиваций и клинических проявлений. В настоящее время наилучшими из доступных средств являются гормональные препараты. Терапией выбора при эндометриозе в зарубежных и российских рекомендациях являются гестагены.

Алгоритмы – один из ключевых и удобных форматов представления медицинской информации, так как четкое понимание схемы действий врача в той или иной клинической ситуации помогает осуществлять выбор лечения для максимально эффективного результата.

Представленные алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом являются совместной позицией ведущих экспертов нашей страны в области гинекологии и разработаны на основании современных отечественных и зарубежных данных и актуальных клинических рекомендаций.

Данные алгоритмы помогут улучшить клинические подходы к ведению пациенток с эндометриозом в ежедневной практике каждого врача. Это будет способствовать поддержанию качества жизни и репродуктивного здоровья женщин, оказывая значительное влияние на предотвращение медико-демографических, социальных и экономических потерь в России. По мере появления новых международных рекомендаций и научных исследований представленные алгоритмы будут дополнены и обновлены. Разработчики алгоритмов всегда рады поступающим предложениям для дальнейшего совершенствования документа.

Литература/References

1. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022. 192p. Available at: https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline
2. *Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L.* et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(2): hoac009. https://dx/doi.org/10.1093/hropen/hoac009.
3. *Бекксер К.М., Бокор А., Хайкинхаймо О., Хорн Э., Янссен Ф., Кизель Л.* и др. Руководство Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): эндометриоз (перевод на русский под ред. В.Н. Серова, А.А. Сметник, С.О. Дубровиной). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023; 11(1): 67-93. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-1-67-93.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Endometriosis. Clinical guidelines. Moscow; 2020. (in Russian)].
5. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; *Tomassetti C., Johnson N.P., Petrozza J., Abrao M.S., Einarsson J.I., Horne A.W.* et al. An international terminology for endometriosis, 2021. Hum. Reprod. Open. 2021; 2021(4): hoab029. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoab029.
6. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. Obstet. Gynecol. 2010; 116(1): 223-36. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil. Steril. 2014; 101(4): 927-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
8. Chinese Obstetricians and Gynecologists Association; Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of endometriosis (Third edition). Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2021; 56(12): 812-24. (in Chinese). https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603.
9. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Training Center of Shandong Medical Doctor Association WANG Guoyun, WANG Kai, YUAN Ming, CHEN Zijiang. Multidimensional management system for endometriosis (The Program for Shandong Province). Journal of Shandong University (Health Sciences). 2021; 59(10): 1-17.
10. *Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022; 8(1): 82-113. [Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding. HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2022; 8(1): 82-113. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113.
11. *Адамян Л.В., Андреева Е.Н.* Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. Проблемы репродукции. 2022; 28(1): 54-64. [Adamyan L.V., Andreeva E.N. Endometriosis and its global impact on a woman's body. Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(1): 54-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20222801154.
12. *Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Крылова Ю.С., Сергиенко А.С., Абилбекова А.К., Жемчужина Т.Ю.* Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 134-42. [Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Kuzmina N.S., Krylova Yu.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu. Effectiveness of long-term hormone therapy for endometriosis after surgical treatment. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 134-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.134-142.
13. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Вовкочина М.А., Богунова Д.Ю., Гимбут В.С., Божинская Д.М.* Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 146-53. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A., Bogunova D.Yu., Gimbut V.S., Bozhinskaya D.M. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 146-53. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.43.

14. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.* Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 34-40. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Drug treatment for endometriosis-related pain. Obstetrics and Gynecology. 2019; (2): 34-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.34-40.

15. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin N 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet. Gynecol. 2012; 120(1): 197-206. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318262e320.

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

17. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Sep. 2017.

18. *Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Kozachenko A.V.* et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. Fertil. Steril. 2021; 116(6): 1568-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194.

19. *Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Тихонова Е.С., Яроцкая Е.Л., Зимина Э.В., Мурдалова З.Х., Шамугия Н.М., Ласкевич А.В.* Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2013; 4: 33 8. [Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Tikhonova E.S., Iarotskaia E.L., Zimina É.V., Murdalova Z.Kh., Shamugia N.M., Laskevich A.V. The comparative analysis of effectiveness of dienogest and leuprorelin in the complex treatment of genital endometriosis. Russian Journal of Human Reproduction. 2013; (4): 33-8. (in Russian)].

20. *Попов А.А., Федоров А.А., Мананникова Т.Н., Абрамян К.Н., Орлова С.А., Зинган Ш.* Комбинированное лечение (лапароскопия+диеногест) эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2016; 22(4): 76 80. [Popov A.A., Fedorov A.A., Manannikova T.N., Abramian K.N., Orlova S.A., Zingan Sh. The combined approach (laparoscopy + dienogest) for endometrios-associated infertility treatment. Russian Journal of Human Reproduction. 2016; 22(4): 76-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201622476-80.

21. *Ярмолинская М.И., Флорова М.С.* Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017; 23(1): 70-9. [Iarmolinskaia M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(1): 70 9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201723170-79.

22. *Ярмолинская М.И., Флорова М.С., Андреева Н.Ю.* Опыт длительного применения диеногеста у больных наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(Спецвыпуск): 78-9. [Yarmolinskaya M.I., Florova M.S., Andreeva N.Y. Experience of long-term use of dienogest in patients with external genital endometriosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; 65(Suppl.): 78-9. (in Russian)].

23. *Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Глазкова О.Л., Горожанина А.А., Кузнецов Р.Э.* Эффективность комбинированного лечения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(5): 105-12. [Podzolkova N.M., Fadeev I.E., Glazkova O.L., Gorozhanina A.A., Kuznetsov R.E. Efficacy of combination therapy in patients with deep infiltrating endometriosis. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2022; 21(5): 105-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2022-5-105-112.

24. *Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B.* et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum. Reprod. 2014; 29(3): 400-12. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det457.

25. *Bedaiwy M.A., Allaire C., Alfaraj S.* Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 537-48. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.

26. *Дубровина С.О., Беженарь В.Ф.*, ред. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352 с. [Dubrovina S.O., Bezhenar V.F., ed. Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow.: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (in Russian)].

27. *Panitou A., Simopoulou M., Sfakianoudis K., Giannelou P., Rapani A., Maziotis E.* et al. The role of laparoscopic investigation in enabling natural conception and avoiding in vitro fertilization overuse for infertile patients of unidentified aetiology and recurrent implantation failure following in vitro fertilization. J. Clin. Med. 2019; 8(4): 548. https://dx.doi.org/10.3390/jcm8040548.28.

28. *Busacca M., Candiani M., Chiàntera V., Coccia M.E., De Stefano C.* et al. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. Ital. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 30(2): 7-21. https://dx.doi.org/10.14660/2385-0868-85.

29. *Nirgianakis K., Vaineau C., Agliati L., McKinnon B., Gasparri M.L., Mueller M.D.* Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021; 100(1): 30-40. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13969.

30. *Leonardi M., Gibbons T., Armour M., Wang R., Glanville E., Hodgson R.* et al. When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(2): 390-407.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.014.

31. *Ярмолинская М.И., Адамян Л.В.* Гормональные контрацептивы и эндометриоз: современный взгляд на проблему. Проблемы репродукции. 2020; 26(3): 39-45. [Yarmolinskaya M.I., Adamyan L.V. Hormonal contraceptives and endometriosis: modern view on the problem. Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26(3): 39 45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202026039.

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

33. *Casper R.F.* Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 533-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.

34. *Trivedi P., Selvaraj K., Mahapatra P.D., Srivastava S., Malik S.* Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. Gynecol. Endocrinol. 2007; 23(Suppl. 1): 73-6. https://dx.doi.org/10.1080/09513590701669583.

35. *Kitawaki J., Koga K., Kanzo T., Momoeda M.* An assessment of the efficacy and safety of dydrogesterone in women with ovarian endometrioma: An open-label multicenter clinical study. Reprod. Med. Biol. 2021; 20(3): 345-51. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12391.

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

37. *Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H.* Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2008; 61(1-2): 171-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.013.

38. *Rižner T.L., Brožič P., Doucette C., Turek-Etienne T., Müller-Vieira U., Sonneveld E.* et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. Steroids. 2011; 76(6): 607-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.043.

39. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Вовкочина М.А., Циркунова Н.С., Богунова Д.Ю.* Эндометриоз в рутинной практике: разбор клинических случаев. Акушерство и гинекология. 2022; 6: 152-61. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A.,

Tsirkunova N.S., Bogunova D.Yu. Endometriosis in routine practice: analysis of clinical cases. Obstetrics and Gynecology. 2022; (6): 152-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.6.152-161.

40. *Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Масс Е.Е., Полетова Т.Н., Сумятина Л.В., Денисова Т.В.* Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза. Гинекология. 2022; 24(3): 167-73. [Podzolkova N.M., Fadeev I.E., Mass E.E., Poletova T.N., Sumyatina L.V., Denisova T.V. Noninvasive diagnosis and conservative therapy of endometriosis. Gynecology. 2022; 24(3): 167-73. (in Russian)]. 10.26442/20795696.2022.3.201508.

41. *Somigliana E., Vercellini P., Vigano P., Benaglia L., Busnelli A., Fedele L.* Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. J. Minim. Invasive Gynecol. 2014; 21(3): 328-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.10.007.

42. *Lee S.Y., Kim M.L., Seong S.J., Bae J.W., Cho Y.J.* Recurrence of ovarian endometrioma in adolescents after conservative, laparoscopic cyst enucleation. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017; 30(2): 228-33. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2015.11.001.

43. *Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., D'Hooghe T.* Reproducibility of the endometriosis fertility index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. BJOG. 2020; 127(1): 107-14. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15880.

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

45. *Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., Мельников Е.А., Калимуллина Г.Н., Купцова А.И.* Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. Гинекология. 2021; 23(1): 12-7. [Gabidullina R.I., Koshelnikova E.A., Shigabutdinova T.N., Melnikov E.A., Kalimullina G.N., Kuptsova A.I. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes. Gynecology. 2021; 23(1): 12-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200477.

46. *Ших Е.В.*, ред. Фармакотерапия во время беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 208с. [Shikh E.V., ed. Pharmacotherapy during pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p. (in Russian)].

47. *Santulli P., Tran C., Gayet V., Bourdon M., Maignien C. Marcellin L.* et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis. Fertil. Steril. 2018; 110(5): 941-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.012.

48. *Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R., Mol B.W., Johnson N.* Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil. Steril. 2020; 113(2): 374-82.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031.

49. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Шустова В.Б., Цораева Ю.Р., Новгинов Д.С.* Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. Трудный пациент. 2019; 17(1-2): 16-22. [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Tsoraeva Yu.R., Novginov D.S. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. Difficult Patient. 2019; 17(1-2): 16-22. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001.

50. *Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б., Хованская Т.Н.* Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Трудный пациент. 2020; 18(1): 6-15. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Volkova S.V., Abitova M.Z., Shustova V.B., Khovanskaya T.N. Molecular genetic features of the state of endometry in endometriosis-associated infertility. Difficult Patient. 2020; 18(1): 6-15. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005.

51. *Kitawaki J., Ishihara H., Kiyomizu M., Honjo H.* Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. Fertil. Steril. 2008; 89(6): 1831-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.052.

52. *Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I.* Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associ https://dx.doi.org/ated pelvic pain. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011; 157(2): 212-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.03.012.

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

54. *Kim S.A., Um M.J., Kim H.K., Kim S.J., Moon S.J., Jung H.* Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. Obstet. Gynecol. Sci. 2016; 59(6): 506-11. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.506.

55. *Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L.*; CLINICAL PRACTICE – GYNAECOLOGY COMMITTEE. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(5): 473-5. https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30939-7.

56. *Murji A., Biberoğlu K., Leng J., Mueller M.D., Römer T., Vignali M., Yarmolinskaya M.* Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. Curr. Med. Res. Opin. 2020; 36(5): 895-907. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120.

57. *Badescu A., Roman H., Aziz M., Puscasiu L., Molnar C., Huet E.* et al. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. Fertil. Steril. 2016; 105(2): 430-4.e26. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.006.

58. *Gubbels A.L., Li R., Kreher D., Mehandru N., Castellanos M., Desai N.A., Hibner M.* Prevalence of occult microscopic endometriosis in clinically negative peritoneum during laparoscopy for chronic pelvic pain. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 151(2): 260-6. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13303.

59. *De Almeida Asencio F., Ribeiro H.A., Ribeiro P.A., Malzoni M., Adamyan L., Ussia A.* et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. Gynecol. Surg. 2019; 16(1). https://dx.doi.org/10.1186/s10397-019-1056-x.

Рабочая группа экспертов по подготовке Алгоритмов:

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российского общества акушеров-гинекологов (Москва).

Адамян Лейла Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии/акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; Главный внештатный специалист акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург).

Габидуллина Рушанья Исмагиловна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань).

Дубровина Светлана Олеговна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону).
Козаченко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).
Подзолкова Наталия Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва).
Сметник Антонина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва).
Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродукции, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург).
Уварова Елена Витальевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующая 2-м гинекологическим отделением (гинекологии детского и юношеского возраста), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва).
Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва).
Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Для цитирования: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Габидуллина Р.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Ших Е.В., Ярмолинская М.И. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 159-176
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.132

И.И. БАРАНОВ, Л.А. НЕСТЕРОВА

ИТОГИ РАБОТЫ II КОНГРЕССА «ПРАВО НА ЖИЗНЬ»

20–21 апреля 2023 года в Москве успешно прошел **Конгресс «Право на жизнь»** (далее – Конгресс), организованный Министерством здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и Российским обществом акушеров-гинекологов.

Основная тематика Конгресса заложена в его названии – сохранение жизни и здоровья женщины и ребенка даже в самых критических случаях, обеспечение безопасного материнства, отцовства и повышение качества жизни.

Конгресс прошел в гибридном формате и собрал более 3600 врачей из 86 регионов и 452 городов страны для углубления профессиональных знаний, обмена опытом и получения актуальной информации по инновационным методам в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), диагностике врожденных аномалий развития плода, фетальной хирургии, генетическим исследованиям на этапе планирования и ведения беременности, использованию знаний по клеточной и молекулярной биологии при решении репродуктивных проблем. Это достижения современной медицинской науки, благодаря которым сегодня врачи могут обеспечить возможность зачатия и продолжения рода, подарив ребенку **право на жизнь**.

В работе Конгресса приняли участие ведущие специалисты из 30 научных центров и вузов страны, в числе которых Национальный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова и другие. Возглавил Конгресс директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, **академик РАН Геннадий Тихонович Сухих**.

Церемония открытия мероприятия была незабываемой – яркие образы песочной анимации, рассказанные руками художника на тему Конгресса, трогательные слова благодарности врачам за спасенные жизни не оставили равнодушным никого из присутствующих в зале.

Почетными гостями Конгресса стала супружеская пара из Подмосковья, награжденная орденом «Родительская слава», – Татьяна и Николай Салтыковы, воспитавшие 17 собственных детей – девять дочерей и восемь сыновей. В ноябре прошлого года Татьяне было присвоено звание «Мать-героиня».

«Дети – это дар Божий, от которого нельзя отказываться и убивать во чреве. Так что нас Господь одарил щедро», – сказали многодетные родители, историю их семьи с неподдельным интересом слушали все гости мероприятия.

Далее прошла пленарная сессия, посвященная ключевым инициативам по сохранению здоровья женщин, на которой с программным докладом выступил директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России **Г.Т. Сухих**. Он отметил, что основное право человека – это право на жизнь, в реализации которого принимает участие непосредственно служба родовспоможения, показал значение системы эффективного управления качеством и безопасностью медицинской деятельности, привел положительную динамику снижения в стране числа медицинских абортов, что связано с повышением доабортного консультирования, указал значение фундаментальных исследований нарушений созревания яйцеклеток, оплодотворения, развития эмбриона и наступления беременности в генезе женского бесплодия, внедрения современных методов диагностики, включая технологии репродуктивной генетики/геномики, и таргетной стратегии в лечении бесплодия и развитии ВРТ. Отметил эволюцию исследований в акушерстве и перинатальной медицине, развитие медицины матери и плода, рассказал о развитии Центра, обозначив перечень

актуальных вопросов, стоящих перед специалистами в области акушерства, гинекологии, перинатологии и неонатологии.

С приветствием к участникам Конгресса и докладом от Минздрава России выступила **В.В. Сахарова** – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья. Были представлены основные демографические тенденции в РФ: снижение репродуктивного потенциала и низкий суммарный коэффициент рождаемости, повышение материнской смертности; снижение на 69% за последние 10 лет числа медицинских абортов, в 2 раза – младенческой смертности; повышение доступности ВРТ в преодолении бесплодия. Отмечено значение поэтапного внедрения программы индивидуальных рекомендаций и мер поддержки для женщины в ситуации репродуктивного выбора.

В рамках пленарной сессии с профильными докладами выступили: академик РАН **Л.В. Адамян**, профессора **Подзолкова Н.М., Долгушина Н.В., Шмаков Р.Г., Улумбекова Г.Э.**, к.м.н. **Сметник А.А.**

Научная программа Конгресса включила пленарные и секционные заседания, круглые столы, семинары, панельные дискуссии.

Впервые в программе мероприятия были представлены уникальные секции, организованные в рамках Конгресса:

- **«Зал открытого интервью» (модератор – Сухих Г.Т.)**, где участники смогли пообщаться с известными спикерами не только из мира медицины, но и с юристами, генетиками, психологами.

- **«Зал счастливых людей» (председатели – Баранов И.И., Тетруашвили Н.К., Игнатко И.В.)**, где участникам были представлены 15 сложных клинических наблюдений из Москвы, Кемерово, Казани, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Тюмени, Уфы, Курска, Ростова-на-Дону, в основе которых лежали тяжелые осложнения течения беременности и ВПР плода, но врачи сумели сохранить жизнь матери и ребенку в критической ситуации, когда шансов практически не было.

На торжественной церемонии закрытия секции «Зал счастливых людей» Г.Т. Сухих поздравил всех докладчиков и вручил памятные подарки, подчеркнув невероятную ценность каждого случая, позволившего дать право на жизнь хотя бы одному человеку.

На протяжении двух дней работы Конгресса **в симуляционном зале** непрерывно проходили тренинги и мастер-классы по наиболее актуальным проблемам акушерства, гинекологии и неонатологии: лапароскопия и гистероскопия в оперативной гинекологии, вакуум-экстракция плода и наложение акушерских щипцов, роды в тазовом предлежании, подбор урогинекологических пессариев, акушерские кровотечения, патология вульвы и шейки матки, СЛР новорожденных, неинвазивная терапия сурфактантом, стабилизация состояния недоношенных новорожденных и новорожденных с пороками развития в родильном зале, коррекция гемодинамических нарушений у новорожденных на основании фокусного Эхо-КГ и др., вызвавшим несомненную заинтересованность участников Конгресса.

Актуальным проблемам неонатологии и педиатрии был посвящен крупный блок секционных заседаний, круглых столов и семинаров, на которых обсуждались современные проблемы неонатологии и стратегии развития профиля «неонатология». Были рассмотрены особенности реанимации и интенсивной терапии в неонатологии; инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных, их вскармливание, особенности ухода, нутритивные технологии в неонатологии и педиатрии, в т.ч. касающиеся недоношенного ребенка.

С докладами, представленными в четырех залах, выступили академики и члены-корреспонденты РАН, профессора, доктора и кандидаты медицинских наук, главные внештатные специалисты региональных министерств и ведомств. Спикеры осветили широчайший круг актуальных вопросов: геста-

ция в группах риска невынашивания, критические состояния в акушерстве, пути развития современной онкогинекологии, новые технологии в обеспечении безопасности родов, инновации в оперативной гинекологии, особенности ведения новорожденных с различными патологиями, репродуктивное здоровье мужчин и многое другое. За два дня Конгресса была организована работа 28 секций, выступили более 130 лекторов, прозвучало 170 докладов.

«Механизм зарождения жизни всегда будет оставаться в центре научного внимания. Инновационные методы в области ВРТ, генетические исследования на этапах планирования и ведения беременности, использование знаний клеточной и молекулярной биологии при решении репродуктивных проблем и многое другое – это уже не будущее, а настоящее. Мы счастливы представить на Конгрессе весь спектр возможностей, поделиться с коллегами опытом известных специалистов и быть частью междисциплинарной команды, которая способствует повышению качества медицинской помощи и увеличению рождаемости в стране. Я благодарен всем и каждому за неоценимый вклад в работу Конгресса», – сказал Геннадий Тихонович Сухих.

До встречи на следующем, **III Конгрессе «Право на жизнь»** в 2024 году!

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., Левакова 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., Маньков 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)]

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка
6 276 руб. 00 коп.

Первое полугодие
3 498 руб. 00 коп.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку
Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/**
или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41**
и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

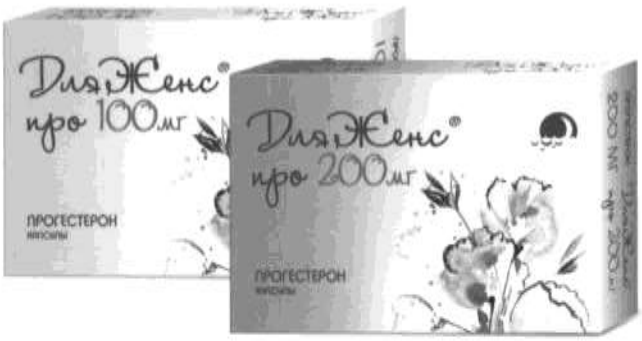
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ДляЖенс®

С ЗАБОТОЙ О СЕБЕ!

ДЛЯ КАЖДОЙ ЖЕНЩИНЫ СВОЙ ВЫБОР!

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности
- привычный и угрожающий аборт



- эндометриоз

ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ

- сухость влагалища, диспареуния
- вазомоторные симптомы

Реклама.

Адрес завода: ООО «Фармасинтез-Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км. Велижанского Тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info-pst@pharmasyntez.com
Официальный дистрибьютор: ООО «Примафарм» 123182, Россия, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, эт. 4. Тел.: +7 (495) 136-42-90, info@primapharm.ru