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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

3 /2023

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

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

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

акушерство и гинекология

3 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 28.03.2023

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. Поликова

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

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

3 /2023

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

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 28.03.2023

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

М.А. ЩЕГОЛЕВ[2], У.Н. ТУМАНОВА[1], А.И. ЩЕГОЛЕВ[1], Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ[1]

ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;
[2]Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского, Москва, Россия

Представлен анализ данных литературы об осложнениях беременности и родов при эндометриозе. У женщин с эндометриозом отмечен повышенный риск развития осложнений беременности и неблагоприятных исходов. У них гораздо чаще отмечаются предлежание и преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды и рождение маловесных к сроку гестации детей, гестационная гипертензия и преэклампсия, самопроизвольные выкидыши и мертворождение. При этом повышенный риск развития осложнений беременности не зависит от того, каким образом наступила беременность: спонтанно или с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Осложненное течение беременности у женщин с эндометриозом указывает на междисциплинарную проблему и обосновывает необходимость наблюдения данных пациенток в медицинских учреждениях третьего уровня.

Заключение: *Для профилактики и минимизации риска развития осложнений беременности необходимо придерживаться персонифицированной тактики как предгравидарной подготовки, так и ведения беременности.*

Ключевые слова: *эндометриоз, аденомиоз, осложнения беременности, плацента, самопроизвольный выкидыш, роды.*

Вклад авторов: Щеголев М.А., Туманова У.Н. – поиск и анализ данных литературы, написание текста; Щеголев А.И. – анализ данных литературы, редактирование текста; Хилькевич Е.Г. – дизайн работы, редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Щеголев М.А., Туманова У.Н., Щеголев А.И., Хилькевич Е.Г. Осложнения беременности и родов при эндометриозе. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 5-12
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.322

M.A. SHCHEGOLEV[2], U.N. TUMANOVA[1], A.I. SHCHEGOLEV[1], E.G. KHILKEVICH[1]

PREGNANCY AND DELIVERY COMPLICATIONS IN ENDOMETRIOSIS

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]Saint Alexis, Metropolitan of Moscow, Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

The paper analyzes the data available in the literature on pregnancy and delivery complications in endometriosis. A high percentage of women with endometriosis experience infertility and have a higher risk of adverse pregnancy outcomes. Pregnant women with endometriosis are much more commonly noted to have placenta previa and placental abruption, preterm labor, to need a caesarean delivery, and to have gestational hypertension and preeclampsia, fetal death, and stillbirth. At the same time, the increased risk of pregnancy complications does not depend on the type of reproduction (spontaneous or using assisted reproductive technologies). The complicated course of pregnancy in women with endometriosis points to an interdisciplinary problem and justifies the need to follow up these patients in third-level healthcare facilities.

Conclusion: *To prevent and minimize the risk of pregnancy complications, it is necessary to adhere to personalization tactics for both pregravid preparation and pregnancy management.*

Keywords: *endometriosis, adenomyosis, pregnancy complications, placenta, fetal death, delivery.*

Authors' contributions: Shchegolev M.A., Tumanova U.N. – literature data search and analysis, writing the text; Shchegolev A.I. – literature data analysis, editing the text; Khilkevich E.G. – design of the investigation, editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Shchegolev M.A., Tumanova U.N., Shchegolev A.I., Khilkevich E.G. Pregnancy and delivery complications in endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 5-12 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.322

Эндометриоз – это хроническое доброкачественное пролиферативное заболевание, характеризующееся наличием эндометриоподобной ткани (желез и стромы) вне слоя эндометрия. Считается, что эндометриоз малого таза встречается у 6–10% женского населения [1]; при этом ежегодная заболеваемость женщин в возрасте 15–49 лет составляет 0,1% [2].

Согласно данным литературы, естественное течение эндометриоза сопровождается множеством сопутствующих заболеваний. Наиболее часто отмечаются воспалительные заболевания органов малого таза, синдром раздраженного кишечника, мигрень, хронические заболевания печени, хронические заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, ожирение, артериальная гипертензия, болезни сердца [3]. В ряде случаев встречаются доброкачественные и злокачественные новообразования: лейомиома матки, рак эндометрия, яичников, молочной железы, толстой кишки и щитовидной железы [4, 5].

Актуальной проблемой является выяснение влияния эндометриоза на течение беременности и родов.

Авторы провели анализ научных публикаций, представленных в базах данных eLibrary и National Center for Biotechnology Information (PubMed и PubMed Central). Поиск осуществляли по терминам «эндометриоз» (endometriosis) и «исходы беременности» (outcome pregnancy). Отдельные дополнительные источники были выбраны из списков литературы анализируемых статей. В настоящем обзоре представлены основные сведения о видах и частоте развития осложнений беременности и родов.

Согласно данным большей части проанализированных публикаций, эндометриоз рассматривается в качестве состояния, являющегося причиной и/или способствующего развитию целого ряда осложнений как со стороны беременной, так и плода.

В этой связи прежде всего следует отметить, что наличие аденомиоза и эндометриоза является одной из причин бесплодия. По мнению Lee et al. [6], от 30 до 50% пациенток с эндометриозом страдают бесплодием. В результате крупного когортного исследования женщин репродуктивного возраста установлено увеличение в два раза риска бесплодия у женщин моложе 35 лет с эндометриозом по сравнению с таковыми без эндометриоза [7]. По данным Olive D.L. et al. [8], при минимальной и легкой степени эндометриоза только 50% женщин могут забеременеть самостоятельно, при умеренной выраженности заболевания – порядка 25% и при тяжелом течении – лишь отдельные пациентки. Показано, что у 20–40% женщин с повторной потерей беременности диагностирован аденомиоз [9].

Данные литературы свидетельствуют о наличии целого ряда потенциальных факторов риска, которые могут влиять на фертильность пациенток. В основе негативного влияния на женскую фертильность, несомненно, лежат структурные и функциональные изменения в эктопическом и эутопическом эндометрии, характерные для аденомиоза и эндометриоза. Наличие эндометриоза сопровождается нарушениями экспрессии генов эндометрия, обеспечивающих его рецептивность, а также большого ряда аутокринных и паракринных факторов, молекул клеточной адгезии, иммунных и воспалительных медиаторов [10]. При этом некоторые авторы отмечают, что поверхностные поражения брюшины более тесно связаны с бесплодием, чем глубокий инфильтрирующий эндометриоз и эндометриоз яичников [11].

Несомненно, анализ конкретных факторов риска и звеньев патогенеза бесплодия при аденомиозе и эндометриозе заслуживает отдельного описания. Настоящее же исследование посвящено анализу заболеваний и состояний, осложняющих течение беременности у пациенток с эндометриозом.

Обусловленные эндометриозом нарушения имплантации и плацентации закономерно приводят к нарушениям развития плаценты, в частности, к аномалиям ее расположения (к предлежанию) и прикрепления (преждевременной отслойке), которые, в свою очередь, могут явиться причиной неблагоприятных исходов беременности. Так, по данным Росстата за 2012–2016 гг., предлежание плаценты в 1,34–1,87% наблюдений обусловило гибель плода и, соответственно, мертворождение [12].

Предлежание плаценты

В изученной же нами литературе представлены исследования, указывающие на то, что эндометриоз является независимым фактором нарушений развития плаценты, в том числе ее предлежания. Hashimoto A. et al. [13] отметили более высокую частоту неправильного положения плаценты у женщин с аденомиозом: отношение шансов (ОШ) 4,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–16,3). В результате обследования 249 беременных с эндометриозом Lin H. et al. [14] отметили повышенную частоту предлежания плаценты (скорректированное ОШ 4,51; 95% ДИ 1,23–16,50; p=0,023). На основании данных всех больниц Национальной службы здравоохранения Шотландии о 5375 беременных с эндометриозом Kmietowicz Z. [15] сделал вывод о повышенном в 2 раза риске развития предлежания плаценты. По данным Fujii T. et al. [16], у женщин с лапароскопически диагностированным эндометриозом ОШ в отношении развития предлежания плаценты составило 12,1 (95% ДИ 3,6–41,1). В то же время на основании метаанализа, объединившего 12 исследований с участием 6258 беременных с эндометриозом и 96 214 пациенток в контрольных группах, ОШ для предлежания плаценты составило 3,92 (95% ДИ 2,48–6,20) [17]. А по данным мета анализа 8 исследований, проведенного Breintoft K. et al. [18], ОШ предлежания плаценты у беременных с эндометриозом составило 2,99 (95% ДИ 2,54–3,53).

Vercellini P. et al. [19] показали, что частота предлежания плаценты у 150 женщин с эндометриозом ректовагинальной перегородки составила 7,6% по сравнению с 2,1% у 69 женщин с эндометриозом тазовой брюшины и вовлечением яичников и с 2,4% у 100 женщин только с перитонеальным эндометриозом. В результате проведенного метаанализа ОШ развития предлежания плаценты в подгруппе женщин с эндометриозом, забеременевших спонтанно, составило 6,83; для пациенток, забеременевших после вспомогательных репродуктивных

технологий (ВРТ), – 3,33 [20]. О роли ВРТ свидетельствуют и результаты исследования Wang J.Q. et al. [17]: ОШ развития предлежания плаценты после ВРТ составило 3,12 (95% ДИ 1,06–9,21), в группе со спонтанной беременностью – 4,33 (95% ДИ 1,25–15,02). Результаты метаанализа, проведенного Gasparri et al. [21], показали втрое более высокий риск развития предлежания плаценты у женщин с эндометриозом (ОШ 2,96; p=0,01) по сравнению с женщинами без эндометриоза. Аналогичным образом Takemura Y. et al. [22] проанализировали 318 беременностей после ВРТ и выявили ОШ 15,1 у женщин с эндометриозом.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Опасным осложнением беременности считается преждевременная отслойка плаценты. Согласно данным Росстата, преждевременная отслойка плаценты зарегистрирована в качестве состояния, обусловившего мертворождение, в 11,8% [23] и раннюю неонатальную смерть – в 6,6% случаев [24].

По итогам проведенного метаанализа роли эндометриоза у женщин со спонтанной или беременностью, наступившей в результате ВРТ, Horton J. et al. [25] показали увеличение на 87,7% риска преждевременной отслойки плаценты (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,65–2,13; p<0,001). По данным метаанализа 10 исследований с общим количеством 5615 беременных с эндометриозом и 86 907 пациенток в контрольных группах ОШ отслойки плаценты при эндометриозе составило 3,62 (95% ДИ 0,99–13,28); при этом в подгруппе со спонтанной беременностью и после ВРТ ОШ достигало 10,94 (95% ДИ 1,17–102,38) [17]. В исследовании глубокого инфильтративного эндометриоза, включающем 41 наблюдение пациенток с эндометриоидными инфильтратами размером более 2 см и не учитывающем сопутствующие состояния, ОШ составило 15,33 (95% ДИ 1,359–173) [26].

В то же время в результате анализа данных 8 исследований, проведенного Breintoft K. et al. [18], ОШ в отношении отслойки плаценты при эндометриозе составило лишь 1,40 (95% ДИ 1,12–1,76). А Gasparri M.L. et al. [21] на основании метаанализа 5 исследований вообще не выявили различий в частоте отслойки плаценты у беременных с эндометриозом и без него: ОШ 0,44 (95% ДИ 0,10–1,87). Nirgianakis K. et al. [27] также отметили отсутствие значимых различий в частоте отслойки плаценты у 62 беременных, перенесших лапароскопическую резекцию очагов глубокого инфильтративного эндометриоза, и 186 беременных контрольной группы.

Послеродовое кровотечение

Говоря о преждевременной отслойке плаценты как основной причине дородового маточного кровотечения, следует также остановиться на послеродовом кровотечении, поскольку последнее является одной из ведущих причин материнской смертности во всех странах мира [28].

Так, Healy D.L. et al. [29] провели анализ более 6700 родов с целью определения факторов риска и частоты акушерских кровотечений. Авторы установили, что эндометриоз повышает риск развития не только дородового (ОШ 1,2; 95% ДИ 0,95–1,53), но и послеродового кровотечения (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,06–1,56). По данным Stephansson O. et al. [30], риск развития послеродового кровотечения, включая нарушения со стороны плаценты, повышен почти на 80% (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,56–1,99).

Преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды

Другими частыми осложнениями беременности являются преждевременный разрыв плодных оболочек и, соответственно, самопроизвольные преждевременные роды, то есть развившиеся до 37 полных недель беременности. В Российской Федерации в 2015 г. преждевременный разрыв плодных оболочек обусловил мертворождение в 1,2% и раннюю неонатальную смерть в 3,5% наблюдений [31].

Согласно данным литературы, при обследовании первородящих женщин с эндометриозом было показано значимое увеличение значений ОШ для преждевременного разрыва плодных оболочек и самопроизвольных преждевременных родов: 2,93 и 2,24 соответственно [32]. В результате метаанализа ОШ составило 2,33 (95% ДИ 1,39–3,90) [20]. На основании анализа родов 11 739 датских женщин, страдающих эндометриозом, Berlac J.F. et al. [33] отметили, что среднее значение ОШ для преждевременного разрыва плодных оболочек составило 1,3 (95% ДИ 1,1–1,5); при этом 3,1 (95% ДИ 2,7–3,6) – на сроках до 28 недель беременности и 2,7 (95% ДИ 2,5–2,9) – на сроках до 34 недель. Более высокие (от 1,98 до 5,5) значения ОШ преждевременного разрыва плодных оболочек были показаны и при аденомиозе [34].

Аналогичные зависимости были установлены в исследованиях случай-контроль в отношении развития преждевременных родов у беременных с аденомиозом: ОШ варьировало от 1,96 до 5. По данным Exacoustos C. et al. [26], ОШ развития преждевременных родов при глубоком инфильтративном эндометриозе составило 6,867 (95% ДИ 3,07–15,36).

Примечательно, что у женщин с эндометриозом и спонтанным развитием беременности отмечен более высокий риск развития преждевременных родов, чем после ВРТ: ОШ 1,37 (ДИ 95% 1,25–1,50) по сравнению с 1,24 (95% ДИ 0,99–1,54) [31]. В результате проведенного метаанализа 20 исследований, включающих 23 072 беременных с эндометриозом и 2 226 870 без него, установлены в 1,59 (95% ДИ 1,35–1,87) раза более высокие значения относительного риска (ОР) развития преждевременных родов при эндометриозе. При этом в подгруппах спонтанных родов или после ВРТ ОР составил 1,78 (95% ДИ 1,29–2,45), с физиологической беременностью – 1,62 (95% ДИ 1,30–2,02) и в исследованиях с отсутствующей информацией о развитии беременности – 1,40 (95% ДИ 1,03–1,90) [17].

Риск рождения ребенка с малой для гестационного возраста массой тела

Развитие преждевременных родов является одной из причин рождения ребенка с малой для гестационного срока массой. Соответственно, ряд авторов отметили повышение риска рождения ребенка с малой для гестационного срока массой у матерей, страдающих эндометриозом. Так, масса новорожденных у женщин с аденомиозом значительно чаще была меньше 2500 г и 1500 г, а также ниже 10-го перцентиля нормативных значений по сравнению с новорожденными контрольной группы [35]. По данным Berlac J.F. et al. [33], риск рождения ребенка с малой для гестационного возраста массой у беременных с эндометриозом повышен в 1,5 раза. В исследовании Zullo F. et al. [35] ОШ составило 1,27 (95% ДИ 1,03–1,57). Примечательно, что при первой беременности женщин, страдающих эндометриозом, частота рождения ребенка с малой для гестационного срока массой составила 10,6%, а ОШ – 2,72 (p=0,002) [32]. В свою очередь, Vigano P. et al. [36] установили, что риск рождения с малой для гестационного срока массой у повторнородящих матерей с эндометриозом (ОШ 2,93; 95% ДИ 1,28–6,67) превышает таковой у первородящих (ОШ 2,72; 95% ДИ 1,46–5,06).

При этом Horton J. et al. [25] отметили очень высокий риск рождения детей с малой для гестационного срока массой для матерей с аденомиозом (ОШ 3,90; 95% ДИ 2,10–7,25), но не при эндометриозе. Vercellini P. et al. [19] также не обнаружили корреляции между маловесным новорожденным и наличием эндометриоза.

В этой связи заслуживают внимания данные Breintoft K. et al. [18], выявивших 14 когортных исследований по эндометриозу и низкой массе тела ребенка при рождении. На основании проведенного метаанализа 7 из вышеобозначенных исследований объединенное ОШ составило 1,22 (95% ДИ 0,99–1,49).

К сожалению, при аденомиозе и эндометриозе отмечается более высокая частота родоразрешений путем операции кесарева сечения. Так, по данным О.Г. Белоусова и соавт. [37], у беременных с эндометриозом оперативное родоразрешение проведено в 52,0% случаев. Наиболее частыми показаниями для проведения кесарева сечения у беременных с аденомиозом являются критическое состояние плода (32,1%), аномальное предлежание плода (14,2%) и артериальная гипертензия (10,7%) [13].

В результате литературного поиска Breintoft K. et al. [18] выявили 28 оригинальных когортных исследований определения риска проведения кесарева сечения у беременных с эндометриозом. На основании проведенного метаанализа 10 отобранных исследований авторы установили повышенный риск кесарева сечения с ОШ 1,49 (95% ДИ 1,35–1,65). Более высокая частота оперативного родоразрешения путем кесарева сечения отмечена и при аденомиозе по сравнению с беременными без аденомиоза [38]. При этом проведение такой операции характеризуется более высоким риском развития ряда материнских осложнений по сравнению с вагинальными родами [39].

Гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия

Среди экстрагенитальных заболеваний, существенным образом осложняющих течение беременности, гипертензивные состояния выявляются примерно у 10% всех беременных в мире [40]. Более того, гипертензивные состояния у беременной сопровождаются более высокими показателями мертворождаемости и ранней неонатальной смертности [41]. Среди гипертензивных состояний, выявляемых у беременных, особо выделяют гестационную гипертензию и преэклампсию, частота развития которых повышена, в частности, при эндометриозе.

Так, на основании метаанализа 14 когортных исследований, посвященных эндометриозу и гестационной гипертензии, и 21 когортного исследования взаимосвязи эндометриоза и преэклампсии, Breintoft K. et al. [18] установили, что женщины, страдающие эндометриозом, характеризуются бóльшим риском развития гестационной гипертензии (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,00–1,31). В результате сравнительного анализа 7119 беременных с эндометриозом и 636 681 без него ОШ для развития гестационной гипертензии составило 1,30 (95% ДИ 1,02–1,65). При этом более высокий риск развития гестационной гипертензии отмечен при эндометриозе в наблюдениях беременности, развившейся в результате ВРТ (ОШ 1,78; 95% ДИ 1,43–2,23) [17].

Необходимо также добавить, что бóльшая частота развития (выявления) гестационной гипертензии и преэклампсии наблюдается и при аденомиозе [13]. По данным Harada T. et al. [10], ОШ составило 1,86 (95% ДИ 1,11–3,14). Более часто гестационная гипертензия определялась и в наблюдениях глубокого инфильтративного эндометриоза.

Еще в 2003 г. Kortelahti M. et al. [42] указали на возможную роль эндометриоза в качестве фактора, увеличивающего частоту развития преэклампсии. Подтверждением этому являются результаты шведского исследования, установившего ОШ, равное 1,13 (95% ДИ 1,02–1,26) [43]. Более высокие значения ОШ – 1,18 (95% ДИ 1,01–1,39) приводят Lalani S. et al. [20] в результате метаанализа 13 исследований и Breintoft K. et al. [18] – 1,19 (95% ДИ 1,08–1,31) на основании 10 исследований. По данным Berlac J.F. et al. [33] ОШ для развития преэклампсии при эндометриозе в целом составляло 1,5 (95% ДИ 1,3–1,5), а для тяжелой преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома – 1,7 (95% ДИ 1,5–2,0).

При анализе 11 исследований, объединивших 16 901 беременную с эндометриозом и 1 579 453 беременных контрольных групп, риск (ОШ) развития преэклампсии составил 1,18 (95% ДИ 1,09–1,28). При этом в наблюдениях беременности, независимо от того, как она наступила (спонтанно или после ВРТ), ОШ составило соответственно 1,16 (95% ДИ 1,06–1,27) и 1,25 (95% ДИ 1,03–1,53) [17].

Примечательно, что частота развития преэклампсии при глубоком инфильтративном эндометриозе не имела значимых отличий от значений контрольной группы [28]. Кроме того, в литературе имеются исследования, в результате которых не было выявлено связи между эндометриозом и развитием преэклампсии [44].

Основным звеном патогенеза преэклампсии в настоящее время считается неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий матки [45]. Развивающаяся преплацентарная гипоксия приводит к дисбалансу продукции про- и антиангиогенных факторов, нарушениям строения ворсин, включая капилляры и синцитиокапиллярные мембраны, вызывая тем самым прогрессирование гипоксии плода [46, 47], формируя порочный круг развития плацентарной недостаточности и ряд осложнений беременности.

Самопроизвольные выкидыши и мертворождение

Важным моментом является выяснение роли аденомиоза и эндометриоза в развитии гибели плода и, соответственно, выкидыша и мертворождения. По данным Zullo F. et al. [35], у беременных с эндометриозом отмечается увеличение частоты выкидышей (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,29–2,37). Horton J. et al. [25] установили более высокий риск выкидышей как при эндометриозе (ОШ 3,40; ДИ 1,41–8,65), так и при аденомиозе (ОШ 1,30; ДИ 1,25–1,35). При этом риск раннего (на сроке менее 12 недель) выкидыша превышает риск позднего: ОШ 15,87 (95% ДИ 8,12–31,03) [48]. В результате метаанализа, объединившего 9 исследований 33 935 беременных с эндометриозом и 127 224 без него, ОШ развития выкидыша при эндометриозе составило 1,31 (95% ДИ 1,06–1,61) [17].

Более обстоятельный метаанализ роли эндометриоза, в котором изучался риск выкидыша в зависимости от стадии эндометриоза (I/II против III/IV согласно rASRM), его типа (поверхностный, глубокий инфильтративный, яичников), а также способа зачатия (спонтанное или в результате ВРТ), был проведен Huang Y. et al. [48]. Авторами установлено, что при спонтанной беременности риск выкидыша возрастал при повышении стадии заболевания: у женщин с эндометриозом I–II стадий ОШ составляло 1,68 (95% ДИ 1,20–2,35), а при III–IV стадиях – 1,72 (95% ДИ 1,26–2,34) [48]. В целом наличие эндометриоза характеризовалось увеличением риска развития выкидыша при спонтанной беременности (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,44–2,28), при аденомиозе и применении ВРТ риск был существенно выше (ОШ 2,81; 95% ДИ 1,44–5,47) [48]. По сравнению с женщинами без эндометриоза пациентки с поверхностным и глубоким эндометриозом имели более высокий риск развития выкидыша: ОШ 2,01 при 95% ДИ 1,22–3,31 и ОШ 1,55 при 95% ДИ 1,20–2,02 соответственно. В то время как наблюдения за женщинами с эндометриозом яичников в случае нерезецированного и резецированного яичника показали аналогичные риски: ОШ 1,24 при 95% ДИ 0,81–1,91 и ОШ 1,40 при 95% ДИ 0,93–2,12 соответственно [48].

В 9 исследованиях с участием 33 935 женщин с эндометриозом и 127 224 в контрольных группах сообщалось о риске выкидыша. Риск выкидыша был значительно выше в наблюдениях беременности в результате ВРТ (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,25) и у беременных без указания способа ее достижения (ОР 1,93; 95% ДИ 1,47–2,25) [17].

Закономерно, что наличие эндометриоза сочетается с более высоким риском и мертворождения. На основании 12-летнего когортного исследования исходов беременности у женщин Канады Aris A. et al. [49] установили, что при эндометриозе повышен риск гибели плода (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,42–2,90), включая выкидыши (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,23–2,93) и мертворождение (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,24–5,22). По данным метаанализа, проведенного Lalani S. et al. [20], у беременных с эндометриозом отмечается более высокий риск и мертворождения (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,10–1,52 при анализе 7 исследований) и неонатальной смерти (ОШ 1,78; 95% ДИ 1,46–2,16 при анализе 3 исследований) [50].

Интересную особенность при анализе опубликованных результатов 8 исследований роли эндометриоза в развитии мертворождения отметили Breintoft K. et al. [18]. В исследованиях, показавших повышенный риск мертворождения при эндометриозе, мертворождение определялось как гибель плода после 20 полных недель беременности, в то время как в исследованиях, где не было выявлено такой связи, гестационный возраст для мертворождения составлял 22 недели и выше [18].

Таким образом, наличие эндометриоза связано с повышенным риском развития основных осложнений и неблагоприятных исходов беременности, в частности, предлежания и отслойки плаценты, гестационной гипертензии и преэклампсии, преждевременных родов и рождения маловесных к сроку гестации детей, самопроизвольных выкидышей и мертворождения. В этой связи беременные, получавшие и получающие лечение по поводу эндометриоза, составляют группу риска, требующую разработки особых патогенетических методов профилактики и ведения беременности [51, 52].

Ранее выявленные морфофункциональные изменения репродуктивных органов при аденомиозе и эндометриозе являются причиной или способствуют развитию осложнений беременности и родов.

Так, нарушение строения, в частности, утолщение зоны соединения в матке, наиболее часто наблюдаемое у пациенток с выраженным эндометриозом [53], является причиной аномальной децидуализации и ремоделирования спиральных артерий матки и, соответственно, недостаточной плацентации [54]. Формирование плацентарной недостаточности у беременных с эндометриозом лежит в основе развития неблагоприятных исходов как для матери (предлежание плаценты, преэклампсия, отслойка плаценты, послеродовое кровотечение), так и для плода (задержка роста, гибель, мертворождение) [54]. Более высокая частота предлежания плаценты и преждевременных родов обусловлена

также резистентностью клеток к прогестерону и неадекватными сокращениями (с более высоким тонусом базального давления, частотой и амплитудой) матки у беременных с эндометриозом [55].

Важная роль в развитии осложнений беременности при эндометриозе отводится также нарушениям экспрессии факторов роста, дисбалансу про- и противовоспалительных факторов, повышению активности протеаз и разрушению внеклеточного матрикса, а также иммунных взаимодействий [56].

Заключение

У беременных с эндометриозом гораздо чаще отмечаются предлежание и преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды и рождение маловесных к сроку гестации детей, гестационная гипертензия и преэклампсия, самопроизвольные выкидыши и мертворождение. При этом повышенный риск развития осложнений беременности не зависит от того, как наступила беременность: спонтанно или с помощью ВРТ

Осложненное течение беременности у женщин с эндометриозом указывает на междисциплинарную проблему и обосновывает необходимость наблюдения данных пациенток в медицинских учреждениях третьего уровня. Для профилактики и минимизации риска развития осложнений беременности необходимо придерживаться персонифицированной тактики как предгравидарной подготовки, так и ведения беременности.

Литература/References

1. *Giudice L.C.* Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362(25): 2389-98. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1000274.
2. *Gylfason J.T., Kristjansson K.A., Sverrisdottir G., Jonsdottir K., Rafnsson V., Geirsson R.T.* Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. Am. J. Epidemiol. 2010; 172(3): 237-43. https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwq143.
3. *Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., Noli S., Bianchi S.* Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 3-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021.
4. *Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F., Lee C.K.* The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: A population-based study. Int. J. Gynecol. Cancer. 2015; 25(6): 968-76. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000454.
5. *Щеголев А.И., Быков А.Г., Туманова У.Н., Павлович С.В.* Эндометриоз и развитие опухолей. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 49-56. [Shchegolev A.I., Bykov A.G., Tumanova U.N., Pavlovich S.V. Endometriosis and the development of tumors. Obstetrics and Gynegology. 2016; (11): 49-56. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56.
6. *Lee D., Kim S.K., Lee J.R., Jee B.C.* Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. Clin. Exp. Reprod. Med. 2020; 47(1): 1-11. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2019.02971.
7. *Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., Gaskins A.J., Spiegelman D., Chavarro J.E.* et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. Hum. Reprod. 2016; 31(7): 1475-82. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew085.
8. *Olive D.L., Stohs G.F., Metzger D.A., Franklin R.R.* Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. Fertil. Steril. 1985; 44(1): 35-41. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48674-7.
9. *Campo S., Campo V., Benagiano G.* Adenomyosis and infertility. Reprod. Biomed. Online. 2012; 24(1): 35-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.003.
10. *Harada T., Taniguchi F., Amano H., Kurozawa Y., Ideno Y., Hayashi K.* et al. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. PLoS One. 2019; 14(8): e0220256. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0220256.
11. *Santulli P., Lamau M.C., Marcellin L., Gayet V., Marzouk P., Borghese B.* et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. Hum. Reprod. 2016; 31(8): 1765-75. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew093.
12. *Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И.* Предлежание плаценты в генезе мертворождения (по данным Росстата в 2012-2016 годах). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 3: 81-5. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Placenta previa in the genesis of stillbirth (according to Rosstat in 2012-2016). International Journal of Applied and Basic Research. 2018; (3): 81-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17513/mjpfi.12153.
13. *Hashimoto A., Iriyama T., Sayama S., Nakayama T., Komatsu A., Miyauchi A.* et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: Increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(3): 364-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1285895.
14. *Lin H., Leng J.H., Liu J.T., Lang J.H.* Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: A retrospective cohort study. Chin. Med. J. 2015; 128(4): 455-8. https://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.151077.
15. *Kmietowicz Z.* Endometriosis is linked to greater risk of complications in pregnancy and birth, study finds. BMJ. 2015; 350: h3252. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3252.
16. *Fujii T., Wada-Hiraike O., Nagamatsu T., Harada M., Hirata T., Koga K.* et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: A retrospective cohort study. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14(1): 73. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0209-2.
17. *Wang J.Q., Zhang J.M., Qian B.* Adverse pregnancy outcomes for women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Ginekol. Pol. 2021; Sep. 20. https://dx.doi.org/10.5603/GP.a2021.0081.
18. *Breinstoft K., Pinnerup R., Henriksen T.B., Rytter D., Uldbjerg N., Forman A.* et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcome: A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2021; 10(4): 667. https://dx.doi.org/10.3390/jcm10040667.
19. *Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G., Cipriani S., Frattaruolo M.P., Fedele L.* Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: A retrospective cohort study. BJOG. 2012; 119(12): 1538-43. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03466.x.
20. *Lalani S., Choudhry A.J., Firth B., Bacal V., Walker M., Wen S.W.* et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2018; 33(10): 1854-65. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey269.
21. *Gasparri M.L., Nirgianakis K., Taghavi K., Papadia A., Mueller M.D.* Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: A systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298(1): 27-34. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4765-x.
22. *Takemura Y., Osuga Y., Fujimoto A., Oi N., Tsutsumi R., Koizumi M.* et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. Gynecol. Endocrinol. 2013; 29(2): 113-5. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.706669.
23. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П.* Преждевременная отслойка плаценты в генезе мертворождения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7-4: 575-9. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P. Premature abruptio placentae as the cause of stillbirth. International Journal of Applied and Basic Research. 2016; (7-4): 575-9. (in Russian)].

24. *Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И.* Отслойка плаценты и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2010-2016 годах). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 4: 86-90. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Abruptio placentae and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012–2016). Journal of Applied and Basic Research. 2018; (4): 86-90. (in Russian)].

25. *Horton J., Sterrenburg M., Lane S., Maheshwari A., Li T.C., Cheong Y.* Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2019; 25(5): 592-632. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz012.

26. *Exacoustos C., Lauriola I., Lazzeri L., De Felice G., Zupi E.* Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. Fertil. Steril. 2016, 106(5): 1129-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.024.

27. *Nirgianakis K., Gasparri M.L., Radan A.P., Villiger A., McKinnon B., Mosimann B.* et al. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: A case-control study. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 459-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.036.

28. *Mercier F.J., Van de Velde M.* Major obstetric hemorrhage. Anesthesiol. Clin. 2008; 26(1): 53-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2007.11.008.

29. *Healy D.L., Breheny S., Halliday J., Jaques A., Rushford D., Garrett C.* et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum. Reprod. 2010; 25(1): 265-74. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep376.

30. *Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H.* Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. Hum. Reprod. 2009; 24(9): 2341-7. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep186.

31. *Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И.* Преждевременный разрыв плодных оболочек и перинатальная смертность. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 1: 86-92. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Premature rupture of membranes and perinatal death. Neonatology: News, Opinions, Training. 2017; (1): 86-92. (in Russian)].

32. *Conti N., Cevenini G., Vannuccini S., Orlandini C., Valensise H., Gervasi M.T.* et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2015; 28(15): 1795-8. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.968843.

33. *Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidegaard Ø.* Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017; 96(6): 751-60. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13111.

34. *Yamaguchi A., Kyozuka H., Fujimori K., Hosoya M., Yasumura S., Yokoyama T.* et al. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children's Study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2019; 98(3): 359-64. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13498.

35. *Zullo F., Spagnolo E., Saccone G., Acunzo M., Xodo S., Ceccaroni M.* Endometriosis and obstetrics complications: A systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. 2017; 108(4): 667-72.e5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019.

36. *Vigano P., Corti L., Berlanda N.* Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. Fertil. Steril. 2015; 104(4): 802-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.030.

37. *Белоусов О.Г., Чайка В.К., Говоруха И.Т.* Исходы беременности у женщин, страдающих генитальнгым эндометриозом. Медико-социальные проблемы семьи. 2020; 1: 5-14. [Belousov O.G., Chaika V.K., Govorukha I.T. Pregnancy outcomes in women suffering from genital endometriosis. Medical and Social Problems of the Family. 2020; (1): 5-14. (in Russian)].

38. *Shin Y.J., Kwak D.W., Chung J.H., Kim M.Y., Lee S.W., Han Y.J.* The risk of preterm births among pregnant women with adenomyosis. J. Ultrasound Med. 2018; 37(8): 1937-43. https://dx.doi.org/10.1002/jum.14540.

39. *Villar J., Carroli G., Zavaleta N., Donner A., Wojdyla D.M., Faundes A.* et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: Multicentre prospective study. BMJ. 2007; 335(7628): 1025. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39363.706956.55.

40. WHO guidelines approved by the guidelines review committee. In WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.

41. *Туманова У.Н., Щеголев А.И.* Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 8(ч.1): 78-82. [Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Hypertensive disorders of pregnancy as the cause of stillbirth (review)). International Journal of Applied and Basic Research. 2017; 8(1): 78-82 (in Russian)].

42. *Kortelahti M., Anttila M.A., Hippeläinen M.I., Heinonen S.T.* Obstetric outcome in women with endometriosis - A matched case control study. Gynecol. Obstet. Investig. 2003; 56(4): 207-12. https://dx.doi.org/10.1159/000074815.

43. *Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H.* Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. Hum. Reprod. 2009; 24(9): 2341-7. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep186.

44. *Lin H., Leng J.H., Liu J.T., Lang J.H.* Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: A retrospective cohort study. Chin. Med. J. 2015; 128(4): 455-8. https://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.151077.

45. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М., Серов В.Н.* Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 21-8. [Shchegolev A.I., Tumanova U.S., Lyapin V.M., Serov V.N. The syncytiotrophoblast of the placental villi in health and in preeclampsia. Obstetrics and Gynegology. 2020; (6): 21-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.21-28.

46. *Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А., Щеголев А.И., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Вавина О.В., Водневa Д.Н., Романова В.В., Сухих Г.Т.* Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 4; 25-31. [Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Kogan E.A., Shchegolev A.I., Klimenchenko N.I., Akatyeva A.S., Vavina O.V., Vodneva D.N., Romanova V.V., Sukhikh G.T. Clinical and anamnestic features, the placenta and placental bed in early and late preeclampsia. Obstetrics and Gynegology. 2015; (4); 25-31. (in Russian)].

47. *Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kulikova G.V., Shmakov R.G.* Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in pre-eclampsia. Bull. Exp. Biol. Med. 2012; 154(1): 92-5. https://dx.doi.org/10.1007/s10517-012-1883-5.

48. *Huang Y., Zhao X., Chen Y., Wang J., Zheng W., Cao L.* Miscarriage on endometriosis and adenomyosis in women by assisted reproductive technology or with spontaneous conception: A systematic review and meta-analysis. Biomed. Res. Int. 2020; 2020: 4381346. https://dx.doi.org/10.1155/2020/4381346.

49. *Aris A.* A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in eastern townships of Canada: impact of endometriosis. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(1): 34-7. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.848425.

50. *Frincu F., Carp-Veliscu A., Petca A., Badiu D.-C., Bratila E., Cirstoiu M.* et al. Maternal–fetal outcomes in women with endometriosis and shared pathogenic mechanisms. Medicina (Kaunas). 2021; 57(11): 1258. https://dx.doi.org/10.3390/medicina57111258.

51. *Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А., Рябова С.А.* Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1: 28. [Martynova N.V., Lipatov I.S., Tezikov Y.V., Ovchinnikova M.A., Ryabova S.A. Complications of pregnancy and childbirth in women with genital endometriosis. Current Problems of Science and Education. 2017; (1): 28. (in Russian)].

52. *Ярмолинская М.И., Сейидова Ч.И.* Влияние генитального эндометриоза на репродуктивную функцию и течение беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2020; 69(3): 47-56. [Yarmolinskaya M.I.,

Seyidova C.I. Effect of genital endometriosis on fertility and gestation course. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020; 69(3): 47-56. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD69347-56.

53. *Landi S., Mereu L., Pontrelli G., Stepniewska A., Romano L., Tateo S.* et al. The influence of adenomyosis in patients laparoscopically treated for deep endometriosis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2008; 15(5): 566-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2008.06.009.

54. *Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kuroda K., Benagiano G.* Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil. Steril. 2012; 98(1): 30-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.024.

55. *Juang C.M., Chou P., Yen M.S., Twu N.F., Horng H.C., Hsu W.L.* Adenomyosis and risk of preterm delivery. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2007; 114(2): 165-9. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01186.x.

56. *Petraglia F., Arcuri F., de Ziegler D., Chapron C.* Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth. Fertil. Steril. 2012; 98(1): 36-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.051.

Поступила 30.12.2022
Принята в печать 20.02.2023
Received 30.12.2022
Accepted 20.02.2023

Сведения об авторах:
Щеголев Михаил Александрович, врач акушер-гинеколог гинекологического центра хирургического отделения, ЦКБ МП Святителя Алексия, 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 27.
Туманова Ульяна Николаевна, д.м.н., в.н.с. 2-го патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, u.n.tumanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Щеголев Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хилькевич Елена Григорьевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-77-83, e_khilkevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8826-8439, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

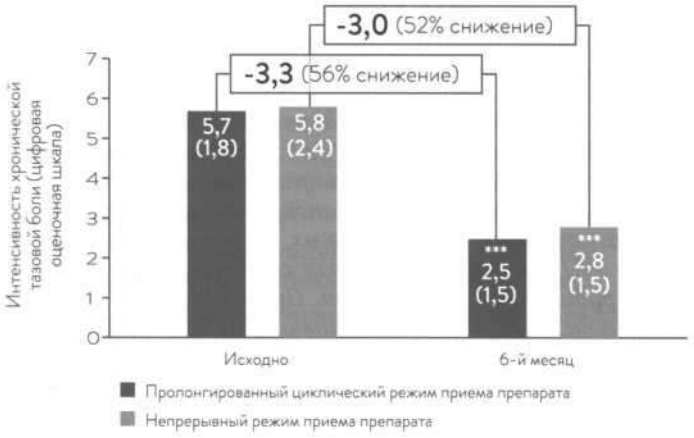
Authors' information:
Mikhail A. Shchegolev, obstetrician-gynecologist at the gynecological center, Surgical Department, Central Clinical Hospital of St. Alexis, 119071, Russia, Moscow, Leninskiy Ave., 27.
Uliana N. Tumanova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, u.n.tumanova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0924-6555, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Alexander I. Shchegolev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 2nd Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, ashegolev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2111-1530, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Elena G. Khilkevich, Dr. Med. Sci., obstetrician-gynecologist of the Surgery Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-83, e_khilkevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8826-8439, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ОРХИДЕЯ»

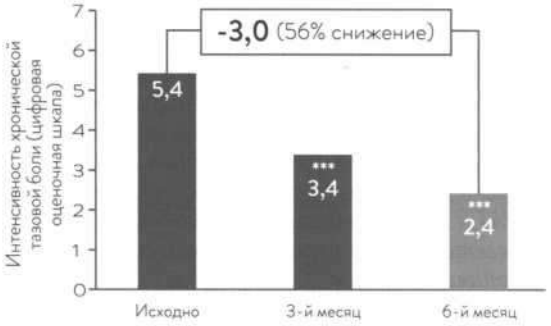
ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ЦИКЛИЧЕСКИЙ И НЕПРЕРЫВНЫЙ РЕЖИМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА ЭФФЕКТИВНЫ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

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

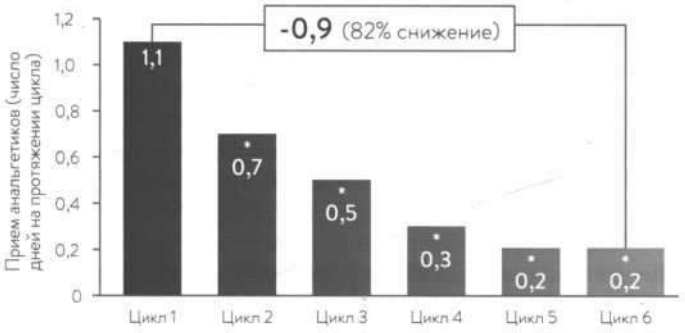
А. ВЫРАЖЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ. ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ (ППА*)



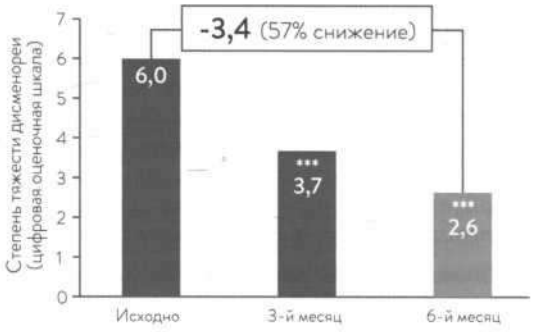
Б. ТЯЖЕСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ (ППА)



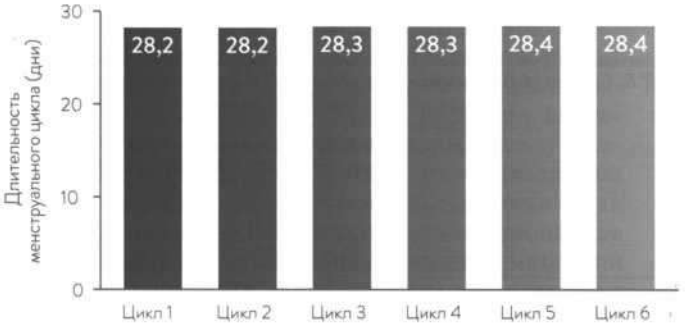
В. КОЛИЧЕСТВО ДНЕЙ В ЦИКЛЕ, КОГДА НЕОБХОДИМЫ АНАЛЬГЕТИКИ



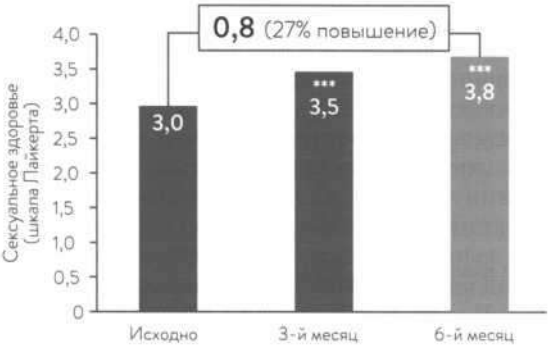
Г. ВЫРАЖЕННОСТЬ ДИСМЕНОРЕИ



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

А.В. ДЫМОВА, И.Ю. ДАВЫДОВА, Р.К. ВАЛИЕВ, М.Б. НУРБЕРДЫЕВ,
Л.Б. ИВАНОВА, М.Н. САРЫЕВ, Е.А. ЛОГИНОВА, Е.А. ТИЗИЛОВА

ЭВОЛЮЦИЯ РАЗВИТИЯ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Расширенная радикальная гистерэктомия (РАГ) является одним из стандартных методов лечения рака шейки матки (РШМ) IA2–IIA стадии (FIGO). У пациентов после РАГ могут развиваться осложнения, связанные с нарушением вегетативной иннервации органов малого таза. Дисфункция мочевого пузыря, прямой кишки является частым осложнением после стандартной радикальной гистерэктомии и может существенно повлиять на качество жизни больных. Нервосберегающая РАГ (НРГ) представляет собой модифицированную РАГ, разработанную для сохранения тазовых вегетативных нервов без существенного влияния на радикальность операции. Применение НРГ первоначально было ограничено из-за сложностей, связанных с определением анатомических структур и отсутствия данных об онкологической безопасности нервосберегающих операций. Сложная анатомия вегетативных нервных сплетений малого таза представляет собой достаточную проблему для хирурга, так как требует полноценных знаний анатомии малого таза, особенностей иннервации и кровоснабжения шейки матки, влагалища, параметральной клетчатки, а также практических навыков в отношении визуализации и выделения данных анатомических структур. Знание топографической анатомии малого таза, четкая визуализация всех анатомических областей являются единственным способом сохранить такие важные структуры, как внутренние нервы таза, тазовые чревные нервы, гипогастральные нервы, а также, ветви, отходящие от нижнего гипогастрального сплетения, которые иннервируют мочевой пузырь.

Заключение: *НРГ позволяет сохранить качество жизни больных РШМ; однако малоинвазивная хирургия в отношении РШМ снижает безрецидивную выживаемость, несмотря на уменьшение количества ранних послеоперационных осложнений и дней пребывания в стационаре. Тем не менее, в мире продолжают изучать роль лапароскопической и робот-ассистированной гистерэктомии в лечении раннего РШМ, определяются категории пациенток, которым возможно выполнить эндоскопические операции без отрицательного влияния на их выживаемость.*

Ключевые слова: *рак шейки матки, нервосберегающая радикальная гистерэктомия, лапароскопическая гистерэктомия, робот-ассистированная операция, расширенная радикальная гистерэктомия.*

Вклад авторов: Дымова А.В. – изучение литературы и сбор данных, анализ литературы, написание текста; Давыдова И.Ю. – постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы; Валиев Р.К., Нурбердыев М.Б., Иванова Л.Б. – разработка концепции статьи, критический анализ литературы; Логинова Е.А., Тизилова Е.А., Сарыев М.Н. – формирование выводов исследования, анализ литературы.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Источник финансирования данной работы отсутствует.

Для цитирования: Дымова А.В., Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Нурбердыев М.Б., Иванова Л.Б, Сарыев М.Н., Логинова Е.А., Тизилова Е.А. Эволюция развития нервосберегающей радикальной гистерэктомии: исторический экскурс и технические особенности. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 14-20
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.258

A.V. DYMOVA, I.YU. DAVYDOVA, R.K. VALIEV, M.B. NURBERDYEV,
L.B. IVANOVA, M.N. SARYEV, E.A. LOGINOVA, E.A. TIZILOVA

EVOLUTION OF NERVE-SPARING RADICAL HYSTERECTOMY: A HISTORICAL FLASHBACK AND TECHNICAL FEATURES

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Extended radical hysterectomy (RAH) is one of the standard treatments for FIGO stage IA2–IIA cervical cancer (CC). Patients after RAH may develop complications associated with impaired autonomic innervation of the pelvic organs. Bladder and rectal dysfunction is a common complication after the standard radical hysterectomy and

can significantly affect quality of life in the patients. Nerve-sparing RAH (NSRH) is a modified RAH designed to preserve the pelvic autonomic nerves, without substantially affecting the radicalness of the operation. The use of NSRH was initially limited due to the difficulties associated with the definition of anatomical structures and lack of data on the oncologic safety of nerve-sparing operations. The complex anatomy of the autonomic nerve plexuses of the pelvis is a sufficient problem for the surgeon, as it requires a comprehensive knowledge of the pelvic anatomy and the characteristics of innervation and blood supply to the cervix, vagina, and parametrial tissue, as well as the practical skills to visualize and select these anatomical structures. Knowledge of the topographic anatomy of the pelvis and a clear visualization of all anatomical regions are the only way to preserve important structures, such as the internal pelvic nerves, pelvic celiac nerves, hypogastric nerves, as well as the branches that fan out from the inferior hypogastric plexus, which innervate the bladder.

Conclusion: *RAH makes it possible to maintain quality of life in patients with CC; however, its minimally invasive surgery reduces recurrence-free survival, despite a decline in the number of early postoperative complications and the length of hospital stay. Nevertheless, the role of laparoscopic and robot-assisted hysterectomies in the treatment of early CC continues to be studied worldwide; the categories of patients who can undergo endoscopic surgery having no negative impact on their survival are identified.*

Keywords: *cervical cancer, nerve-sparing radical hysterectomy, laparoscopic hysterectomy, robot-assisted surgery, extended radical hysterectomy.*

Authors' contributions: Dymova A.V. – literature study and data collection, literature analysis, writing the text; Davydova I.Yu. – formulation of the problem, development of the concept of the article, critical analysis of the literature; Valiev R.K., Nurberdyev M.B., Ivanova L.B. – development of the concept of the article, critical analysis of the literature; Loginova E.A., Tizilova E.A., Saryev M.N. – formation of investigation conclusions, literature analysis.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: There is no source of funding for this investigation.

For citation: Dymova A.V., Davydova I.Yu., Valiev R.K., Nurberdyev M.B., Ivanova L.B., Saryev M.N., Loginova E.A., Tizilova E.A. Evolution of nerve-sparing radical hysterectomy: a historical flashback and technical features. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 14-20 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.258

Гистерэктомия – тип операции, который наиболее часто выполняется в гинекологии [1]. Ежегодно примерно 500 000 женщин в Соединенных Штатах и около 800 000 женщин в Европе подвергаются гистерэктомии по поводу эндометриоза, миомы матки, а также злокачественных заболеваний репродуктивной системы, таких как рак шейки матки (РШМ) и рак эндометрия [1, 2].

Выбор хирургического доступа зависит от вида заболевания, степени его распространения, квалификации и опыта хирурга, оснащенности клиники. Гистерэктомия лапаротомным доступом широко применяется в гинекологической практике, но такая операция может приводить к ряду осложнений и быть в определенных случаях противопоказанной. Стремительное развитие современной науки способствовало разработке и внедрению в клиническую практику малоинвазивных методов хирургических вмешательств, таких как лапароскопическая (ЛСГ) и робот-ассистированная гистерэктомия (РАГ). Малоинвазивные методики позволяют проводить операции даже у пациентов с противопоказаниями к стандартным операциям [1, 3, 4]. Многочисленные обзоры и метаанализы пришли к выводу, что ЛСГ и РАГ позволяют добиться снижения числа послеоперационных осложнений, а также избежать осложнений, связанных с ранением жизненно важных структур, таких, как мочевой пузырь, прямая кишка и сосудисто-нервный пучок.

Преимуществом использования лапароскопических и робот-ассистированных операций является минимальное повреждение тканей, снижение частоты развития интра- и послеоперационных осложнений, быстрая послеоперационная реабилитация больных. В 2005 г. впервые в мире была выполнена гистерэктомия при помощи роботизированной системы daVinci, одобренная FDA (Food and Drug Administration) [5], которая спустя 5 лет уже составляла 10% всех выполняемых гистерэктомий [6]. В России первая РАГ была выполнена в 2009 г.

РШМ – одно из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин в мире и является четвертой по частоте причиной смерти от рака [7]. Ученые установили, что в 2018 г. в мире было выявлено 570 000 новых случаев РШМ [8]. Лечение РШМ зависит от клинической стадии заболевания. Стадия РШМ устанавливается на основании данных, полученных в результате клинико-инструментального обследования, которое оценивает размеры опухоли, глубину инвазии, распространение на окружающие ткани, метастазы в лимфатических узлах и отдаленных органах.

Расширенная радикальная гистерэктомия является основным методом лечения РШМ IA2–IIA стадий FIGO [9]. Стандартно данный тип операции выполняется лапаротомным доступом, а до недавнего времени широко применялся лапароскопический доступ, а также роботические технологии. Пятилетняя выживаемость пациенток, перенесших радикальную гистерэктомию по поводу РШМ IA2–IIA стадии, составляет более 80% [10–12]. Известно, что расширенная гистерэктомия может приводить к длительным серьезным осложнениям со стороны функции тазовых органов и к снижению качества жизни пациенток [10, 13].

К сожалению, особенности хирургии состоят в том, что при любом варианте хирургического вмешательства и типе доступа возможна травматизация и повреждение смежных органов и тканей. В то же время, нерадикальность операции, то есть неадекватное удаление окружающих опухоль тканей, увеличивает риск развития рецидива заболевания. С другой же стороны, радикальность операции связана с риском развития послеоперационных осложнений.

В настоящее время, благодаря совершенствованию методов малоинвазивных хирургических вмешательств у больных РШМ лапароскопические и роботические операции позволили снизить число ранних и поздних осложнений. Хирурги все чаще стали отдавать предпочтение лапароскопической расширенной гистерэктомии у больных РШМ [14, 15]. Однако, несмотря на все достоинства лапароскопических и робот-ассистированных операций, результаты проспективного рандомизированного исследования продемонстрировали статистически достоверно более низкую общую и безрецидивную выживаемость у пациентов РШМ IA2–IB1 стадий, оперированных в объеме расширенной экстирпации матки лапароскопическим доступом, по сравнению с лапаротомным [9]. Поэтому в настоящее время рекомендуется избегать малоинвазивной (лапароскопической и роботической) хирургии у больных ранними стадиями РШМ. Тем не менее, исследования этого вопроса в мире продолжаются; изучаются причины снижения выживаемости в группе малоинвазивной хирургии.

В данной статье мы обратимся к истории развития малоинвазивых подходов в лечении раннего РШМ, охарактеризуем анатомические особенности областей операционной зоны, хирургические этапы нервосберегающей гистерэктомии, которые были разработаны ведущими хирургами мира, а также продемонстрируем результаты лечения, изложенные в ряде исследований.

Хотя, вновь оговоримся, что на сегодняшний день международные рекомендации гласят о применении исключительно лапаротомного доступа в хирургическом лечении раннего РШМ [16].

Нервосберегающая радикальная гистерэктомия (НРГ) была разработана для сохранения целостности вегетативных нервов, иннервирующих мочевой пузырь и для сохранения функции мочевого пузыря, прямой кишки и влагалища [17]. Результаты выживаемости пациенток, перенесших лапаротомную радикальную гистерэктомию (ТРГ) при РШМ IA2–IIA стадий, достаточно высока, однако, такое осложнение, как дисфункция мочевого пузыря может значительно повлиять на качество жизни больных [10–12].

У пациентов после ТРГ развивается широкий спектр нежелательных симптомов, связанных с нарушением вегетативной иннервации органов малого таза, среди которых преобладают нарушения функции мочеиспускания: частые позывы и невозможность самопроизвольного мочеиспускания, задержка мочи, снижение силы струи мочи, прерывистое мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания, недержание мочи, никтурия [18, 19]. Помимо нарушений, связанных с мочеиспусканием, у пациенток может развиваться диспареуния, снижение сексуального удовлетворения, связанное с уменьшением размеров влагалища и его кровотока во время сексуального возбуждения. Как следствие, возникают психоэмоциональные расстройства, снижение либидо, депрессия. Сексуальное здоровье женщины в вопросе лечения РШМ имеет не последнее значение. Поэтому в целях улучшения качества жизни внедрение нервосберегающих операций имеет важное значение. Pieterse Q. et al. [20] после 24-месячного наблюдения за 94 пациентами после радикальной гистерэктомии отметили более частые сексуальные расстройства, проявляющиеся сухостью во влагалище, сужением и укорочением влагалища, парестезией вульвы, диспареунией и отсутствием сексуального удовлетворения.

В западных странах стандартным хирургическим объемом при РШМ является операция Вертгейма–Мейгса [21], а в Японии чаще всего выполняется операция Окабаяши. Данные хирургические вмешательства подразумевают обширное иссечение влагалища и тканей латерального параметрия, благодаря чему достигается высокая радикальность операции, но при этом зачастую развиваются послеоперационные осложнения.

Основное различие между этими двумя методами заключается в том, что техника операции Окабаяши подразумевает резекцию пузырно-маточной связки в двух ее слоях для визуализации вентрального (переднего) параметрия и получения доступа для резекции паракольпия. Этот этап не описан при операции Вертгейма–Мейгса [21]. Обе операции не являются нервосберегающими, но техника операции Окабаяши позволяет визуализировать вегетативную нервную систему в трех плоскостях параметрия для выполнения НРГ [22].

Кобаяши модифицировал радикальную гистерэктомию Окабаяши, что существенно повысило качество жизни пациентов после операции. Такая операция была классифицирована как тип C1(nerve-sparing dissection) в новой системе классификации Querleu–Morrow [23]. Она основана на концепции сохранения гипогастральных нервов таза и тазового сплетения путем разделения сосудистой и нервной частей, содержащих глубокую вену матки, которая визуализируется при рассечении латерального параметрия. К сожалению, характеристика границ хирургической резекции при гистерэктомии тип C1 в современной литературе носит в основном описательный характер и не содержит более подробных и точных технических моментов. Многочисленные исследования демонстрируют разнообразие хирургической техники НРГ, что создает определенную сложность в понимании данного вопроса [24, 25].

Преимущество НРГ в том, что данная операция позволяет сохранить как симпатические, так и парасимпатические нервы, иннервирующие мочевой пузырь, прямую кишку и влагалище. Логично, что оставление части ткани параметрия с вегетативными нервными сплетениями может снижать радикальность хирургического вмешательства. Однако, результаты крупного рандомизированного исследования не продемонстрировали достоверных различий в эффективности лечения больных ранними стадиями

РШМ [26]. Так, Ditto A. et al. [26] представили данные о 5-летней безрецидивной и общей выживаемости после НРГ: безрецидивная выживаемость составила 78,9% при НРГ и 79,8% при ТРГ, а общая – 90,8% при НРГ и 84,1% при ТРГ, соответственно. Считается, что РШМ, ограниченный шейкой матки, только с очень небольшой долей вероятности может распространяться в тазовую клетчатку и нервные волокна. Благодаря этому факту, нервосберегающие операции являются оправданными методиками, позволяющими снизить количество послеоперационных осложнений [27]. Sakamoto S. et al. [28] описали технику сохранения тазовой вегетативной нервной системы, которая состоит из тазовых чревных нервов (ТЧН), гипогастрального сплетения и пузырных ветвей нижнего гипогастрального сплетения (ПВНГС).

Yabuki Y. et al. [29] позже попытались выявить ветви нижнего гипогастрального сплетения (НГС) в пузырно-маточной связке путем создания пространства, названного «четвертым пространством Ябуки». Важно отметить, что четвертое пространство Ябуки не идентично паравагинальному пространству, предложенному Окабаяши. Yabuki Y. et al. [29] попытались идентифицировать ветви НГС в глубоком слое пузырно-маточной связки, не рассекая и не выделяя ее. Теперь стало известно, что ветви НГС располагаются на боковой стороне стенки влагалища, а не в глубоком слое пузырно-маточной связки, которую необходимо удалить для визуализации этих ветвей.

Техника НРГ стала более понятной и доступной только после исследования Sakuragi N. et al. [30]. В данной работе авторы описали технику НРГ. Благодаря этим данным можно было идентифицировать ПВНГС и выявить непосредственную связь между тазовым нервным сплетением и глубокой маточной веной, а также между пузырными венами и ПВНГС. Авторы пришли к выводу, что тазовое нервное сплетение находится в непосредственной близости от паракольпия на уровне верхней трети влагалища; поэтому при недостаточном выделении тазового нервного сплетения при резекции влагалища оно будет повреждено.

Затем методика НРГ была модифицирована и улучшена другими гинекологами по всему миру, что стало довольно популярной операцией в течение последних двух десятилетий.

Первоначально использование НРГ было ограничено из-за трудностей с идентификацией анатомических структур и отсутствия данных о его онкологической безопасности. Сложная анатомия вегетативных нервных сплетений малого таза представляет определенные трудности по визуализации и выделению данных структур для хирурга. От верхнего гипогастрального сплетения (ВГС), расположенного на передней поверхности мыса крестца, в малый таз входят два вегетативных гипогастральных нерва, проходящих позади мочеточников. Гипогастральные нервы объединяются с парасимпатическими волокнами тазовых нервов; так формируется НГС, расположенное в задней части параметрия и задней части пузырно-маточной связки.

Фактически впервые НРГ была представлена в стандартизированной классификации расширенных гистерэктомий только в 2008 г. [31]. Данную технику операции постепенно переняли некоторые европейские центры [32, 33]; а за последнее десятилетие она стала более широко выполняться гинекологами-онкологами и в США после внедрения в клиническую практику роботизированных технологий.

Очевидным преимуществом использования ЛСГ и РАГ в хирургии РШМ является лучшая визуализация, благодаря которой возможно эффективно выполнить диссекцию тканей, а также сохранить симпатическую и парасимпатическую иннервацию органов малого таза [34].

И, что немаловажно, некоторые авторы показали [35], что НРГ не влияет на онкологическую выживаемость и находит более частое применение в мире.

Основываясь на данных многочисленных исследований, было показано, что четкая визуализация всех анатомических структур малого таза, а также знание топографической анатомии является единственным способом сохранить такие важные структуры как внутренние нервы таза, ТЧН, гипогастральные нервы, а также отходящие от НГС ветви, иннервирующие мочевой пузырь [29, 30, 34].

Парасимпатические нервные волокна берут начало от S2–S4 и идут к стенкам таза, образуя ТЧН. Парасимпатическая нервная система стимулирует сокращение мышцы мочевого пузыря и расслабляет внутренний сфинктер уретры (мышца, которая действует как клапан, контролирующий выход мочи из мочевого пузыря), что приводит к произвольному мочеиспусканию. ВГС представлено симпатическими нервными волокнами, отходящими от Th11–L2. Симпатическая нервная система расслабляет мочевой пузырь (мышцу детрузора), чтобы увеличить емкость мочевого пузыря, и сокращает внутренний сфинктер уретры, чтобы подавить рефлекс мочеиспускания. Путем слияния двух вышеперечисленных структур образуется НГС [36]. НГС проходит по внутритазовой фасции, боковым стенкам влагалища и прямой кишки. ПВНГС отходят медиально от сплетения примерно на 2 см ниже свода влагалища. Внутритазовая фасция (пубоцервикальная фасция) начинается от нижней части лобкового симфиза вокруг шейки мочевого пузыря прямо над тазовым дном (мышцы, поднимающей задний проход) и идет рядом с боковой стенкой средней трети влагалища и прямой кишки. Часть внутритазовой фасции, которая переходит в прямую кишку, – это дорсальный (задний) параметрий и паракольпий (обычно описываются как крестцово-маточные и крестцово-влагалищные связки). Тазовые и гипогастральные нервы отвечают за сенсорную информацию о наполнении мочевого пузыря, а половой и подвздошно-гипогастральный нервы передают сенсорную информацию от шейки мочевого пузыря и уретры [37]. Поэтому матка, мочевой пузырь, влагалище и прямая кишка иннервируются как симпатической, так и парасимпатической вегетативной нервной системой.

Наиболее часто при ТГР гипогастральные нервы повреждаются во время выделения крестцово-маточных и ректо-вагинальных связок матки; ТЧН – при выделении глубокой маточной вены и кардинальной связки, а ПВНГС – при перевязке и выделении паравагинальной клетчатки (паракольпия) [38].

Несмотря на то, что существуют различные методики сохранения нервных тканей, стандартизированных подходов в выполнении НРГ в настоящее время нет.

Анатомическая терминология, используемая различными авторами, разнообразна. Так, одни авторы поверхностный и глубокий слои пузырно-маточной связки называют крышей туннеля мочеточника, другие – передним мезоуретером (ткани, окружающие мочеточник), в котором волокна гипогастрального нерва можно определить приблизительно на 2–3 см ниже мочеточника [39].

Очень важным является знание анатомии пузырно-маточной и пузырно-влагалищной связок [40]. Пузырно-влагалищная связка соединяет мочевой пузырь с влагалищем на уровне свода влагалища. Пузырно-влагалищная связка представляет собой паракольпий, который состоит из пузырных вен, впадающих в глубокую вену матки, жировой соединительной ткани и волокон пузырного нерва на дорсолатеральной стороне [40].

Fujii S. et al. [41] описали паракольпий, как латеральную ткань влагалища, которую можно идентифицировать только на последних решающих этапах радикальной гистерэктомии непосредственно перед отделением влагалища. Однако, до сих пор в литературе не совсем четко расшифровывается такое понятие, как паракольпий, несмотря на его анатомическое расположение в пузырно-маточной и пузырно-влагалищной связках.

Техника НРГ на данном этапе заключается в пересечении пузырных вен на границе с мочевым пузырем, чтобы мобилизовать мочевой пузырь от шейки матки и верхней части влагалища. Глубокую вену матки пересекают, чтобы отделить ее от остальной части кардинальной связки, которая содержит фиброзную соединительную ткань и внутренний тазовый нерв в самой дорсальной части. Затем для одновременной резекции крыши туннеля мочеточника и выделения паравагинального пространства Окабаяши путем разделения переднего листка пузырно-маточной связки было создано четвертое пространство (Ябуки). ПВНГС идентифицируется после рассечения заднего листка пузырно-влагалищной связки, которая анатомически богата сосудистыми структурами и трудно отличается от окружающей соединительной ткани [42]. Необходимо понимать, что для бережной отсепаровки тканей с целью визуализации НГС требуется не только опыт хирурга, но и высокотехнологическое оснащении операционной.

Kraima A.C. et al. [43] сообщили, что ПВНГС имеют более диффузный характер разветвления в заднем листке пузырно-маточной связки, часто тесно связанной с множеством мелких вен. Поэтому зачастую бывает сложно идентифицировать и сохранить ПВНГС; ведь для ориентира приблизительного местоположения ПВНГС можно полагаться только на средние или нижние пузырные вены. А кровоточивость вокруг этих вен и попытка гемостаза может привести к повреждению ПВНГС [44].

Поэтому НРГ требует опыта и высокой квалификации оперирующего хирурга для того, чтобы тщательно визуализировать нижнее НГС и сохранить его пузырную ветвь.

Этапы хирургического вмешательства, где выделены все три компонента вегетативной нервной системы таза, описаны в исследовании Raspagliesi F. et al. [45]. В своей работе автор продемонстрировал анатомию нервных волокон, идущих рядом с боковой стенкой влагалища к мочевому пузырю.

Свое мнение высказали Possover M. et al. [46], которые считают, что нижнюю часть пузырно-влагалищных и ректовагинальных связок следует сохранять, т.к. парасимпатические волокна расположены именно в их каудальной части. Для этого необходимо выполнять резекцию влагалищной манжеты без резекции части вентрального (переднего) параметрия (который представлен пузырно-влагалищной связкой). Raspagliesi F. et al. [45] также обращает внимание на то, что резекция верхней трети влагалища не должна выполняться более 2 см, так как при более обширном иссечении тканей влагалища сохранить ПВНГС и иннервацию мочевого пузыря невозможно [47].

Существует мнение, что нарушение мочеиспускания, которое наблюдается у некоторых больных, перенесших лапароскопическую НРГ, возникает из-за повреждения нервов при использовании биполярной коагуляции [48]. В случае выполнения НРГ при коагуляции сосудов и тканей используется биполярная энергия, температура при которой часто достигает 400°С с тепловым разбросом до 6 мм, что может приводить к термическому повреждению нервных волокон [49]. Carlander J. et al. [50] в своем исследовании доказали, что термическое повреждение вызывает необратимое повреждение нервных волокон. Считается, что для уменьшения термического повреждения вегетативных нервов предпочтительнее всего использовать ультразвуковой скальпель, тепловое распространение которого составляет всего 1 мм, после чего применять сосудистые зажимы. Поэтому использование подобной щадящей техники является эффективным подходом, который может быть применен для НРГ.

РШМ чаще встречается в достаточно молодом возрасте и с последствиями проведенного лечения таким пациенткам приходится жить много лет. Качество жизни больных зависит от адекватного функционирования мочеполовой системы, т.к. вегетативная иннервация отвечает за сексуальное возбуждение, оргазм, функцию мочевыводящих путей и прямой кишки. По данным некоторых авторов [51], уровень качества жизни спустя год после операции был в 2 раза выше у пациенток, которым была выполнена лапароскопическая НРГ, чем у больных в группе с ТРГ. При этом авторы обратили внимание на высокие баллы в графе семейного и физического благополучия.

Заключение

Можно сделать вывод, что НРГ позволяет сохранить качество жизни больных РШМ. Внедрение ЛСГ и РАГ в онкологическую практику расширяет возможности хирургов в выполнении нервосберегающих операций; однако, малоинвазивная хирургия в отношении РШМ снижает безрецидивную выживаемость, несмотря на уменьшение количества ранних послеоперационных осложнений и дней пребывания в стационаре. Тем

не менее, в мире продолжают изучать роль ЛСГ и РАГ в лечении раннего РШМ, определяются категории пациенток, которым возможно выполнить эндоскопические операции без отрицательного влияния на их выживаемость.

Литература/References

1. *Burke W.M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A.B.* et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. Gynecol. Oncol. 2014; 134(2): 385-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018.
2. *Cohen S.L., Vitonis A.F., Einarsson J.I.* Updated hysterectomy surveillance and factors associated with minimally invasive hysterectomy. JSLS. 2014; 18(3): e2014.00096. https://dx.doi.org/10.4293/JSLS.2014.00096.
3. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J.* et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2016; 27(1): 16-41. https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv484.
4. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. J. Minim. Invasive Gynecol. 2011; 18(1): 1-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2010.10.001.
5. *Advincula A.P., Wang K.* Evolving role and current state of robotics in minimally invasive gynecologic surgery. J. Minim. Invasive Gynecol. 2009; 16(3): 291-301. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2009.03.003.
6. *Advincula A.P., Song A.* The role of robotic surgery in gynecology. Curr. Opin. Obste.t. Gynecol. 2007; 19(4): 331-6. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0b013e328216f90b.
7. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2016. CA Cancer J. Clin. 2016; 66(1): 7-30. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21332.
8. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68(6): 394-424. https://dx.doi.org/10.3322/caac.21492.
9. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2014; 125(2): 97-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.02.003.
10. *Suprasert P., Srisomboon J., Charoenkwan K., Siriaree S., Cheewakriangkrai C., Kietpeerakool C.* et al. Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. 2010; 30(3): 294-8. https://dx.doi.org/10.3109/01443610903585192.
11. *Hongladaromp W., Tantipalakorn C., Charoenkwan K., Srisomboon J.* Locoregional spread and survival of stage IIA1 versus stage IIA2 cervical cancer. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014; 15(2): 887-90. https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.887.
12. *Mahawerawat S., Charoenkwan K., Srisomboon J., Khunamornpong S., Suprasert P., Sae-Teng C.T.* Surgical outcomes of patients with stage IA2 cervical cancer treated with radical hysterectomy. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013; 14(9): 5375-8. https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.9.5375.
13. *Laterza R.M., Sievert K.D., Ridder D., Vierhout M.E., Haab F., Cardozo L.* et al. Bladder function after radical hysterectomy for cervical cancer. Neurourol. Urodyn. 2015; 34(4): 309-15. https://dx.doi.org/10.1002/nau.22570.
14. *Vizza E., Pellegrino A., Milani R., Fruscio R., Baiocco E., Cognetti F.* et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2-IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Eur. J. Surg. Oncol. 2011; 37(4): 364-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2010.12.001.
15. *Simsek T., Ozekinci M., Saruhan Z., Sever B., Pestereli E.* Laparoscopic surgery compared to traditional abdominal surgery in the management of early stage cervical cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2012; 33(4): 395-8.
16. *Ramirez P., Frumovitz M., Pareja R., López A., Vieira M., Ribeiro R.* Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic radical hysterectomy vs. abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC Trial. Gynecol .Oncol. 2918; 149(Suppl. 1): 245. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.552.
17. *Charoenkwan K.* A simplified technique for nerve-sparing type III radical hysterectomy: by reorganizing their surgical sequence, surgeons could more easily identify key nerves. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203(6): 600.e1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.027.
18. *Laterza R.M., Sievert K.D., Ridder D., Vierhout M.E., Haab F., Cardozo L.* et al. Bladder function after radical hysterectomy for cervical cancer. Neurourol. Urodyn. 2015; 34(4): 309-15. https://dx.doi.org/10.1002/nau.22570.
19. *Kateprutoom C., Manchana T., Amornwichet N.* Lower urinary tract dysfunction and quality of life in cervical cancer survivors after concurrent chemoradiation versus radical hysterectomy. Int. Urogynecol. J. 2014; 25(1): 91-6. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-013-2151-6.
20. *Pieterse Q., Maas C., ter Kuile M., Lowik M., van Eijkeren M.A., Trimbos J.B., Kenter G.G.* An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer. 2006; 16(3): 1119-29. https://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00461.x.
21. *Meigs J.V.* Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections; a report of 100 patients operated on five or more years ago. Am. J. Obstet. Gynecol. 1951; 62(4): 854-70. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(51)90175-5.
22. *Meigs J.V.* Radical hysterectomy with bilateral dissection of the pelvic lymph nodes for cancer of the cervix (the Wertheim, Reis, Clark, Wertheim-Meigs operation). Surg. Clin. North Am. 1956 Aug.; 1083-116. https://dx.doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34948-9.
23. *Querleu D., Cibula D., Abu-Rustum N.R.* 2017 Update on the querleu-morrow classification of radical hysterectomy. Ann. Surg. Oncol. 2017; 24(11): 3406-12. https://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6031-z.
24. *Bogani G., Cromi A., Uccella S., Serati M., Casarin J., Pinelli C.* et al. Nerve-sparing versus conventional laparoscopic radical hysterectomy: a minimum 12 months' follow-up study. Int. J. Gynecol. Cancer. 2014; 24(4): 787-93. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000110.
25. *Basaran D., Dusek L., Majek O., Cibula D.* Oncological outcomes of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review. Ann. Surg. Oncol. 2015; 22(9): 3033-40. https://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4377-7.
26. *Ditto A., Martinelli F., Mattana F., Reato C., Solima E., Carcangiu M.* et al. Class III nerve-sparing radical hysterectomy versus standard class III radical hysterectomy: an observational study. Ann. Surg. Oncol. 2011; 18(12): 3469-78. https://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1767-3.
27. *Kuwabara Y., Suzuki M., Hashimoto M., Furugen Y., Yoshida K., Mitsuhashi N.* New method to prevent bladder dysfunction after radical hysterectomy for uterine cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2000; 26(1): 1-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2000.tb01192.x.
28. *Sakamoto S., Takizawa K.* An improved radical hysterectomy with fewer urological complications and with no loss of therapeutic results for invasive cervical cancer. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1988; 2(4): 953-62. https://dx.doi.org/10.1016/s0950-3552(98)80022-9.
29. *Yabuki Y., Asamoto A., Hoshiba T., Nishimoto H., Nishikawa Y., Nakajima T.* Radical hysterectomy: an anatomic evaluation of parametrial dissection. Gynecol. Oncol. 2000; 77(1): 155-63. https://dx.doi.org/10.1006/gyno.1999.5723.
30. *Sakuragi N., Todo Y., Kudo M., Yamamoto R., Sato T.* A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. Int. J. Gynecol. Cancer. 2005; 15(2): 389-97. https://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15236.x.
31. *Querleu D., Morrow C.P.* Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. 2008; 9(3): 297-303. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3.
32. *Ercoli A., Delmas V., Godonneix P., Fanfani F., Villet R., Paparella P.* et al. Classical and nerve-sparing radical hysterectomy: an evaluation of the risk of injury to the autonomous pelvic nerves. Surg. Radiol. Anat. 2003; 25(3-4): 200-6. https://dx.doi.org/10.1007/s00276-003-0137-7.
33. *Gil-Ibáñez B., Díaz-Feijoo B., Pérez-Benavente A., Puig-Puig O., Franco-Campi S., Centeno C.* et al. Nerve sparing technique in robotic-assisted

radical hysterectomy: results. Int. J. Med. Robot. 2013; 9(3): 339-44. https://dx.doi.org/10.1002/rcs.1480.

34. *Chen C., Li W., Li F., Liu P., Zhou J., Lu L.* et al. Classical and nerve-sparing radical hysterectomy: an evaluation of the nerve trauma in cardinal ligament. Gynecol. Oncol. 2012; 125(1): 245-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.448.
35. *van Gent M.D.J.M., Rademaker M., van der Veer J.C.B., Gaarenstroom K.N., Putter H., Trimbos J.B.M.Z., de Kroon C.D.* Long-term oncological outcome after conventional radical hysterectomy versus 2 nerve-sparing modalities for early stage cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer. 2017; 27(8): 1729-36. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001067.
36. *Huber S.A., Northington G.M., Karp D.R.* Bowel and bladder dysfunction following surgery within the presacral space: an overview of neuroanatomy, function, and dysfunction. Int. Urogynecol. J. 2015; 26(7): 941-6. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-014-2572-x.
37. *de Groat W.C., Griffiths D., Yoshimura N.* Neural control of the lower urinary tract. Compr. Physiol. 2015; 5(1): 327-96. https://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130056.
38. *Ayhan A., Reed N., Gultekin M., Dursun P.*, eds. Textbook of gynaecological oncology. Gûnes: Ankara; 2012.
39. *Yabuki Y., Asamoto A., Hoshiba T., Nishimoto H., Satou N.* A new proposal for radical hysterectomy. Gynecol. Oncol. 1996; 62(3): 370-8. https://dx.doi.org/10.1006/gyno.1996.0251.
40. *Sakuragi N., Murakami G., Konno Y., Kaneuchi M., Watari H.* Nerve-sparing radical hysterectomy in the precision surgery for cervical cancer. J. Gynecol. Oncol. 2020; 31(3): e49. https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e49.
41. *Fujii S., Sekiyama K.* Precise neurovascular anatomy for radical hysterectomy. Singapore: Springer; 2020.
42. *Lee Y.H., Kim M.K., Moon H.Y., Chong G.O., Lee H.J., Lee Y.S.* et al. Proteomic analysis of pelvic autonomic nerve in nerve-sparing radical hysterectomy for cervical carcinoma. Cancer Genomics Proteomics. 2018; 15(4): 337-42. https://dx.doi.org/10.21873/cgp.20092
43. *Kraima A.C., Derks M., Smit N.N., van de Velde C.J., Kenter G.G., DeRuiter M.C.* Careful dissection of the distal ureter is highly important in nerve-sparing radical pelvic surgery: a 3D reconstruction and immunohistochemical characterization of the vesical plexus. Int. J. Gynecol. Cancer. 2016; 26(5): 959-66. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000709.
44. *Kyo S., Kato T., Nakayama K.* Current concepts and practical techniques of nerve-sparing laparoscopic radical hysterectomy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 207: 80-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.033.
45. *Raspagliesi F.*, Ditto A., Fontanelli R., Solima E., Hanozet F., Zanaboni F., Kusamura S. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. Gynecol. Oncol. 2004; 93(2): 307-14. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.01.048.
46. *Possover M., Stöber S., Plaul K., Schneider A.* Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. Gynecol. Oncol. 2000; 79(2): 154-7. https://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.5919.
47. *Gottschalk E., Lanowska M., Chiantera V., Marnitz S., Schneider A., Brink-Spalink V.* et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. JSLS. 2011; 15(4): 451-9. https://dx.doi.org/10.4293/108680811X13176785203879.
48. *Zhao D., Li B., Wang Y., Liu S., Zhang Y., Zhang G.* Limited energy parametrial resection/dissection during modified laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy. Chin. J. Cancer Res. 2018; 30(6): 647-55. https://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.09.
49. *Carlander J., Koch C., Brudin L., Nordborg C., Gimm O., Johansson K.* Heat production, nerve function, and morphology following nerve close dissection with surgical instruments. World J. Surg. 2012; 36(6): 1361-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00268-012-1471-x.
50. *Carlander J., Johansson K., Lindström S., Velin A.K., Jiang C.H., Nordborg C.* Comparison of experimental nerve injury caused by ultrasonically activated scalpel and electrosurgery. Br. J. Surg. 2005; 92(6): 772-7. https://dx.doi.org/10.1002/bjs.4948.
51. *Wu J., Liu X., Hua K., Hu C., Chen X., Lu X.* Effect of nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function recovery and quality of life in patients with cervical carcinoma. Int. J. Gynecol. Cancer. 2010; 20(5): 905-9. https://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181df99c0.

Поступила 01.11.2022
Принята в печать 02.02.2023
Received 01.11.2022
Accepted 02.02.2023

Сведения об авторах:
Дымова Алиса Владимировна, врач акушер-гинеколога отделения онкохирургии органов таза, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(967)066-02-06, a.dymova@mknc.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Давыдова Ирина Юрьевна, д.м.н., в.н.с. отделения онкохирургии органов таза, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(903)199-07-46, i.davydova@mknc.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Валиев Рамиз Камраддинович, к.м.н., заведующий отделением онкохирургии органов таза, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(926)359-20-60, radiosurgery@bk.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Нурбердыев Максат Байрамович, к.м.н., в.н.с. отделения онкохирургии органов таза, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(926)125-84-88, m.nurberdyev@mknc.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Иванова Лариса Борисовна, к.м.н., заведующая лабораторией гинекологии, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(916)353-25-83, l.ivanova@mknc.ru, 111123 Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Сарыев Мухаммедсахет Нурыевич, врач-онколог отделения онкохирургии органов таза, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(905)787-01-00, m.saryev@mknc.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Логинова Екатерина Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог лаборатории гинекологии, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(985)182-28-58, e.loginova@mknc.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.
Тизилова Евгения Андреевна, врач-онколог отделения онкохирургии органов таза, МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, +7(903)788-72-61, e.tizilova@mknc.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Шоссе энтузиастов, д. 86.

Authors' information:
Alisa V. Dymova, obstetrician-gynecologist at the Department of Oncosurgery of the Pelvic Organs, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(967)066-02-06, a.dymova@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Irina Yu. Davydova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Department of Oncosurgery of the Pelvic Organs, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(903)199-07-46, i.davydova@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Ramiz K. Valiev, PhD, Head of the Department of Oncosurgery of the Pelvic Organs, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(926)359-20-60, radiosurgery@bk.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Maksat B. Nurberdyev, PhD, Leading Researcher at the Department of Oncosurgery of the Pelvic Organs, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(926)125-84-88, m.nurberdyev@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Larisa B. Ivanova, PhD, Head of the Laboratory of Gynecology, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(916)353-25-83, l.ivanova@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Mukhammedsakhet N. Saryev, Oncologist at the Department of Oncosurgery of the Pelvic Organs, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(905)787-01-00, m.saryev@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Ekaterina A. Loginova, PhD, obstetrician-gynecologist at the Gynecology Laboratory, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(985)182-28-58, e.loginova@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.
Evgenia A. Tizilova, Oncologist at the Department of Oncosurgery of the Pelvic Organs, Loginov MCSC, Moscow City Healthcare Department, +7(903)788-72-61, e.tizilova@mknc.ru, 111123, Russia, Moscow, Enthusiastov Highway str., 86.

А.В. ЧАРАЕВА, Н.П. МАКАРОВА, Ю.С. ДРАПКИНА, Е.А. КАЛИНИНА

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ПОНИМАНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

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

Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной научной литературе, о роли маточного и эмбрионального фактора в неудачной имплантации эуплоидных эмбрионов. По ключевым словам «микроРНК», «малые некодирующие РНК», «имплантация эмбриона», «неудача имплантации», «окно имплантации», «лечение бесплодия», «тонкий эндометрий», «рецептивность эндометрия», «молекулярные механизмы», «экспрессия генов» проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных: eLibrary, Medline, PubMed, Embase. Представлена дифференциальная экспрессия определенных микроРНК бластоцист, связанных с неудачей имплантации. Описаны молекулы, участвующие в передаче сигналов матери, которые активируются в трофэктодерме бластоцист. Отражен механизм молекулярной регуляции рецептивности эндометрия, формирования «тонкого» эндометрия и гены, идентифицированные в сетях, которые могут играть определенную роль в развитии «тонкого» эндометрия.

Заключение: *Существующие в настоящее время данные подтверждают перспективность изучения молекулярных механизмов имплантации эмбрионов. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска новых биомаркеров, позволяющих отобрать эмбрионы с хорошим потенциалом имплантации, оценить рецептивность эндометрия для улучшения исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий, уменьшения репродуктивных потерь и рождения здоровых детей.*

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, имплантация, микроРНК, маточный фактор, эмбриональный фактор, женское бесплодие, преимплантационное генетическое тестирование.*

Вклад авторов: Чараева А.В., Макарова Н.П. – сбор и анализ литературных данных; Чараева А.В., Драпкина Ю.С. – обработка исходного материала, написание статьи; Макарова Н.П., Калинина Е.А. – редактирование рукописи статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МЗ РФ № 121040600410-7 «Решение проблемы бесплодия в современных условиях путем разработки клинико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции».

Для цитирования: Чараева А.В., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Калинина Е.А. Новые достижения в понимании молекулярных механизмов имплантации эмбриона человека в программах экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 21-28
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.281

A.V. CHARAEVA, N.P. MAKAROVA, YU.S. DRAPKINA, E.A. KALININA

NEW ADVANCES IN UNDERSTANDING THE MOLECULAR MECHANISMS OF HUMAN EMBRYO IMPLANTATION IN *IN VITRO* FERTILIZATION PROGRAMS

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

The data available in the modern scientific literature on the role of the uterine and embryonic factors in failed euploid embryo implantation were systematically analyzed. The keywords "microRNA", "small non-coding RNA", "embryo implantation", "implantation failure", "implantation window", "infertility treatment", "thin endometrium", "endometrial receptivity", "molecular mechanisms", and "gene expression" were used to search for literature sources in the Russian and foreign databases eLibrary, Medline/PubMed, and Embase. Differential expression of certain blastocyst microRNAs is shown to be associated with implantation failure. The paper describes the molecules involved in the transmission of maternal signals that are activated in the blastocyst trophectoderm. It reflects the mechanism of molecular regulation in endometrial receptivity and that of formation

of a thin endometrium and genes identified in the networks that may play a certain role in the development of the thin endometrium.

Conclusion: *The current evidence supports the promise of studying the molecular mechanisms of embryo implantation. Further investigations are needed to search for new biomarkers to select embryos with their good implantation potential, to assess endometrial receptivity for improving the outcomes of assisted reproductive technology programs, to reduce reproductive losses, and to give birth to healthy babies.*

Keywords: *assisted reproductive technologies, infertility, implantation, microRNA, uterine factor, embryonic factor, female infertility, preimplantation genetic testing.*

Authors' contributions: Charaeva A.V., Makarova N.P. – literature data collection and analysis; Charaeva A.V., Drapkina Yu.S. – starting material processing, writing the article; Makarova N.P., Kalinina E.A. – editing the manuscript of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation was supported by State Assignment No. 121040600410-7 "Solving the problem of infertility under the current conditions, by creating a clinical diagnostic model of infertile marriage and using innovative technologies in assisted reproduction programs" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

For citation: Charaeva A.V., Makarova N.P., Drapkina Yu.S., Kalinina E.A. New advances in understanding the molecular mechanisms of human embryo implantation in in vitro fertilization programs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 21-28 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.281

На сегодняшний день ключевым в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является вопрос: почему перенос эуплоидного эмбриона не приводит к наступлению беременности? Эуплоидия представляет собой значимый предиктор компетентности бластоцисты; тем не менее, около 50% эуплоидных бластоцист не имплантируются в полость матки в программах ВРТ [1].

Неудачная имплантация эмбриона является основным фактором, ограничивающим наступление беременности и вспомогательную репродукцию. Детерминанты имплантации включают потенциал развития эмбриона, рецептивность эндометрия и взаимодействие эмбриона и матери. Многие молекулы участвуют в регуляции имплантации, но их специфические механизмы регуляции остаются неясными. Широко известно, что микроРНК (миРНК) являются транскрипционными регуляторами экспрессии генов, участвуют в имплантации эмбриона. Недавние исследования показывают, что миРНК не только находятся внутри клеток, но также могут высвобождаться клетками во внеклеточную среду через множественные формы упаковки, облегчая межклеточную коммуникацию и предоставляя информацию, связанную с физиологическими и патологическими состояниями [2].

Понимание механизма имплантации оказывает влияние на улучшение исходов программ ВРТ. Открытие внеклеточных миРНК в крови, в жидкости полости матки, в средах для культивирования эмбрионов, а также в самих эмбрионах указывает на необходимость изучения миРНК. Внеклеточные миРНК являются ценными неинвазивными биомаркерами для оценки имплантационного потенциала эмбриона и рецептивности эндометрия [2].

Роль эмбриональных микроРНК в имплантации

Идентификация миРНК в отдельных образцах культуральной среды предлагает уникальные возможности для неинвазивной ранней диагностики имплантации бластоцисты.

Cuman C. et al. [3] измерили экспрессию миРНК в отработанных культуральных средах и продемонстрировали, что концентрация миРНК-661 была значительно выше в средах от бластоцист, которые не имплантировались. МиРНК-661 замедляет прикрепление трофобласта через белок NECTIN1, мембранный белок из группы молекул клеточной адгезии, гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, приводя к неудаче имплантации.

В исследовании Borges E. et al. [4] на отработанных культуральных средах был протестирован набор из семи миРНК (миРНК-21, миРНК-142-3p, миРНК-19b, миРНК-92a, миРНК-20b, миРНК-125a и миРНК-148a), выбранных в соответствии с литературными данными. Экспрессия четырех из семи протестированных миРНК была обнаружена в отработанных культуральных средах. Это исследование подтвердило более высокую концентрацию миРНК-142-3p в среде неимплантировавшихся бластоцист по сравнению с имплантировавшимися. Для трех других миРНК (миРНК-21, миРНК-19b и миРНК-92a) наблюдалась разница в экспрессии, однако она не достигала статистической значимости.

В исследовании Acuña-González R. et al. [5] были проанализированы культуральные среды от 55 эмбрионов. Экспрессия миРНК-191-5p была в 5,2 раза выше в культуральных средах от бластоцист, которые успешно имплантировались, и в 1,6 раза был выше уровень миРНК-24-1-5p в средах, относящихся к бластоцистам, которые не имплантировались. Авторы утверждают, что миРНК-191-5 p может служить биомаркером успешной имплантации, в то время как миРНК-24-1-5p может быть индикатором противоположного исхода. МиРНК-191-5p модулирует два белка, IGF2BP-1 и IGF2R, которые связаны с окном имплантации [5]. Недавно Wang Y. et al. [6] сообщили, что экспрессия миРНК-191-5p модулирует различные белки, два из которых принадлежат к семейству факторов роста инсулинового типа (IGF2BP-1 и IGF2R), связанных с децидуализацией ткани эндометрия, влияя, таким образом, на «диалог» между эмбрионом и эндометрием.

В исследовании Тимофеевой А.В. и соавт. [7] изучался профиль малых некодирующих РНК (миРНК и пиРНК) в культуральной среде эмбриона на 4-е сутки культивирования для идентификации потенциальных биомаркеров качества эмбриона. Применен метод глубокого секвенирования для идентификации спектра малых некодирующих РНК, присутствующих в полости бластоцисты и в культуральной среде эмбриона, количественная оценка которых в 48 образцах культуральной среды эмбрионов, перенесенных в полость матки, была проведена методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Выявлено, что let-7i-5p, let-7b-5p, пиРНК020401, пиРНК16735, пиРНК20497, пиРНК19675 дифференцируют эмбрионы с различной скоростью развития, статистически значимо коррелируют с показателями спермограммы, количеством ооцит-кумулюсных комплексов, степенью зрелости ооцита (количество MII) и его способностью к оплодотворению (количество зигот 2PN2PB). Было показано, что именно эти миРНК вносят наибольший вклад в имплантационный потенциал эмбриона. Пациенткам с неудачными попытками ВРТ в анамнезе рекомендовано включить в алгоритм ведения эмбриологического этапа исследование профиля экспрессии малых некодирующих РНК в среде культивирования. Таким образом, полученные данные позволяют оптимизировать выбор эмбриона и проведение программ ВРТ.

На сегодняшний день обнаружение миРНК производится, не только в культуральных средах бластоцист, но и в клетках трофобласта. Были проведены исследования для выявления тех из них, которые могут быть вовлечены в «диалог» с эндометрием в процессе имплантации бластоцисты. Capalbo A. et al. [8] провели анализ уровней миРНК в отработанных культуральных средах по отношению к клеткам трофэктодермы (ТЭ), а также между имплантированными и неимплантированными эуплоидными бластоцистами. Сравнительный анализ образцов ТЭ и культуральных сред показал, что 96,6% миРНК, обнаруженных в культуральных средах были экспрессированы из клеток ТЭ (миРНК-106a-5p, миРНК-106b-5p, миРНК-146a-5p, миРНК-146b-5p, миРНК-16-5p, миРНК-17-5p, миРНК-186-5p, миРНК-191-5p, миРНК-192-5p, миРНК-193b-3p, миРНК-19b-3p, миРНК-200c-3p, миРНК-203, миРНК-204-5p, миРНК-20a-5p, миРНК-20b-5p, миРНК-218-5p, миРНК-222-3p, миРНК-223-3p, миРНК-24-3p, миРНК-26a-5p, миРНК-28-3p, миРНК-296-5p, миРНК-301a-3p, миРНК-302b-3p, миРНК-302c-3p, миРНК-30b-5p, миРНК-30c-5p, миРНК-328, миРНК-331-3p, миРНК-345-5p, миРНК-367-3p, миРНК-371a-3p, миРНК-373-3p, миРНК-374a-5p, миРНК-376a-3p, миРНК-422a, миРНК-484, миРНК-502-5p, миРНК-509-5p, миРНК-512-3p, миРНК-516b-5p, миРНК-517a-3p, миРНК-517c-3p, миРНК-518b, миРНК-518e-3p, миРНК-519a-3p, миРНК-519c-3p, миРНК-519d, миРНК-520b, миРНК-548a-3p, миРНК-597, миРНК-636, миРНК-9-5p, миРНК-92a-3p, миРНК-95, миРНК-93-5p). Анализ миРНК в средах, собранных у эмбрионов на стадиях дробления и морулы, выявил профиль, аналогичный тому, который наблюдался в отрицательном контроле. Этот анализ показывает, что профилирование миРНК из культуральных сред применимо только к бластоцистам. Также было показано, что в средах от бластоцист, которые имплантировались, уровни миРНК-20a и миРНК-30c значительно выше, по сравнению со средами от бластоцист, которые не имплантировались. Биоинформатический анализ этих миРНК показал, что миРНК-20a модулирует пять генов (*PTEN*, *NRAS*, *MAPK1*, *MYC* и *CCND1*) и дополнительные транскрипты (SOS1, TCF7L1), а миРНК-30c регулирует пять различных транскриптов (APC, KRAS, PIK3CD, SOS1 и FOXO3). МиРНК-20a и миРНК-30c участвуют в 25 различных путях и биологических процессах, 23 из которых играют роль в коммуникациях между бластоцистой и эндометрием: передача клеточных сигналов, межклеточная адгезия и пролиферация клеток эндометрия.

В работе Cimadomo D. et al. [1] была произведена идентификация 29 миРНК в культуральных средах бластоцист, а также во внутренней клеточной массе (ВКМ) и ТЭ этих же бластоцист. Все они, кроме трех, были идентифицированы либо в ВКМ и в ТЭ, либо только в ТЭ, тем самым подтверждая гипотезу о том, что ТЭ бластоцисты представляет собой основной источник миРНК в культуральной среде. Многие миРНК, идентифицированные в культуральных средах бластоцист, принадлежат к четырем кластерам, тесно вовлеченным в клеточную дифференцировку, в развитие беременности. Кластер миРНК хромосомы 19 (C19MC), обнаружен в трофобласте человека, является супрессором клеточной пролиферации. Кластер миРНК-371-373 также важен для преимплантационного развития эмбриона, экспрессируется в недифференцированных клетках и в плаценте. Кластер миРНК-17-92 ассоциирован с успехом имплантации эуплоидной бластоцисты, экспериментально подтвержден для модуляции генов, участвующих в пролиферации и росте клеток эндометрия. Кластер миРНК-302 экспрессируется эмбриональными стволовыми клетками человека и способствует перепрограммированию соматических клеток.

В литературе есть данные о том, что миРНК дифференциально экспрессируются в зависимости от пола, эуплоидности или анеуплоидности эмбриона. Rosenbluth E. et al. [9] определили наиболее высоко экспрессируемые миРНК в бластоцистах человека и сравнили миРНК у эуплоидных и анеуплоидных эмбрионов, а также эмбрионов мужского и женского пола. Из 754 миРНК, проанализированных с помощью массивов Taqman Low Density Array (TLDA), 135 миРНК были обнаружены у эуплоидных эмбрионов. Были идентифицированы миРНК с наиболее высокой экспрессией – миРНК-372, миРНК-512-3p, миРНК-720, миРНК-1274A, миРНК-320, миРНК-302b, миРНК-106a, миРНК-17, миРНК-191, миРНК-484, миРНК-886-3p, миРНК-371-3p, миРНК-302c, миРНК-19b, миРНК-378, миРНК-520c-3p,

миРНК-373, миРНК-146б-5р, миРНК-520Д-3р, миРНК-302d, миРНК-24, миРНК-302a, миРНК-367, миРНК-20a, миРНК-1275, миРНК-30c, миРНК-200C, миРНК-92a, миРНК-151-3p, миРНК-193b, миРНК-1260, миРНК-1244, миРНК-192, миРНК-374a, миРНК-519a, миРНК-454, миРНК-517c, миРНК-302a.

Первоначальный скрининг TLDA идентифицировал 39 миРНК, которые были дифференциально экспрессированы между эуплоидными и анеуплоидными эмбрионами. Все, кроме одной миРНК, были более высоко экспрессированы у эуплоидных эмбрионов. Для подтверждения анализа TLDA было выбрано семь миРНК, по крайней мере, с восьмикратной статистически значимой разницей между двумя группами. Все семь миРНК, выбранные для проверки количественной полимеразной цепной реакции, выше экспрессируются у эуплоидных эмбрионов, чем у анеуплоидных эмбрионов; при этом подтверждена дифференциальная экспрессия миРНК-141, миРНК-27b, миРНК-339-3p и миРНК-345, миРНК-518d-5p. Было определено, что миРНК-27b, миРНК-141, миРНК-339-3p и миРНК-345 кодируются на хромосомах 9, 12, 7 и 14 соответственно. У двух анеуплоидных эмбрионов отсутствовала хромосома (моносомия 14) или участок хромосомы (9q 21.11–qter), которые кодировали миРНК-345 и миРНК-27b соответственно. Программное обеспечение для прогнозирования Targetscan 5 и Diana miR-Path определило 414 генов в известных сигнальных путях, на которые нацелены эти четыре миРНК. Многие из этих путей необходимы для развития эмбриона, клеточного цикла и апоптоза [10].

Первоначальный скрининг TLDA выявил 21 миРНК, которые по-разному экспрессировались между мужскими и женскими эмбрионами. 15 миРНК были более высоко экспрессированы у мужских эмбрионов, а шесть миРНК были более высоко экспрессированы у женских эмбрионов. Было подтверждено, что из миРНК только миРНК-518d-5p достоверно выше экспрессируется в эмбрионах мужского пола, в 5,6 раза.

Гены миРНК организованы в кластеры, которые часто обеспечивают коэкспрессию большинства членов миРНК одного и того же семейства. Самый большой человеческий кластер, простирающийся более чем на 100 тысяч пар нуклеотидов, расположен на хромосоме 19 (C19MC) и имеет 46 пре-миРНК генов, которые экспрессируются исключительно в плаценте. Интересно, что эти миРНК экспрессируются только из аллеля, наследованного от отца. Из высокоэкспрессируемых миРНК пять были из кластера C19MC. Биологическая роль этого кластера неизвестна, но он может регулировать некоторые пути формирования и развития плаценты. Следует отметить, что одна миРНК из C19MC, миРНК-518d, была более высоко экспрессирована у эмбрионов мужского пола, чем у эмбрионов женского пола. МиРНК-518d нацеливается на фактор транскрипции 3, связанный с полом, *mab-3* геном, который, как считается, имеет решающее значение для мужской половой детерминации. Одной из наиболее распространенных миРНК, которая была идентифицирована в бластоцистах человека, была миРНК-372. Эта миРНК является человеческим гомологом кластера миРНК-290-295 у мышей, который, как было показано, играет важную роль в развитии эмбрионов. Исследование нокаута гена миРНК-290-295 привело к снижению скорости развития бластоцисты и снижению фертильности на 75%. Бластоцисты были морфологически нормальными, но самки, которые родились с отсутствием миРНК-290-295, были стерильны из-за недостаточности яичников. В дополнение к его важности для эмбрионального развития, кластер миРНК-290-295 экспрессируется в клетках ВКМ эмбриона мыши, и эти миРНК в большой концентрации присутствуют в эмбриональных стволовых клетках [11].

В программах ВРТ при проведении предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) для отбора эмбрионов с нормальным набором хромосом для переноса используется однократная биопсия ТЭ. Хотя было описано профилирование экспрессии генов предимплантационных эмбрионов человека, на сегодняшний день ни один протокол не позволяет одновременно проводить ПГТ-А и профилирование экспрессии генов на одной биопсии ТЭ.

В 2017 г. был описан первый случай, когда ПГТ-А и анализ экспрессии генов были выполнены на одной и той же биопсии предимплантационного эмбриона человека [12]. Замороженные человеческие бластоцисты, ранее диагностированные как анеуплоидные и доступные для исследования, были подвергнуты повторной биопсии и повторно оценены на соответствие исходному результату ПГТ-А. После сравнения результатов эмбрионального ПГТ-А с предыдущим диагнозом было сообщено о 92% согласованности (65 из 71 образца). Для тех шести образцов, которые не соответствовали предыдущему диагнозу, три были зарегистрированы как эуплоидные (46, XY), а два — как имеющие другие типы анеуплоидии, что связано с мозаицизмом эмбрионов [12]. Для следующего анализа были использованы двадцать замороженных бластоцист человека, ранее диагностированные как анеуплоидные, у каждой из которой было взято три биопсии ТЭ и одна ВКМ. Всего было отобрано 30 генов из панели плюрипотентности стволовых клеток человека для оценки экспрессии генов и их продуктов в эмбрионах человека. Было обнаружено, что фактор дифференцировки роста 3 (GDF3) выше экспрессируется во ВКМ, тогда как хоумбокс-белок-2 каудального типа (CDX2), субъединица ламинина альфа-1 (LAMA1) и ДНК-метилтрансфераза 3-бета (DNMT3B) показали пониженную экспрессию во ВКМ по сравнению с ТЭ. Эмбрионы с трисомией 21 показали значительную экспрессию маркеров клеточной дифференцировки кадгерина-5 (CDH5) и субъединицы ламинина гамма-1 (LAMC1), тогда как бластоцисты с моносомией 21 показали более высокую экспрессию гамма-субъединицы бета 3 рецептора аминомасляной кислоты типа А (GABRB3) и GDF3, которые, как сообщается, экспрессируются в недиффе-

ренцированных клетках [12]. Профили экспрессии генов в эмбрионах с нормальным набором хромосом не оценивались из-за ограниченного доступа к эуплоидным эмбрионам для исследований.

McCallie B. et al. [13] сравнили экспрессию миРНК в биоптатах бластоцист от фертильных женщин с морфологически сходными бластоцистами от пар с мужским фактором бесплодия или синдромом поликистозных яичников. Значительное снижение экспрессии двух миРНК, let-7a и миРНК-24, наблюдалось в бластоцистах, полученных от пациентов с мужским фактором бесплодия, в отличие от бластоцист, полученных из контрольных ооцитов фертильных доноров. Бластоцисты, полученные от пациенток с поликистозными яичниками, показали значительное снижение экспрессии шести миРНК, включая let-7a, миРНК-19a, миРНК-19b, миРНК-24, миРНК-92 и миРНК-93, по сравнению с бластоцистами, полученными из контролей фертильных донорских ооцитов.

Pokrovenko D. et al. [14] оценили возможность использования миРНК let-7 и миРНК-9 в качестве неинвазивных биомаркеров для диагностики наружного генитального эндометриоза. Отмечена достоверная разница в отношении миРНК let-7, в отличие от миРНК-9, между группами с эндометриозом и без него, а также между группами с более клинически и гистологически тяжелым и легким эндометриозом. Сравнение с раковым антигеном-125 (CA-125) показало, что миРНК let-7 является более специфичным тестом, чем CA-125.

МиРНК циркулируют в плазме крови человека, что является более доступным материалом для исследования, чем культуральная среда и биоптаты бластоцист, а выявление корреляции показателей плазмы крови с другими средами, могло бы стать новым направлением для исследования и прогнозирования исходов программ ВРТ. Так, основной целью исследования Freis A. et al. [15] явилось выявление возможных изменений концентрации миРНК в плазме крови и определение связанных с ними сигнальных путей, во время переноса эмбрионов и определения биохимической беременности (в зависимости от результатов ВРТ). Пациентки были разделены на две группы: с биохимической беременностью и без. Между двумя группами не наблюдалось существенных различий в отношении возраста (34–36 лет), индекса массы тела (24–25 кг/м^2) или качества эмбрионов. Исследование показало, что концентрация миРНК-5001, миРНК-4632, миРНК-4327, миРНК-1249-3p и миРНК-5739 значимо изменяется в зависимости от исхода программы ВРТ. В то время как концентрация миРНК-1249 уменьшается в лютеиновую фазу (между переносом эмбриона и подтверждением биохимической беременности) независимо от исхода ВРТ, концентрация миРНК-5739, миРНК-4327 значимо увеличивается в случае имплантации эмбриона. Было показано, что миРНК-5739 модулирует сеть эндоглина в эндотелиальных клетках, полученных из эмбриональных стволовых клеток человека. МиРНК-4327 нацелена на такие гены, как *HOXA3*, *KLF9* или MAP3K2, которые, как известно, играют важную роль в эмбриональном развитии и имплантации [16]. Однако же концентрации миРНК-5001 и -4632 в лютеиновую фазу значительно снижаются, когда беременность не наступила. Было обнаружено, что все миРНК были связаны с регуляцией WNT3 и WNT7a, основных белков пути Wnt, которые ответственны за хетчинг, имплантацию эмбрионов и играют решающую роль в рецептивности эндометрия [17,18]. Это наблюдение выдвигает данные миРНК на первый план, как возможные биомаркеры успеха программ ВРТ; тем не менее, необходимо провести дальнейший анализ с более крупной группой исследования, чтобы определить лучший биомаркер среди выбранных миРНК и, возможно, обнаружить новые миРНК, связанные с ними белки, указывающие на успех имплантации.

Роль маточного фактора в имплантации эмбрионов

В настоящее время особое внимание ученых сконцентрировано на исследовании эндометрия в период имплантационного окна и изучении новых сигнальных молекул, специфически ответственных за имплантацию бластоцисты. Имплантационное окно представляет собой период времени, когда эндометрий максимально восприимчив к имплантации бластоцисты; в этот период происходит активное взаимодействие эмбриона и эндометрия, приводящее к имплантации бластоцисты и наступлению беременности.

Имплантацию можно условно разделить на три этапа: аппозиция, адгезия и инвазия. Во время аппозиции многочисленные мелкие пиноподии на рецептивном эндометрии, развившиеся в результате генерализованного отека стромы на внутренней поверхности матки, переплетаются с микроворсинками на внешней поверхности цитотрофобласта. Кроме того, гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста (HB-EGF) экспрессируется рецептивным эндометрием, а клетки, которые экспрессируют трансмембранный HB-EGF, прикрепляются к бластоцистам, демонстрирующим ErbB4 на своей клеточной поверхности. Активированные бластоцисты усиливают экспрессию HB-EGF, который вызывает экспрессию собственного гена в эндометрии в месте аппозиции бластоцисты. Экспрессия HB-EGF модулируется LIF и приводит к снижению циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), дефицит которой приводит к отторжению имплантации [19]. Экспрессия генов пути Wnt/β-catenin также важна в месте имплантации. Передача сигналов Wnt/β-catenin непосредственно перед адгезией требует активированной бластоцисты и преимплантационной секреции эстрогена в моделях трансгенных мышей [20].

В фазе адгезии различные гликопротеины, углеводные лиганды, рецепторы и интегрины работают вместе, чтобы прикрепить эмбрион к поверхности эндометрия. Несколько интегринов участвуют в имплантации эмбриона. Во время адгезии α5β1, αvβ3, αvβ5 и αvβ6 экспрессируются эмбрионом, а α1β1, α6β1 и α7β1 впоследствии вовлекаются в

инвазию [21]. Лиганд остеопонтин эпителиального происхождения связывает интегрин αvβ3 на материнской поверхности, поддерживая адгезию [22]. Далее, во время адгезии молекулы l-селектина презентируются на поверхности бластоцисты, а лиганды олигосахаридов селектина экспрессируются в праймированном эндометрии. Интересно, что интегрины являются динамичными с α5β1, начиная с внутренней клеточной массы на раннем этапе развития эмбриона, а затем транслоцируются в клетки трофобласта, которые внедряются в эндометрий во время имплантации [23].

Инвазия зависит от проницаемости сосудов эндометрия, а децидуализация опосредована синтезом простагландинов ЦОГ1 и ЦОГ2. Различные клеточные молекулы необходимы для нормальной имплантации, а их избыточное накопление или потеря могут быть связаны с необъяснимым бесплодием. На самом деле считается, что имплантация настолько зависит от этих медиаторов, что интегрины были предложены в качестве потенциальных биомаркеров бесплодия в будущем [24, 25].

Пролиферативная фаза менструального цикла женщины является критическим периодом, который закладывает основу для последующей рецептивно-секреторной фазы. Хотя эндометриальные железы и их секреция необходимы для имплантации и выживания эмбриона, пролиферативная фаза, во время которой формируются эти железы, редко исследовалась. Существует предположение, что изменения в секретируемом протеоме эндометрия женщин с идиопатическим бесплодием будут отражать нарушение пролиферативной фазы регенерации эндометрия.

Исследование Fitzgerald H. et al. [26], посвященное протеомному профилю лаважа матки в пролиферативной фазе, показало, что 19 белков, включая белок внеклеточного матрикса 1 (ECM1), были поразному экспрессированы у женщин с идиопатическим бесплодием, по сравнению с контрольной группой. Протеомный анализ выявил четыре белка, экспрессия которых в группе женщин с диагнозом женское бесплодие значительно снижена, по сравнению с группой фертильных женщин, включая SFRP4, CD44, ECM1, TGFBI, а экспрессия TGM2, IGHG4, напротив, была увеличена. Анализ генов выявил роль белков CD44, SFRP4 и ECM1 в развитии желез эндометрия. Семь белков были уникальными для фертильной группы – FLNA, PZP, OVGP1, HSP90B1, ANXA6, RPS3, SEPT2, а шесть, включая изоаспартилпептидазу/L-аспарагиназу (ASRGL1), AHNAK, CMPK1 , PGM1, CRNN, SBSN, были уникальными для бесплодной группы. Анализ показал, что эти белки участвуют в клеточной коммуникации.

Эндометрий является незаменимым фактором для имплантации и беременности, а увеличение толщины эндометрия способствует увеличению частоты наступления беременности. Толщина эндометрия <7 мм обычно считается субоптимальной для переноса эмбрионов и приводит к снижению вероятности беременности. У пациентов с синдромом Ашермана, повторяющимися выскабливаниями или инвазивным эндометритом нарушается регенерация эндометрия, что приводит к фиброзному и «тонкому» эндометрию [27]. Пациентки с «тонким» или фиброзным эндометрием более подвержены нарушениям менструального цикла и особенно нарушению фертильности [28]. Транскриптомный анализ необходим для понимания возникновения и патогенетического механизма «тонкого» эндометрия. Только в одном существующем исследовании сообщалось о глобальных изменениях в транскриптомном профиле генов в клетках «тонкого» эндометрия в середине лютеиновой фазы [29]. В исследовании сравнивались транскриптомные профили группы пациентов с нормальной толщиной эндометрия и группы пациентов с «тонким» эндометрием с использованием платформы Gene Chip Human Genome U133 Plus 2.0 Array. 318 генов были сверхэкспрессированы в «тонком» эндометрии, а экспрессия 322 генов была подавлена. Путем анализа взаимодействий между миРНК и их мишенями было обнаружено, что некоторые жизненно важные пути, включая MAPK, p53, PI3K-Akt и передачу сигналов Wnt, участвуют в формировании «тонкого» эндометрия [30].

В исследовании Zong L. et al. [31] были изучены регуляторные сети миРНК-мРНК, предоставлен профиль основного механизма формирования «тонкого» эндометрия, и гены, которые могут играть определенную роль в развитии «тонкого» эндометрия. В общей сложности 1093 дифференциально экспрессируемых гена и 72 дифференциально экспрессируемых миРНК были идентифицированы в «тонком» эндометрии, по сравнению с контрольными соседними нормальными клетками эндометрия. Анализ экспрессии генов показал, что затронуты такие биологические процессы как ангиогенез, регуляция клеточного роста сигнальных путей Wnt. Множество генов *(CAV1, MET, MAL2, миРНК-138, ARHGAP6, CLIC4, RRAS, AGFG1, миРНК-200* и *миРНК-429*) было идентифицированы путем создания регуляторных сетей миРНК-мРНК. Экспрессия CAV1 связана с пролиферацией клеток. MET, рецептор инсулиноподобного фактора роста, влияет на функции эндометрия.

В последнее время было обнаружено, что все больше и больше миРНК связаны с рецептивностью эндометрия, дифференцировкой эндометриальных стромальных клеток, развитием эмбриона и имплантацией [32]. Экспрессия миРНК-27a-3p и миРНК-124-3p снижалась в эндометрии при хроническом эндометрите [33]. Экспрессия миРНК-449a, миРНК-3135b и миРНК-345-3p может способствовать рецептивности эндометрия при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов [34]. Члены семейства миРНК-30 и миРНК-200 неоднократно признавались важными миРНК в регуляции рецептивности эндометрия [35]. Измененная экспрессия миРНК-200 может негативно регулировать развитие и децидуализацию эндометрия и играет важную роль в регуляции нормального развития эндометрия.

На сегодняшний день показано, что в успешной имплантации эмбриона ключевую роль играет

баланс между рецептивностью и селективностью эндометрия. Высокорецептивный, но малоселективный эндометрий позволяет имплантироваться эмбрионам «низкого качества», что приводит к высокому риску выкидыша. И наоборот, высокоселективный, но малорецептивный эндометрий снижает вероятность успешной имплантации эмбриона «хорошего качества». Компетентные для развития эмбрионы человека выделяют сериновые протеазы, которые активируют эпителиальный канал Na+ (ENaC), находящийся на люминальных эпителиальных клетках, вызывая сигнализацию кальция и, в конечном счете, индукцию факторов, таких как ЦОГ-2, участвующих в имплантации эмбриона и его развитии. Напротив, люминальный эпителий не может быть большим барьером для эмбрионов, нарушенных в развитии, которые характеризуются чрезмерным производством протеазы. Однако расширения эндоплазматического ретикулума в лежащих децидуализирующих клетках делают их особенно чувствительными к аномальным эмбриональным сигналам, что приводит к протеотоксическому стрессу, активному устранению ключевых децидуальных факторов, распаду тканей и, в конечном счете, устранению имплантации эмбрионов, с нарушенным развитием. Недавние достижения в понимании молекулярной регуляции рецептивности эндометрия и в методах исследования эндометрия на молекулярном уровне предлагают новое понимание роли эндометрия в успешности имплантации эмбриона [36].

Заключение

Существующие в настоящее время данные подтверждают перспективность изучения молекулярных механизмов имплантации эмбрионов. Анализ миРНК является новым рубежом диагностики состояния репродуктивной системы женщины. Минимально инвазивное исследование миРНК в жидкостях и тканях организма открыло новый путь, по которому можно понять механизм нарушения «диалога» между эмбрионом и эндометрием. Расширенные панели миРНК и успехи в области биоинформатики могут сделать более надёжными прогнозы имплантации эмбриона в полость матки, тем самым повышая эффективность ВРТ. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска новых биомаркеров, позволяющих отобрать эмбрионы с хорошим потенциалом имплантации, оценить рецептивность эндометрия для улучшения исходов программ ВРТ, уменьшения репродуктивных потерь и рождения здоровых детей.

Литература/References

1. *Cimadomo D., Rienzi L., Giancani A., Alviggi E., Dusi L., Canipari R.* et al. Definition and validation of a custom protocol to detect miRNAs in the spent media after blastocyst culture: searching for biomarkers of implantation. Hum. Reprod. 2019; 34(9): 1746-61. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez119.
2. *Liang J., Wang S., Wang Z.* Role of microRNAs in embryo implantation. Reprod. Biol. Endocrinol. 2017; 15(1): 90. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-017-0309-7.
3. *Cuman C., Van Sinderen M., Gantier M.P., Rainczuk K., Sorby K., Rombauts L.* et al. Human blastocyst secreted microRNA regulate endometrial epithelial cell adhesion. EBioMedicine. 2015; 2(10): 1528-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.003.
4. *Borges E., Setti A.S., Braga D.P.A.F., Geraldo M.V., Figueira R. de C.S., Iaconelli A.* miR-142-3p as a biomarker of blastocyst implantation failure - a pilot study. J. Bras. Reprod. Assist. 2016; 20(4): 200-5. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20160039.
5. *Acuña-González R.J., Olvera-Valencia M., López-Canales J.S., Lozano-Cuenca J., Osorio-Caballero M., Flores-Herrera H.* MiR-191-5p is upregulated in culture media of implanted human embryo on day fifth of development. Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 109. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00786-1.
6. *Wang Y., Lv Y., Gao S., Zhang Y., Sun J., Gong C.* et al. MicroRNA profiles in spontaneous decidualized menstrual endometrium and early pregnancy decidua with successfully implanted embryos. PLoS One. 2016; 11: e0143116. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143116.
7. *Тимофеева А.В., Калинина Е.А., Драпкина Ю.С., Чаговец В.В., Макарова Н.П., Сухих Г.Т.* Оценка качества эмбриона по профилю экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона в программах ВРТ. Акушерство и гинекология. 2019; 6: 78-86. [Timofeeva A.V., Kalinina E.A., Drapkina Yu.S., Chagovets V.V., Makarova N.P, Sukhikh G.T. Embryo quality assessment by the small noncoding RNA expression profile in an embryo culture medium in assisted reproductive technology programs. Obstetrics and Gynecology. 2019; (6): 78-86. (in Russian)] https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.79-86.
8. *Capalbo A., Ubaldi F.M., Cimadomo D., Noli L., Khalaf Y., Farcomeni A.* et al. MicroRNAs in spent blastocyst culture medium are derived from trophectoderm cells and can be explored for human embryo reproductive competence assessment. Fertil. Steril. 2016; 105(1): 225-3.e1-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.014.
9. *Rosenbluth E.M., Shelton D.N., Sparks A.E.T., Devor E., Christenson L., Van Voorhis B.J.* MicroRNA expression in the human blastocyst. Fertil. Steril. 2013; 99(3): 855-61.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.001.
10. *Papadopoulos G.L., Alexiou P., Maragkakis M., Reczko M., Hatzigeorgiou A.G.* Diana-mirPath: Integrating human and mouse microRNAs in pathways. Bioinformatics. 2009; 25(15): 1991-3. https://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btp299.
11. *Medeiros L.A., Dennis L.M., Gill M.E., Houbaviy H., Markoulaki S., Fu D.* et al. Mir-290–295 deficiency in mice results in partially penetrant embryonic lethality and germ cell defects. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(34): 14163-8. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1111241108.
12. *Marin D., Wang Y., Tao X., Scott R., Treff N.* Comprehensive chromosome screening and gene expression analysis from the same biopsy in human preimplantation embryos. Mol. Hum. Reprod. 2017; 23(5): 330-8. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gax014.
13. *McCallie B., Schoolcraft W.B., Katz-Jaffe M.G.* Aberration of blastocyst microRNA expression is associated with human infertility. Fertil. Steril. 2010; 93(7): 2374-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.069.
14. *Pokrovenko D., Vozniuk V., Medvediev M.* MicroRNA let-7: A promising non-invasive biomarker for diagnosing and treating external genital endometriosis. Turk. J. Obstet. Gynecol. 2021; 18(4): 291-7. https://dx.doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.07277.
15. *Freis A., Keller A., Ludwig N., Meese E., Jauckus J., Rehnitz J.* et al. Altered miRNA-profile dependent on ART outcome in early pregnancy targets Wnt-pathway. Reproduction. 2017; 154(6): 799-805. https://dx.doi.org/10.1530/REP-17-0396.
16. *Kranc W., Budna J., Chachu A., Borys S., Bryja A., Rybska M.* et al. «Cell migration» is the ontology group differentially expressed in porcine oocytes before and after in vitro maturation: a microarray approach. DNA Cell Biol. 2017; 36(4): 273-82. https://dx.doi.org/10.1089/dna.2016.3425.

17. *Tepekoy F., Akkoyunlu G., Demir R.* The role of Wnt signaling members in the uterus and embryo during pre-implantation and implantation. J. Assist. Reprod. Genet. 2014; 32(3): 337-46. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-014-0409-7.
18. *Virant-Klun I., Ståhlberg A., Kubista M., Skutella T.* MicroRNAs: from female fertility, germ cells, and stem cells to cancer in humans. Stem Cells Int. 2016; 2016: 3984937. https://dx.doi.org/10.1155/2016/3984937.
19. *Chobotova K., Spyropoulou I., Carver J., Manek S., Heath J.K., Gullick W.J.* et al. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst. Mech. Dev. 2002; 119(2): 137-44. https://dx.doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00342-8.
20. *Mohamed O.A., Jonnaert M., Labelle-Dumais C., Kuroda K., Clarke H.J., Dufort D.* Uterine Wnt/beta-catenin signaling is required for implantation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005; 102(24): 8579-84. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0500612102.
21. *Bloor D.J., Metcalfe A.D., Rutherford A., Brison D.R., Kimber S.J.* Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development. Mol. Hum. Reprod. 2002; 8(3): 237-45. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/8.3.237.
22. *Kang Y.J., Forbes K., Carver J., Aplin J.D.* The role of the osteopontin-integrin alphavbeta3 interaction at implantation: functional analysis using three different in vitro models. Hum. Reprod. 2014; 29(4): 739-49. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det433.
23. *Cha J., Sun X., Dey S.K.* Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat. Med. 2012; 18(12): 1754-67. https://dx.doi.org/10.1038/nm.3012.
24. *Chen G., Xin A., Liu Y., Shi C., Chen J., Tang X.* et al. Integrins beta1 and beta3 are biomarkers of uterine condition for embryo transfer. J. Transl. Med. 2016; 14(1): 303. https://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-1052-0.
25. *Dorostghoal M., Ghaffari H.O.A., Shahbazian N., Mirani M.* Endometrial expression of beta3 integrin, calcitonin and plexin-B1 in the window of implantation in women with unexplained infertility. Int. J. Reprod. Biomed. 2017; 15(1): 33-40. https://dx.doi.org/10.29252/ijrm.15.1.33.
26. *Fitzgerald H.C., Evans J., Johnson N., Infusini G., Webb A., Rombauts L.J.R.* et al. Idiopathic infertility in women is associated with distinct changes in proliferative phase uterine fluid proteins. Biol. Reprod. 2018; 98(6): 752-64. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioy063.
27. *Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., Marofi F., Negargar S., Yousefi M.* Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: stem cell- based therapy. Biomed. Pharmacother. 2018; 102: 333-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.091.
28. *Du J., Lu H., Yu X., Dong L., Mi L., Wang J.* et al. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium: a protocol for systematic review. Medicine (Baltimore). 2020; 99(12): e19111. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000019111.
29. *Maekawa R., Taketani T., Mihara Y., Sato S., Okada M., Tamura I.* et al. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. Reprod. Med. Biol. 2017; 16(2): 206-27. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12030.
30. *Le A.W., Shan L.L., Dai X.Y., Xiao T.H., Li X.R., Wang Z.H.* et al. PI3K, AKT, and P-AKT levels in thin endometrium. Genet. Mol. Res. 2016; 15(1). https://dx.doi.org/10.4238/gmr.15017184.
31. *Zong L., Zheng S., Meng Y., Tang W., Li D., Wang Z.* et al. Integrated transcriptomic analysis of the miRNA–mRNA interaction network in thin endometrium. Front. Genet. 2021; 12: 589408. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.589408.
32. *Paul A.B.M., Sadek S.T., Mahesan A.M.* The role of microRNAs in human embryo implantation: a review. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(2): 179-87. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1326-y.
33. *Di Pietro C., Caruso S., Battaglia R., Iraci Sareri M., La Ferlita A., Strino F.* et al. MiR-27a-3p and miR-124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by Chronic Endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity. Am. J. Reprod. Immunol. 2018; 80(3): e12858. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12858.
34. *Mu Y., Li Q., Cheng J., Shen J., Jin X., Xie Z.* et al. Integrated miRNA-seq analysis reveals the molecular mechanism underlying the effect of acupuncture on endometrial receptivity in patients undergoing fertilization: embryo transplantation. 3 Biotech. 2020; 10(1): 6. https://dx.doi.org/10.1007/s13205-019-1990-3.
35. *Rekker K., Altmae S., Suhorutshenko M., Peters, M., Martinez-Blanch J.F., Codoner F.M.* et al. A two-cohort RNA-seq study reveals changes in endometrial and blood miRNome in fertile and infertile women. Genes (Basel). 2018; 9(12): 574. https://dx.doi.org/10.3390/genes9120574.
36. *Macklon N.S. Brosens J.J.* The human endometrium as a sensor of embryo quality. Biol. Reprod. 2014; 91(4): 98. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.114.122846.

Поступила 25.11.2022
Принята в печать 02.12.2022
Received 25.11.2022
Accepted 02.12.2022

Сведения об авторах:
Чараева Анна Владимировна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(906)352-07-16, ashcherina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2356-586X, 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, +7(926)409-74-32, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.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, +7(916)950-07-45, julia.drapkina@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Калинина Елена Анатольевна, д.н.н., профессор, 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, +7(495)438-07-88, e_kalinina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anna V. Charaeva, Clinical resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)352-07-16, ashcherina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2356-586X, 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, +7(926)409-74-32, np_makarova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Yulia S. Drapkina, PhD, 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, +7(916)950-07-45, julia.drapkina@gmail.com, 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 for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-07-88, e_kalinina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.

А.В. КОРНИЕНКО, А.В. НИТЧЕНКО, П.В. ТРОШИН, А.В. ПЫРЕГОВ

БЛОКАДЫ НЕРВОВ ПОПЕРЕЧНОГО ПРОСТРАНСТВА ЖИВОТА В КОНЦЕПЦИИ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

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

Одним из основных элементов стратегии активного хирургического лечения (Fast Track Surgery) или ускоренного восстановления после операции (ERAS) является активизация пациента в раннем послеоперационном периоде после любой хирургической операции; однако это не достижимо без контроля над болью в раннем послеоперационном периоде. При этом операция кесарева сечения не является исключением. Неоптимальная анальгезия связана с задержкой функционального восстановления, задержкой мобилизации, что может увеличить риск тромбоэмболических осложнений, отсрочить ранний контакт матери и ребенка и увеличить риск послеродовой депрессии. Современный подход адекватной анальгезии включает в себя принцип мультимодальности, обеспечивающий воздействие на все компоненты ноцицептивного импульса. Применение эпидуральной анестезии, а также блокады нервов нейрофасциального пространства живота (QL- или TAP-block, ESP-block), которая представляет собой разновидность периферической регионарной блокады нервов, участвующих в иннервации передней брюшной стенки, играют уникальную роль в мультимодальных схемах обезболивания после операции кесарева сечения, а также позволяют уменьшить количество опиоидов, что является важным элементом Fast Track концепции.

Заключение: *Перспективными методами регионарного обезболивания после TAP-блока могут стать QL-block и ESP-block. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования безопасности для определения риска токсичности и эффективности блокад брюшной стенки живота и их влияния на висцеральный компонент боли после операции кесарева сечения.*

Ключевые слова: *Fast Track Surgery, ERAS, TAP (transversus abdominis plane)-блокада, блокада подвздошно-пахового нерва; блокада подвздошно-подчревного нерва, подвздошно-паховая/подвздошно-подчревная блокада; кесарево сечение, послеоперационное обезболивание.*

Вклад авторов: Пырегов А.В. – разработка концепции, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Корниенко А.В., Трошин П.В., Нитченко А.В. – разработка концепции, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.
Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Корниенко А.В., Нитченко А.В., Трошин П.В., Пырегов А.В. Блокады нервов поперечного пространства живота в концепции ускоренного восстановления после операции кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 29-34
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.271

A.V. KORNIENKO, A.V. NITCHENKO, P.V. TROSHIN, A.V. PYREGOV

TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE NERVE BLOCKS IN THE CONCEPT OF ENHANCED RECOVERY AFTER A CESAREAN SECTION

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

One of the main elements of the strategy of fast track surgery or enhanced recovery after surgery (ERAS) is to activate a patient in the early postoperative period after any surgery; however, this is not achievable without pain control in the early postoperative period. In this case, cesarean section is no exception. Non-optimal analgesia is associated with delayed functional recovery, delayed mobilization, which may increase the risk of thromboembolic events, delay early mother-infant contact, and increase the risk of postpartum depression. The modern approach

to adequate analgesia includes the principle of multimodality, which has an impact on all components of a nociceptive impulse. Epidural anesthesia, as well as abdominis neurofascial plane nerve block (quadratus lumborum (QL) or transversus abdominis plane (TAP) block, erector spinae plane (ESP) block), which is a variety of peripheral or regional block of the nerves involved in the innervation of the anterior abdominal wall, play a unique role in multimodal pain management regimens after a cesarean section, and also allow the amount of opioids to be reduced, which is an important element of the Fast Track concept.

Conclusion: *QL block and ESP block can become promising methods for regional anesthesia after TAP block. Further randomized controlled safety trials are needed to identify the risk of the toxicity and efficacy of abdominal wall blocks and their impact on the visceral component of pain after a caesarean section.*

Keywords: *Fast Track Surgery, ERAS, TAP (transversus abdominis plane) block, ilioinguinal nerve block; iliohypogastric nerve block, ilioinguinal/iliohypogastric block; cesarean section, postoperative pain relief.*

Authors' contributions: Pyregov A.V. – concept development, analysis and interpretation of the findings, text preparation and editing, approval of the final version of the article; Kornienko A.V., Troshin P.V., Nitchenko A.V. – concept development, data collection, analysis and interpretation of the findings, text preparation and editing, approval of the final version of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no manifest and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Kornienko A.V., Nitchenko A.V., Troshin P.V., Pyregov A.V. Transversus abdominis plane nerve blocks in the concept of enhanced recovery after a cesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 29-34 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.271

Концепция «Fast track surgery», в настоящее время широко известная в хирургии, является мультимодальной программой, направленной на оптимизацию всех этапов хирургического лечения пациентов (предоперационный, интраоперационный и послеоперационный), а также на определение критериев безопасной выписки пациента из стационара. Ее также называют «хирургией быстрого восстановления», или «ускорением выздоровления после хирургии»; но для русскоязычного уха, наверное, более приемлемым термином будет «концепция ранней ускоренной реабилитации». Данную концепцию предложил датский исследователь Хенрик Келет (Henrik Kehlet) на основе выполненного им системного анализа осложнений в плановой хирургии. Сначала эта программа с большим успехом была применена в кардиохирургической практике, затем в ортопедии, гинекологии и общехирургической практике; но наибольшее развитие и успех она получила в области колопроктологии. Именно для этой области Хенрик Келет разработал 18 классических компонентов программы, многие из которых теперь стали рутинной практикой в акушерстве. Аналогичной стратегией Fast track концепции являются «программы ускоренной послеоперационной реабилитации» – ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) или RRSP (Rapid Recovery after Surgery Programs). Данный подход позволяет сократить время нахождения пациента в стационаре, потенцировать все составляющие лечебного процесса для быстрой нормализации жизненно важных функций организма, минимизировать последствия хирургической травмы и быстро вернуть пациента к обычной жизни [1, 2].

Эпидемиология

Кесарево сечение (КС) является уникальной мерой сохранения здоровья и жизни матери или плода, но глобальный рост его частоты вызывает тревогу [3]. В 1990–2014 гг. в мире был отмечен скачок частоты КС с 6,7 до 19,1% (в отдельных странах от 3,1 до 45,8%) со среднегодовой частотой прироста 4,4 (от 0,7 до 8,5%) [4].

В Российской Федерации, по данным разных источников, частота КС составляет от 24,2 до 67,0% и зависит от уровня и профиля оказания медицинской помощи. В учреждениях I уровня частота оперативного родоразрешения составляет 19,0–24,2%, на II уровне – 30–37%, на III уровне – 35–40%, а в специализированных научных центрах может доходить до 70% [5, 6].

За последние 10 лет в России частота КС, по сравнению с 2005 г. увеличилась более чем в 2 раза: в 2005 г. –17,9 % , в 2016 г. – 28,0%, в 2017 г. 29,2%, в 2018 г. – 30,1% [7].

Боль после операции кесарева сечения

КС стало одной из наиболее часто выполняемых хирургических операций во всем мире. Соматический компонент послеоперационной боли при лапаротомии обусловлен прямой травматизацией тканей передней брюшной стенки. Висцеральный компонент болевого синдрома реализуется развитием патологических стимулов во внутренних органах и проводится симпатическими волокнами. В работе Gerbershagen H.J. et al. был проведен анализ показателей боли в первый день после хирургического вмешательства, включавший более 70 тыс. пациентов. Анализу были подвергнуты 40 различных областей хирургии. Оценку интенсивности боли проводили на основе цифровой рейтинговой шкалы от 0 до 10. Данное исследование демонстрирует, что самую высокую оценку боли отмечали акушерские пациентки после оперативного родоразрешения [8].

Острая и хроническая боль после КС зависит в основном от типа кожного разреза и последующего доступа в полость таза по отношению к соматической иннервации брюшной стенки [9].

В систематическом обзоре Gizzo S. et. al. были собраны данные о 4771 пациентке, перенесших КС, в отношении связи между хирургическими методами и послеоперационными исходами, определяемыми как острая или хроническая боль, а также желанием будущей беременности. Разрез Misgav-Ladach имел значительное преимущество с точки зрения уменьшения послеоперационной острой и хронической боли [10].

Существует много руководств по ускоренному восстановлению пациентов после операции КС. И все они сводятся к тому, что пациентам необходимы адекватное обезболивание, тромбопрофилактика, раннее начало энтерального питания, ранняя мобилизация и перевод из отделения реанимации. При этом возможность обеспечить адекватное обезболивание является одной из основных проблем. Неоптимальная анальгезия является причиной задержки функционального восстановления и мобилизации, что может увеличить риск тромбоэмболических осложнений, отсрочить ранний контакт матери и ребенка и увеличить риск послеродовой депрессии [11].

Современный подход адекватной анальгезии включает в себя принцип мультимодальности, обеспечивающий воздействие на все компоненты ноцицептивного импульса, что достигается применением комбинации различных методов регионарной анестезии и (или) назначением наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола. Традиционно для анальгезии в послеоперационном периоде применяют наркотические анальгетики. При этом использование опиатов приводит к ряду нежелательных побочных эффектов, таких, как угнетение сознания, дыхательного центра, развитие пареза желудочно-кишечного тракта, кожный зуд. Применение этих препаратов в высокой дозе обусловливает увеличение частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты, а также выраженности посленаркозной депрессии [12].

Эпидуральная анальгезия, а также блокады нервов нейрофасциального пространства живота, которые представляют собой разновидность периферической регионарной блокады нервов, участвующих в иннервации передней брюшной стенки, играют уникальную роль в мультимодальных схемах обезболивания после операции КС, а также позволяют уменьшить количество опиоидов, что является важным элементом Fast track концепции. Исследования эффективности и безопасности данных методов последнего десятилетия говорят о высоком качестве достигнутого обезболивания и возможности снизить расход наркотических анальгетиков, а, следовательно, и связанных с их применением побочных эффектов [13]. Однако, применение эпидуральной анальгезии связано с рядом неврологических, травматических и септических осложнений. В связи с этим видится перспективным применение блокад нейрофасциального пространства живота, обладают меньшим количеством осложнений, обеспечивая при этом более качественную анальгезию, и, как следствие, более раннюю вертикализацию пациенток после операции КС.

Виды периферических блокад, используемых после операции кесарева сечения

Блокада подвздошно-подчревного (Iliohypogastric), подвздошно-пахового (Ilioinguinal) нервов (IL/IH)

Huffnagle J.H. et al. не наблюдали различий в уровне послеоперационной боли при использовании блокады IL/IH после спинальной анестезии [14]. Bell E. et al. также изучали уровень послеоперационной боли у женщин после операции КС в условиях спинальной анестезии, которым использовали блокады IL/IH с несколькими инъекциями [15]. Авторы обнаружили, что женщинам, получавшим блокаду IL/IH, требовалось меньше опиоидов после операции. IL/IH, по сравнению с другими блоками, имеет меньшую степень дерматомного распространения и, следовательно, меньший потенциал для облегчения висцеральной боли [16].

Инфильтрация местного анестетика в рану (CWI)

CWI обеспечивает местную блокаду непосредственно в ране нервов, окружающих катетер, установленный в месте операции. Группа авторов в 2020 г. провела мета-анализ, который включал в себя 42 исследования и 2906 пациентов. Они выполнили сравнение блокады поперечного пространства живота (TAPB) с CWI или непрерывной инфузией местного анестетика в рану. Авторы приходят к выводу, что при отсутствии интратекального введения морфина, однократные TAPB и WC являются эффективными опиоидсберегающими стратегиями. Не было существенных различий в группах TAPB, WC и WI в отношении 24-часовой оценки боли, времени до первой анальгезии, послеоперационной тошноты и рвоты, седации и зуда. При интратекальном введении морфина добавление этих методов не дает дополнительных преимуществ[17].

Erector Spinae Plane Block (ESPB)

В 2016 г. появилось описание новой блокады – ESPB. Данная блокада была впервые успешно применена у 4 пациентов с болью в грудной клетке различного генеза (посттравматической и послеоперационной) и оказалась достаточно эффективной [18].

Kot P. et al. пришли к выводу, что ESPB является эффективной техникой обезболивания на многих уровнях. Ее возможно использовать, как хорошую альтернативу, особенно в случаях, когда метод первого выбора представляет собой значительный риск или прямо противопоказан [19]. ESPB была описана, как эффективная альтернатива, когда паравертебральная или эпидуральная блокада противопоказана из-за отказа пациента [20–22], тромбоцитопении [23, 24], антитромбоцитарной [25], антикоагулянтной терапии [26] или коагулопатии [27]. Другие авторы показали ее эффективность в каче-

стве терапии второй линии после неудачной установки эпидурального катетера [28].

Также Boules M.L. et al. сообщают, что ESPB по сравнению с TAPB, обеспечивает более эффективное обезболивание, имеет более продолжительное обезболивающее действие, продлевает время до первой потребности в анальгетике, связана с меньшим потреблением трамадола и может использоваться при мультимодальной анальгезии и опиоид-сберегающем лечении [28].

Блокада поперечного пространства живота (TAPB)

TAPB является наиболее изученной блокадой. Это блокада эффективна после операции КС, когда невозможно нейроаксиальное введение морфина, или когда требуется общая анестезия. Данная блокада позволяет эффективно воздействовать на соматическую ноцицептивную афферентацию с передней брюшной стенки, однако она не воздействует на висцеральный компонент боли. В литературе содержатся сведения о том, что во время беременности происходит редукция нервных окончаний в миометрии, а некоторые пациентки после выполнения TAPB отмечают интенсивные боли во время сокращения матки, чем продиктована необходимость дополнительного обезболивания [29].

El-Boghdadly K. et al. в своем мета-анализе, который включал в себя 31 исследование и 2188 пациентов, сравнивают TAPB и блокады квадратной мышцы поясницы (QLB). Авторы заявляют о том, что QLB и TAPB обеспечивают одинаковый уровень послеоперационной аналгезии и хороший опиоидсберегающий эффект, но не дают дополнительного преимущества на фоне интратекального морфина [30].

Обзорное исследование случаев системной токсичности местных анестетиков с 2014 по 2016 гг. выявило 47 наблюдений. Из них 17% были связаны с инфильтрацией тканей. Лишь некоторые из них были связаны с TAPB, и ни один – с QLB. Необходимы дальнейшие исследования для определения риска токсичности при сравнении блокад брюшной стенки [31].

Блокада квадратной мышцы поясницы (Quadratus Lumborum Block, QLB)

В 2007 г. первое описание блокады QLB было преподнесено, как вариант TAPB, а немного позже блокада обрела собственной название. Данная блокада выполняется исключительно под ультразвуковым контролем, а техника выполнения минимизирует повреждение органов брюшной полости [32]. QLB имеет несколько методов доступа (передний, латеральный, задний и внутримышечный) [33].

Blanco R. et al. в своей работе пришли к выводу, что QLB была более эффективной в снижении потребности в морфине, чем TAPB после операции КС. Этот эффект наблюдался до 48 ч после операции [13].

В исследовании Krohg A. et al. QLB снижала послеоперационную интенсивность боли, как часть мультимодальной схемы обезболивания [34].

Liu X. et al. провели всесторонний поиск в PubMed, EMBASE, EBSCO, Кокрановской библиотеке, Web of Science и CNKI на предмет рандомизированных контролируемых испытаний, в которых сравнивали QLB и TAPB для купирования боли у пациентов, перенесших абдоминальную операцию, и пришли к выводу что QLB обеспечивает лучшее обезболивание при меньшем потреблении опиоидов, чем TAPB после абдоминальной хирургии. Кроме того, нет различий между TAPB и QLB в отношении послеоперационной тошноты и рвоты [35].

Salama E.R. в своей работе пришел к выводу, что QLB и ITM (интратекальное введение морфина) являются эффективными режимами обезболивания после КС. Однако QLB обеспечивает более продолжительное обезболивание, снижает общее послеоперационное потребление морфина и повышает удовлетворенность пациентов [36].

Поясничная паравертебральная блокада (PVB)

Большая часть информации по использованию PVB в качестве метода обезболивания после операции КС носит эпизодический характер, а исследований, сравнивающих эффективность PVB и других блокад недостаточно. Однако ключевым преимуществом PVB является его использование, когда нейроаксиальная анальгезия противопоказана [16].

В опубликованной литературе основное внимание уделяется PVB для обезболивания родов, что может дать некоторое представление об ее потенциальной роли в обезболивании при КС.

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол являются критически значимыми препаратами для стартовой терапии обезболивания после операции КС. TAPB остается рутинной блокадой из-за легкости и быстроты ее выполнения, хорошего анальгетического эффекта. Остальные методики требуют более глубокого изучения, чтобы быть рекомендованными для рутинного применения.

Перспективными методами регионарного обезболивания после TAPB могут стать QLB и ESPB. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования безопасности для определения риска токсичности и эффективности блокад брюшной стенки живота и их влияния на висцеральный компонент боли после операции КС.

Литература/References

1. *Lassen K., Soop M., Nygren J., Cox P.B.W., Hendry P.O., Spies C.* et al.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. Arch. Surg. 2009; 144(10): 961-9. https://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2009.170.
2. *Kehlet H.* Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br. J. Anaesth. 1997; 78(5): 606-17. https://dx.doi.org/10.1093/bja/78.5.606.
3. *Visser G.H.A., Ayres-de-Campos D., Barnea E.R., de Bernis L., Di Renzo G.C., Escobar Vidarte M.F.* et al. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. Lancet. 2018; 392(10155): 1286-7. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32113-5.

4. *Betrán A.P., Ye J., Moller A.-B., Zhang J., Gülmezoglu A.M., Torloni M.R.* The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016; 11(2): e0148343. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148343.
5. *Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Копылова Ю.В., Джохадзе Л.С.* Кесарево сечение: прошлое и будущее. Гинекология. 2015; 17(3): 64-7. [Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Kopylova Yu.V., Dzhokhadze L.S. Caesarean section: past and future. Gynecology. 2015; 17(3): 64-7. (in Russian)].
6. *Милованов А.П.*, ред. Анализ причин материнской смертности. Руководство для врачей. М.; 2008. 228с. [Electronic resource]. Доступно по: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12918129 Активна на: 20.01.2023. [Milovanov A.P., ed. Analysis of the causes of maternal mortality: A guide for doctors. Moscow; 2008. 228p. Electronic resource]. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12918129 Accessed 20.01.2023. (in Russian)].
7. Государственный комитет Российской Федерации по статистике (Госкомстат России). Демографический ежегодник Российской Федерации: статистический сборник. [Electronic resource]. Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01009582218 Активна на: 20.01.2023. [State Statistics Committee of the Russian Federation (Goskomstat of Russia). The demographic yearbook of the Russia. [Electronic resource]. Available at: https://search.rsl.ru/ru/record/01009582218 Accessed 20.01.2023. (in Russian)].
8. *Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J.M., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W.* Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013; 118(4): 934-44. https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
9. *Whiteside J.L., Barber M.D., Walters M.D., Falcone T.* Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189(6): 1574-8; discussion 1578. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(03)00934-7.
10. *Gizzo S., Andrisani A., Noventa M., Di Gangi S., Quaranta M., Cosmi E.* et al. Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. PLoS One. 2015; 10(2): e0114190. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114190.
11. *Wilson R.D., Caughey A.B., Wood S.L., Macones G.A., Wrench I.J., Huang J.* et al. Guidelines for intraoperative care in cesarean delivery: enhanced recovery after surgery society recommendations (Part 2). Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219(6): 533-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.006.
12. Verma K., Malawat A., Jethava D., Jethava D.D. Comparison of transversus abdominis plane block and quadratus lumborum block for post-caesarean section analgesia: a randomised clinical trial. Indian J. Anaesth. 2019; 63(10): 820-6. https://dx.doi.org/10.4103/ija.IJA_61_19.
13. *Blanco R., Ansari T., Riad W., Shetty N.* Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. Reg. Anesth. Pain Med. 2016; 41(6): 757-62. https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000495.
14. *Huffnagle H.J., Norris M.C., Leighton B.L., Arkoosh V.A.* Ilioinguinal iliohypogastric nerve blocks--before or after cesarean delivery under spinal anesthesia? Anesth. Analg. 1996; 82(1): 8-12. https://dx.doi.org/10.1097/00000539-199601000-00003.
15. *Bell E.A., Jones B.P., Olufolabi A.J., Dexter F., Phillips-Bute B., Greengrass R.A.* et al.; Duke Women's Anesthesia Research Group. Iliohypogastric-ilioinguinal peripheral nerve block for post-Cesarean delivery analgesia decreases morphine use but not opioid-related side effects. Can. J. Anaesth. 2002; 49(7): 694-700. https://dx.doi.org/10.1007/BF03017448.
16. *Nair V., Henry R.* Bilateral paravertebral block: a satisfactory alternative for labour analgesia. Can. J. Anaesth. 2001; 48(2): 179-84. https://dx.doi.org/10.1007/BF03019732.
17. *Sultan P., Patel S.D., Jadin S., Carvalho B., Halpern S.H.* Transversus abdominis plane block compared with wound infiltration for postoperative analgesia following Cesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. Can. J. Anaesth. 2020; 67(12): 1710-27. https://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01818-x.
18. *Forero M., Adhikary S.D., Lopez H., Tsui C., Chin K.J.* The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. Reg. Anesth. Pain Med. 2016; 41(5): 621-7. https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451.
19. *Kot P., Rodriguez P., Granell M., Cano B., Rovira L., Morales J.* et al. The erector spinae plane block: a narrative review. Korean J. Anesthesiol. 2019; 72(3): 209-20. https://dx.doi.org/10.4097/kja.d.19.00012.
20. *Restrepo-Garces C.E., Chin K.J., Suarez P., Diaz A.* Bilateral continuous erector spinae plane block contributes to effective postoperative analgesia after major open abdominal surgery: a case report. A A Case Rep. 2017; 9(11): 319-21. https://dx.doi.org/10.1213/XAA.0000000000000605.
21. *Das Adhikary S., Pruett A., Forero M., Thiruvenkatarajan V.* Erector spinae plane block as an alternative to epidural analgesia for post-operative analgesia following video-assisted thoracoscopic surgery: A case study and a literature review on the spread of local anaesthetic in the erector spinae plane. Indian J. Anaesth. 2018; 62(1): 75-8. https://dx.doi.org/10.4103/ija.IJA_693_17.
22. *Bonvicini D., Tagliapietra L., Giacomazzi A., Pizzirani E.* Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane blocks in breast cancer and reconstruction surgery. J. Clin. Anesth. 2018; 44: 3-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.10.006.
23. *Wilson J.M., Lohser J., Klaibert B.* Erector spinae plane block for postoperative rescue analgesia in thoracoscopic surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2018; 32(6): e5-e7. https://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2018.06.026.
24. *Luis-Navarro J.C., Seda-Guzmán M., Luis-Moreno C., López-Romero J.L.* The erector spinae plane block in 4 cases of video-assisted thoracic surgery. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl Ed). 2018; 65(4): 204-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.12.004.
25. *De Cassai A., Iepparielo G., Ori C.* Erector spinae plane block and dual antiplatelet therapy. Minerva Anestesiol. 2018; 84(10): 1230-1. https://dx.doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12815-X.
26. *Das Adhikary S., Prasad A., Soleimani B., Chin K.J.* Continuous erector spinae plane block as an effective analgesic option in anticoagulated patients after left ventricular assist device implantation: a case series. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2019; 33(4): 1063-7. https://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.026.
27. *Wyatt K., Elattary T.* The erector spinae plane block in a high-risk Ehlers-Danlos syndrome pediatric patient for vascular ring repair. J. Clin. Anesth. 2019; 54: 39-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.10.031.
28. *Boules M.L., Goda A.S., Abdelhady M.A., El-Nour Abd El-Azeem S.A.A., Hamed M.A.* Comparison of analgesic effect between erector spinae plane block and transversus abdominis plane block after elective cesarean section: a prospective randomized single-blind controlled study. J. Pain Res. 2020; 13: 1073-80. https://dx.doi.org/10.2147/JPR.S253343.
29. *Belavy D., Cowlishaw P.J., Howes M., Phillips F.* Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean delivery. Br. J. Anaesth. 2009; 103(5): 726-30. https://dx.doi.org/10.1093/bja/aep235.
30. *El-Boghdadly K., Desai N., Halpern S., Blake L., Odor P.M., Bampoe S.* et al. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis. Anaesthesia. 2021; 76(3): 393-403. https://dx.doi.org/10.1111/anae.15160.
31. *Gitman M., Barrington M.J.* Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. Reg. Anesth. Pain Med. 2018; 43(2): 124-30. https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000721.
32. *Akerman M., Pejčić N., Veličković I.* A review of the quadratus lumborum block and ERAS. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 44. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00044.
33. *Ueshima H., Otake H., Lin J.A.* Ultrasound-guided quadratus lumborum block: an updated review of anatomy and techniques. Biomed. Res. Int. 2017; 2017: 2752876. https://dx.doi.org/10.1155/2017/2752876.

34. *Krohg A., Ullensvang K., Rosseland L.A., Langesæter E., Sauter A.R.* The analgesic effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block after cesarean delivery: a randomized clinical trial. Anesth. Analg. 2018; 126(2): 559-65. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000002648.

35. *Liu X., Song T., Chen X., Zhang J., Shan C., Chan L., Xu H.* Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Anesthesiol. 2020; 20(1): 53. https://dx.doi.org/10.1186/s12871-020-00967-2.

36. *Salama E.R.* Ultrasound-guided bilateral quadratus lumborum block vs. intrathecal morphine for postoperative analgesia after cesarean section: a randomized controlled trial. Korean J. Anesthesiol. 2020; 73(2): 121-8. https://dx.doi.org/10.4097/kja.d.18.00269.

Поступила 11.01.2023
Принята в печать 09.03.2023
Received 11.01.2023
Accepted 09.03.2023

Сведения об авторах:

Корниенко Артем Витальевич, врач анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(906)652-92-09, a_kornienko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9670-7219, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Нитченко Анастасия Вадимовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, nosferas95@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4904-7913, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Трошин Павел Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, p_troshin@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4904-7913, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)140-65-49, Pyregov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Artem V. Kornienko, anesthesiologist-resuscitator, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)652-92-09, a_kornienko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9670-7219, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Anastasiya V. Nitchenko, graduate student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, nosferas95@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4904-7913, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Pavel V. Troshin, anesthesiologist-resuscitator, Assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, p_troshin@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4904-7913, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Aleksey V. Pyregov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Head of the Department of Anesthesiology-Intensive Care, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(916)140-65-49, Pyregov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Главное событие предстоящей весны

Впервые в научной программе:
«Зал счастливых людей»
«Зал открытого интервью»

Конгресс **Право на жизнь**

20–21 апреля 2023

Нет большего чуда на Земле, чем человек
Нет большей ценности, чем его жизнь

ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ
г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Регистрация уже открыта!

Отсканируйте QR-код, чтобы перейти на сайт и зарегистрироваться.

therighttolife.ru

Проект последипломного образования врачей

gynecology school

Тел: +7 (999) 894-83-41
E-mail: gynecology@rmevent.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.П. ШЕЛЕХИН[2], О.Р. БАЕВ[1,2], А.А. САДЕКОВА[1], Д.Н. КОКОЕВА[1], А.М. КРАСНЫЙ[1]

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ Е-КАДГЕРИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Цель: *Определить содержание молекул адгезии Е-кадгерина в плазме крови и плаценте женщин с преэклампсией (ПЭ) для оценки их участия в развитии ПЭ.*
Материалы и методы: *В исследовании принимали участие 55 беременных женщин. 35 женщин с беременностью, осложненной ПЭ (I группа), и 20 женщин с неосложненным течением беременности (II группа – контрольная). Методом иммуноферментного анализа был определен уровень растворимой формы Е-кадгерина в плазме крови беременных женщин. Методом «вестерн-блот» изучен уровень Е-кадгерина в плаценте.*
Результаты: *Было установлено, что при ПЭ содержание растворимой формы Е-кадгерина в плазме крови было выше, чем в контрольной группе, соответственно 8,0 нг/мл и 3,87 нг/мл (p<0,001). При изучении тканей плацент мы обнаружили статистически значимое увеличение содержания растворимой формы Е-кадгерина при ПЭ.*
Заключение: *Увеличенный уровень растворимой формы Е-кадгерина в плазме крови и плацентарной ткани при ПЭ отражает характерное для этой патологии нарушение пролиферации и дифференцировки трофобласта.*

Ключевые слова: *преэклампсия, Е-кадгерин, молекулы клеточной адгезии, плацентарный барьер.*

Вклад авторов: Шелехин А.П., Баев О.Р., Садекова А.А., Кокоева Д.Н., Красный А.М. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено 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: Шелехин А.П., Баев О.Р., Садекова А.А., Кокоева Д.Н., Красный А.М. Особенности содержания Е-кадгерина в плазме крови и ткани плаценты при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 36-40
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.282

A.P. SHELEKHIN[2], O.R. BAEV[1,2], A.A. SADEKOVA[1], D.N. KOKOEVA[1], A.M. KRASNYI[1]

THE CONTENT OF DIFFERENT FORMS OF E-CADHERIN IN BLOOD PLASMA AND PLACENTAL TISSUE IN PREECLAMPSIA

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

Objective: *To determine the content of the adhesion molecule E-cadherin in the plasma and placenta of women with preeclampsia (PE) and assess its involvement in the development of PE.*
Materials and methods: *This study included 55 pregnant women. Thirty-five of them had pregnancies complicated by PE (Group I), and 20 had uncomplicated pregnancies (Group II, control). Blood plasma levels of the soluble form of E-cadherin were determined using enzyme immunoassay. Placental E-cadherin expression was studied by the Western blot method.*
Results: *The plasma soluble form of E-cadherin was higher in patients with PE than in controls, 8.0 ng/ml and 3.87 ng/ml, respectively (p<0.001). Placental tissue analysis showed a significantly higher content of the soluble form of E-cadherin in PE.*

Conclusion: *The increased level of the soluble form of E-cadherin in the plasma and placental tissue in PE reflects the abnormal proliferation and differentiation of trophoblasts, which is typical of this pathology.*

Keywords: *preeclampsia, E-cadherin, cell adhesion molecules, placental barrier.*

Authors' contributions: Shelekhin A.P., Baev O.R., Sadekova A.A., Kokoeva D.N., Krasnyi A.M. – conception and design of the study, data collection, review of relevant literature, statistical analysis, manuscript drafting.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Shelekhin A.P., Baev O.R., Sadekova A.A., Kokoeva D.N., Krasnyi A.M. The content of different forms of E-cadherin in blood plasma and placental tissue in preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 36-40 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.282

Преэклампсия (ПЭ) по-прежнему остается тяжелым осложнением беременности и частой причиной материнской и перинатальной смертности. В настоящее время не существует единого специфического маркера для диагностирования ПЭ, используются различные методы многомерного скрининга, основанные на данных анамнеза, ультразвукового исследования и количественном определении неспецифических маркеров в сыворотке и моче [1, 2].

Одним из факторов, приводящих к развитию ПЭ, может быть чрезмерный иммунный ответ матери на беременность, в результате которого наблюдаются нарушение плацентации, ишемия плаценты и, как следствие, повышенная гибель клеток трофобласта [3]. Плацента является связующим звеном между матерью и плодом, выполняющим транспортную, эндокринную и барьерную функции. Кроме этого, плацента с помощью молекул человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-G) подавляет чрезмерные иммунные реакции материнского организма, вызванные тканями трофобласта и полуаллогенного плода [4]. Снижение иммунологической толерантности и экспрессии молекул HLA-G приводит к активации Т-лимфоцитов и повреждению плацентарного барьера.

В поддержании целости плацентарного барьера участвуют молекулы клеточной адгезии (МКА), в том числе Е-кадгерин (E-cad) [5]. Данные молекулы клеточной адгезии являются важной связующей частью адгезивных контактов, формирующих цитоскелет клетки, а также обеспечивающих структурную целостность тканей. При агрегации и слипании клеток между собой происходит уменьшение межклеточной проницаемости и степени миграции веществ и молекул через ткани. Благодаря межклеточной адгезии через плаценту могут проникать только определенные молекулы и белки. E-cad является кальций-зависимой молекулой, опосредующей клеточную адгезию при участии ионов кальция [6]. E-cad существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой. Мембраносвязанный E-cad представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа и состоит из внеклеточной, трансмембранной и внутриклеточной областей; N-конец внеклеточной области взаимодействует с N-концом E-cad другой клетки, формируя межклеточную связь E-cad–E-cad, которая позволяет клеткам трофобласта сохранять целостность плацентарного барьера. Нарушение межклеточных контактов, сформированных молекулами E-cad, влияет не только на межклеточную адгезию, но также на путь передачи сигналов Wnt и некоторых факторов роста [7, 8]. Разрушение E-cad приводит к увеличению уровня растворимой формы E-cad (sE-cad) в плазме крови, что является проявлением потери межклеточных адгезивных контактов трофобласта и увеличения проницаемости плацентарного барьера. sE-cad является внеклеточным фрагментом E-cad, имеет молекулярную массу 80 кДа и образуется непосредственно из E-cad при участии матриксной металлопротеиназы (MMPs), молекулы ADAMs, α-секретазы, *B. fragilis* токсина и протеаз HtrA. sE-cad активирует сигнальные пути EGFR, Wnt/ β-catenin и IGF-1R и ингибирует передачу сигналов Hippo. Изменения в вышеупомянутых путях могут также активировать деятельность ADAMs и MMPs, еще более увеличивая производство sE-cad. Данная молекула выполняет функции, во многом противоположные E-cad. Также sE-cad препятствует образованию новых адгезивных соединений, взаимодействуя с внеклеточным доменом E-cad и блокируя, таким образом, межклеточные контакты.

При нарушении иммунологического баланса и проницаемости плацентарного барьера в кровь попадают антитела, NK-клетки, увеличивается цитотоксическая активность лимфоцитов, что приводит к эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции и развитию ПЭ [9].

Целью данного исследования было определить содержание растворимой формы sE-cad в плазме крови и плаценте женщин с ПЭ для оценки его участия в развитии ПЭ.

Материалы и методы

Было проведено исследование «случай-контроль», включающее 55 беременных женщин, которые наблюдались в научно-поликлиническом отделении и были родоразрешены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Женщины были разделены на 2 группы – основная и контрольная. В основную группу вошли 35 беремен-

ных женщин с диагнозом ПЭ. ПЭ диагностировалась как повышение артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт.ст., впервые выявленное после 20 недель беременности, сопровождающееся протеинурией (>0,3 г/л). Контрольную группу составили 20 женщин с неосложненной беременностью, без отягощенного акушерского анамнеза, родоразрешенных в срок. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом. Критериями включения в исследование были беременность сроком от 27 до 40 недель, возраст беременных от 18 до 45 лет, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии. Критериями исключения были резус-конфликт, хронические воспалительные заболевания в фазе обострения, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, пороки развития плода. Определение содержания sE-cad в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием набора Human E-Cadherin ELISA Kit, Cusabio (США). 5 мл материнской периферической крови собирали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и обрабатывали в течение 1 ч после отбора проб. Образцы крови центрифугировали в 2 этапа при 4°С: 1-й этап – 10 минут, 200 g; 2-й этап – 10 минут, 4500 g. Образцы хранили при температуре -80°С до дальнейшей обработки. Ткани плацент собирали посередине между краем и центром каждой плаценты в течение 1 ч после родов и изучали с помощью метода «вестерн-блот». Белки денатурировали, разделяли гель-электрофорезом и переносили на мембрану (PVDF). Затем проводили иммуноокрашивание для визуализации белка на мембране.

Статистический анализ

Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q1; Q3) для непараметрической статистики. Статистическая значимость различий определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при соблюдении нормального распределения, определенного с помощью критерия Шапиро–Уилка и равенства дисперсий, определенного с помощью критерия Левина. При несоблюдении указанных условий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для статистической обработки результатов и построения графиков использовались программы Stattech (Россия), Statistica 10 (USA).

Результаты

Основные клинико-анамнестические данные и значимые осложнения беременности женщин представлены в таблице.

Возраст обследованных женщин варьировал от 26 до 45 лет и составил в основной группе 35 (6) и в группе контроля 34 (4) года, что не представляло значимого различия. Не выявлено значимых различий по паритету женщин в группах. Срок беременности на момент родоразрешения был значимо ниже в группе ПЭ ($p<0,001$) и составил в среднем 35 недель в группе ПЭ и 39 недель – в группе контроля. Анализ антропометрических данных не выявил статистически значимых различий между группами.

В группе ПЭ рождались дети в среднем со значимо меньшей массой тела (2372 (898)) г, чем у женщин с неосложненным течением беременности (3204 (345)) г ($p<0,001$). В 10 случаях отмечалась задержка роста плода. В 18 случаях в группе ПЭ имело место рождение недоношенных новорожденных.

В группе пациентов с ПЭ наблюдалось повышение уровня sE-cad в периферической крови по сравнению с контрольной группой. Содержание sE-cad в контрольной группе составило 3,87 (2,61; 5,79) нг/мл, у женщин с ПЭ – 8,001 (4,99; 11,85) нг/мл ($p<0,001$) (рис. 1).

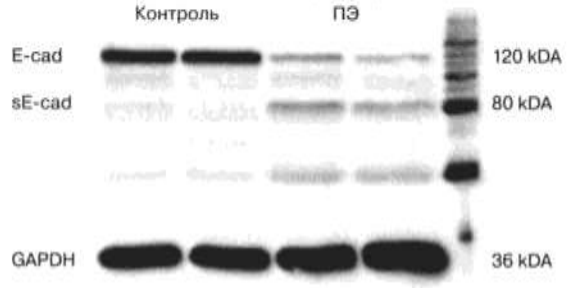
Рис. 1. Содержание sE-cad в плазме ЭДТА в зависимости от группы

Таблица. Клинико-анамнестическая характеристика и осложнения беременности у обследованных пациенток

Параметры	Группа ПЭ (n=35)	Группа Контроль (n=20)	p-значение
Возраст*, лет	35 (6)	34 (4)	0,302
Индекс массы тела*, кг/м²	28 (4)	25 (3)	0,017
Срок беременности на момент родоразрешения**, дни	255 (234; 270)	277(274; 279)	<0,001
Первородящие, абс. (%)	25 (71,4%)	13 (65%)	0,620
Первобеременные, абс. (%)	18 (64,3%)	10 (35,7%)	0,919
Отеки, абс. (%)	23 (92%)	2 (16,7%)	<0,001
Задержка роста плода, абс. (%)	10 (28,6%)	0	0,009

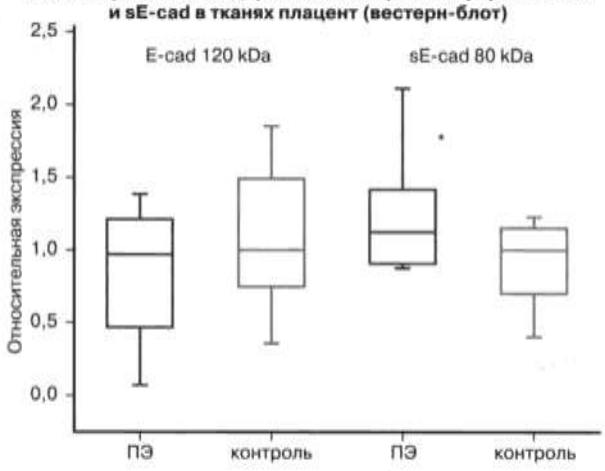
* данные описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений;
**данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей.

Рис. 2. Содержание мембранной формы E-cad и sE-cad в ткани плаценты (вестерн-блот)



Примечание. GAPDH – белок общеклеточных (неспецифических) функций, который широко используется в качестве контроля нагрузки для нормализации белка в таких исследованиях, как «вестерн-блот», что актуально для визуализации клеток в микроскопических исследованиях

Рис. 3. Сравнение содержания мембранной формы E-cad и sE-cad в тканях плацент (вестерн-блот)



Следующим этапом нашего исследования было определение содержания sE-cad и E-cad в тканях плацент с помощью вестерн-блота. В результате проведенного эксперимента мы обнаружили, что в группе ПЭ содержание sE-cad было большим (1,13 (0,91; 1,42) отн. ед.) по сравнению с содержанием sE-cad у женщин, чья беременность протекала без осложнений (1 (0,7; 1,15) отн. ед.) (рис. 2, 3).

Экспрессия E-cad в группе ПЭ (0,98 (0,47; 1,21) отн. ед.) при сравнении с группой контроля (1 (0,7; 1,15) отн. ед.) статистически не различалась.

Обсуждение

Анализ литературы по данной теме показывает, что в разных исследованиях получены противоречивые результаты. В исследовании Blechschmidt K. et al. (2007) с помощью иммуногистохимического окрашивания сравнивали ткани плацент от беременных с ПЭ и неосложненной беременностью. Анализ показал значительное снижение иммунореактивности мембранной формы E-cad в плацентах, полученных от беременных с ПЭ, что отражает повреждение плацентарного барьера. Недостатком данного исследования является малый объем выборки [10]. Похожее исследование, но с большим объемом выборки было проведено Peksa M. et al. (2022), где обнаружено уменьшение экспрессии E-cad в плацентах беременных с ПЭ [11]. Также в этом исследовании подчеркивается значимость E-cad в поддержании целостности плацентарного барьера и обсуждается возможность использования E-cad как маркера ПЭ.

Противоположные данные при исследовании плацент были получены в исследованиях Li H.W. et al. (2003) [12] и Li X.L. et al. (2014) [13], где отмечалась повышенная экспрессия E-cad при беременности, осложненной ПЭ. Аналогичные данные получил Du. L. et al. (2017) [14]. Однако в существующей научной литературе нами не найдено исследований, анализирующих взаимосвязь мембранной формы E-cad и sE-cad.

В нашем исследовании мы обнаружили повышенный уровень sE-cad в плазме крови и плаценте при беременности, осложненной ПЭ. Высокий уровень экспрессии E-cad сочетается с усилением пролиферации цитотрофобласта и подавлением его дифференцировки в синцитиотрофобласт, а нарушение дифференцировки ведет к апоптозу цитотрофобласта и синцитиотрофобласта [13]. Апоптоз сочетается с разрушением адгезионных связей клеток трофобласта, увеличением в кровотоке уровня sE-cad и повышением проницаемости плацентарного барьера. Таким образом, уровень растворимой формы E-cad отражает патологические изменения в трофобласте при ПЭ.

Заключение

Итогом проведенного нами исследования явилось установление возможной роли E-cad в патогенезе ПЭ. Дальнейшие исследования позволят уточнить диагностическую и прогностическую значимость данной молекулы при ПЭ.

Литература/References

1. *Karapetian A.O., Baev O.R., Sadekova A.A., Krasnyi A.M., Sukhikh G.T.* Cell-free foetal DNA as a useful marker for preeclampsia prediction. Reprod. Sci. 2021; 28(5): 1563-9. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00466-w.
2. *MacDonald T.M., Walker S.P., Hannan N.J., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J.* Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. EBioMedicine. 2022; 75: 103780. https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780.
3. *Miller D., Motomura K., Galaz J., Gershater M., Lee E.D., Romero R., Gomez-Lopez N.* Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. J. Leukoc. Biol. 2022; 111(1): 237-60. https://dx.doi.org/10.1002/JLB.5RU1120-787RR.
4. *Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B.* Immune responses at the maternal-fetal interface. Sci. Immunol. 2019; 4(31): eaat6114. https://dx.doi.org/10.1126/SCIIMMUNOL.AAT6114.
5. *Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М.* Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 22-8. [Shelekhin A.P., Baev O.R., Krasnyi A.M. The role of cell adhesion molecules in the pathogenesis of preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2021; (6): 22-8 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.22-28.
6. *Zhou W., Santos L., Dimitriadis E.* Characterization of the role for cadherin 6 in the regulation of human endometrial receptivity. Reprod. Biol. Endocrinol. 2020; 18(1): 66. https://dx.doi.org/10.1186/S12958-020-00624-W.

7. *Qiuling J., Fei S., Qi L., Juan Z., Yunjian W., Huamei Y.* et al. Downregulated ribosomal protein L39 inhibits trophoblast cell migration and invasion by targeting E-cadherin in the placenta of patients with preeclampsia. FASEB J. 2021; 35(4): e21322. https://dx.doi.org/10.1096/FJ.202002061R.
8. *Fedorova L., Gatto-Weis C., Smaili S., Khurshid N., Shapiro J.I., Malhotra D., Horrigan T.* Down-regulation of the transcription factor snail in the placentas of patients with preeclampsia and in a rat model of preeclampsia. Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 10: 15. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-15.
9. *Luo F., Yue J., Li L., Mei J., Liu X., Huang Y.* Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune tolerance and the onset of preeclampsia. Ann. Transl. Med. 2022; 10(12): 713. https://dx.doi.org/10.21037/ATM-22-2287.
10. *Blechschmidt K., Mylonas I., Mayr D., Schiessl B., Schulze S., Becker K.F., Jeschke U.* Expression of E-cadherin and its repressor snail in placental tissue of normal, preeclamptic and HELLP pregnancies. Virchows Arch. 2007; 450(2): 195-202. https://dx.doi.org/10.1007/S00428-006-0343-X.
11. *Pęksa M., Kamieniecki A., Gabrych A., Lew-tusk A., Preis K., Świątkowska-freund M.* Loss of E-cadherin staining continuity in the trophoblastic basal membrane correlates with increased resistance in uterine arteries and proteinuria in patients with pregnancy-induced hypertension. J. Clin. Med. 2022; 11: 668. https://dx.doi.org/10.3390/JCM11030668.
12. *Li H.W., Cheung A.N.Y., Tsao S.W., Cheung A.L.M., O W.S.* Expression of e-cadherin and beta-catenin in trophoblastic tissue in normal and pathological pregnancies. Int. J. Gynecol. Pathol. 2003; 22(1): 63-70. https://dx.doi.org/10.1097/00004347-200301000-00013.
13. *Li X.L., Dong X., Xue Y., Li C.F., Gou W.L., Chen Q.* Increased expression levels of E-cadherin, cytokeratin 18 and 19 observed in preeclampsia were not correlated with disease severity. Placenta. 2014; 35(8): 625-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.04.010.
14. *Du L., Kuang L., He F., Tang W., Sun W., Chen D.* Mesenchymal-to-epithelial transition in the placental tissues of patients with preeclampsia. Hypertens. Res. 2017; 40(1): 67-72. https://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.97.

Поступила 25.11.2022
Принята в печать 10.02.2023
Received 25.11.2022
Accepted 10.02.2023

Сведения об авторах:
Шелехин Артемий Павлович, аспирант, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), dr.shelekhin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7682-1329, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, заведующий 1-м родильным отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина д. 4.
Садекова Алсу Амировна, с.н.с. лаборатории цитологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-72, sialsad@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4726-7477, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кокоева Диана Николаевна, м.н.с. лаборатории цитологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-22-72, Dikokoeva@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_krasnyi@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 117997 Россия, Россия, Москва, ул. Академика Опарина д. 4.

Authors' information:
Artemiy P. Shelekhin, Postgraduate Student, I.M. Sechenov First MSMU (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, dr.shelekhin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7682-1329, 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Alsu A. Sadekova, PhD, Senior Researcher at the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, sialsad@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4726-7477, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Diana N. Kokoeva, Junior Researcher at the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-22-72, Dikokoeva@mail.ru, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Alexey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_krasnyi@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

А.А. МИХЕЕВА[1], Т.А. ЯРЫГИНА[2], Р.Г. ШМАКОВ[1], К.В. КОСТЮКОВ[1], О.В. РОГАЧЕВСКИЙ[1], А.В. ПЫРЕГОВ[1]

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ МЕТРОПЛАСТИКИ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ

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

Цель: *Оценить эффективность применения инъекционного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) на формирование рубца на матке после метропластики у пациенток с врастанием плаценты.*

Материалы и методы: *В слепое рандомизированное контролируемое испытание были включены 100 женщин, прооперированных в связи с врастанием плаценты с ноября 2020 по июль 2022 гг. Пациентов, удовлетворявших критериям включения, методом простой рандомизации распределяли в одну из двух групп: интервенционную (n=48), в которой было проведено интрамиометральное инъекционное введение PRP и контрольную без применения PRP (n=52). Пациентки обеих групп через 12 недель после операции были обследованы, выполнено: контрольное УЗИ согласно дельфийскому протоколу, анализ клинико-анамнестических данных и качества жизни.*

Результаты: *Сравнение характеристик рубца показало, что частота образования ниш в интервенционной группе с PRP была достоверно меньше и составила 31,2 %, а в группе без PRP – 65,4% (p<0,001). Среднее значение остаточной толщины миометрия (RMT) в основной и контрольной группах составило 7,2 (2,95) и 4,3 (3,5) мм соответственно (p<0,001). Наибольшая ширина ниши составила 7 и 11 мм (p<0,001), наибольшая глубина – 6 и 8 мм (p=0,018) и наибольшая длина – 11 и 13 (p=0,101) мм в основной и контрольной группах, соответственно. Толщина прилегающего миометрия была сопоставимой в сравниваемых группах (p=0,143).*

Заключение: *Результаты пилотного рандомизированного исследования показали, что интраоперационное интрамиометральное инъекционное введение PRP является эффективной методикой, улучшающей регенерацию тканей миометрия и повышающей качество формирования рубца на матке в области метропластики. Поэтому данная технология может быть предложена для использования в рутинной практике оперативного акушерства, в том числе при метропластике после врастания плаценты.*

Ключевые слова: *ультразвуковое исследование рубца на матке после метропластики, плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), регенерация миометрия, врастание плаценты, метропластика, органосохраняющие операции, ниша, дефект рубца на матке после метропластики.*

Вклад авторов: Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г. – концепция и дизайн исследования; Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Костюков К.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Михеева А.А., Ярыгина Т.А. – статистическая обработка данных; Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В., Пырегов А.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований 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: Михеева А.А., Ярыгина Т.А., Шмаков Р.Г., Костюков К.В., Рогачевский О.В., Пырегов А.В. Ультразвуковые критерии рубца на матке после метропластики при врастании плаценты и использования плазмы, обогащенной тромбоцитами. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 41-50
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.19

A.A. MIKHEEVA[1], T.A. YARYGINA[2], R.G. SHMAKOV[1], K.V. KOSTYUKOV[1], O.V. ROGACHEVSKY[1], A.V. PYREGOV[1]

ULTRASOUND CRITERIA OF UTERINE SCAR SECONDARY TO PLACENTA ACCRETA SPECTRUM METROPLASTY AND USE OF PLATELET-RICH PLASMA

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

Objective: *To evaluate the effects of platelet-rich plasma (PRP) injections on uterine scar formation following metroplasty in patients with placenta accreta spectrum.*
Materials and methods: *This blinded randomized controlled trial included 100 women who underwent surgery for placenta accreta spectrum between November 2020 and July 2022. Patients who met the inclusion criteria were randomly assigned to receive intramyometrial PRP injections (interventional group, n=48) or not (control group, n=52). Patients in both groups were examined at 12 weeks postoperatively. Clinical evaluation included ultrasound examination according to the Delphi protocol, analysis of clinical data, and assessment of medical history and quality of life.*
Results: *Comparison of the scar characteristics showed a significantly lower incidence of niche formation in the intervention group (31.2 %) compared to control group (65.4 %) (p<0.001). The mean residual myometrium thickness (RMT) in the study and control groups was 7.2 (2.95) and 4.3 (3.5) mm, respectively (p<0.001). The largest niche widths were 7 and 11 mm (p<0.001), the largest depths were 6 and 8 mm (p=0.018), and the largest lengths were 11 and 13 mm. (p=0.101) mm in the study and control groups, respectively. The thickness of the adjacent myometrium was comparable between groups (p=0.143).*
Conclusion: *This pilot randomized trial showed that intraoperative intramyometrial PRP injection is an effective technique for improving myometrial tissue regeneration and enhancing the quality of uterine scars in the metroplasty area. Therefore, this technology can be proposed for use in the routine practice of operative obstetrics, including for metroplasty after placenta accreta spectrum.*

Keywords: *ultrasound examination of the uterine scar after metroplasty, platelet-rich plasma (PRP), myometrial regeneration, placenta accreta spectrum, metroplasty, organ-sparing surgery, niche, uterine scar dehiscence after metroplasty.*

Authors' contributions: Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G. – conception and design of the study; Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Kostyukov K.V. – material collection and processing, manuscript drafting; Mikheeva A.A., Yarygina T.A. – statistical analysis; Shmakov R.G., Rogachevsky O.V., Pyregov A.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: Mikheeva A.A., Yarygina T.A., Shmakov R.G., Kostyukov K.V., Rogachevsky O.V., Pyregov A.V. Ultrasound criteria of uterine scar secondary to placenta accreta spectrum metroplasty and use of platelet-rich plasma. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 41-50 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.19

Проблема рубца на матке после оперативного родоразрешения в последние годы становится все более обсуждаемым вопросом, что связано с неуклонным многофакторным увеличением частоты кесарева сечения [1]. В связи с этим особенно усилился интерес к отдаленным последствиям оперативного родоразрешения, таким как: толщина остаточного миометрия (residual myometrial thickness, RMT) и образование ниши в области рубца [2, 3]. Наличие ниши и небольшой толщины остаточного миометрия связано со значительным риском развития гинекологических осложнений, таких как: аномальные маточные кровотечения, дисменорея, постменструальные кровянистые выделения, тазовые боли, бесплодие, а также большая вероятность осложнений при последующих беременностях: разрыв (расхождение рубца) на матке, предлежание и/или врастание плаценты [3, 4], внематочная беременность в рубце после кесарева сечения, угроза выкидыша и/или преждевременных родов [5]. До настоящего момента метропластика являлась методом коррекции ниши в области рубца на матке, проводимая для потенциального снижения частоты перечисленных выше осложнений, однако эффективность проводимых повторных оперативных вмешательств на матке все еще нуждается в дополнительных исследованиях [6, 7].

Актуальной темой на сегодняшний день для практического здравоохранения является разработ-

ка методик, предотвращающих развитие дефектов миометрия в области рубца [8]. Особую необходимость поиска эффективных комплексных подходов к решению проблемы ускорения регенерации тканей обуславливает, наблюдаемый во всем мире, экспоненциальный рост частоты случаев врастания плаценты в рубец на матке, при которых происходит образование маточной грыжи, полное истончение миометрия в области рубца на матке с врастанием плаценты в близлежащие органы и ткани, а также с образованием неоангиогенеза между маткой и мочевым пузырем [9, 10].

Одним из последних новых методов регенерации миометрия после кесарева сечения является инъекционное введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (Platelet-rich plasma (PRP) в зону формирования рубца [11]. PRP производится из свежей цельной крови, эксфузию которой производят из периферической вены за 10–15 минут до операции, хранится в антикоагулянтном растворе кислотно-цитратной декстрозы во время транспортировки до центрифуги. Далее производится двухэтапное центрифугирование в ротационной угловой центрифуге и выделение готовой PRP (рис. 1).

При введении в область раны, тромбоциты активируются, и происходит их агрегация для высвобождения гранул, содержащих факторы роста: сосудистого эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста, фактора роста тромбоцитов и эпидермального фактора роста, которые регулируют миграцию клеток, их прикрепление, пролиферацию, дифференциацию и способствуют накоплению внеклеточного матрикса [12]. В настоящее время PRP широко используется в различных направлениях медицины, таких как ортопедия, офтальмология и хирургия для лечения ран и улучшения регенерации тканей.

В анализируемой литературе была выявлена эффективность PRP при хирургических вмешательствах в гинекологии и акушерстве; лечении пациенток с бесплодием, обусловленным «тонким» эндометрием

Рис. 1. Распределение клеток крови по слоям в процессе ее фракционирования

и улучшении качества заживления рубцов на матке и коже после кесарева сечения [12, 13]. Исследований по влиянию PRP на регенерацию миометрия после метропластики при врастании плаценты до настоящего времени в мире не проводили.

Целью нашего исследования является оценка влияния применения инъекционного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) на формирование рубца на матке после метропластики у пациенток с врастанием плаценты.

Материалы и методы

На начальном этапе работы был проведен расчет необходимого объема выборки и определена статистическая мощность исследования. Для определения необходимого объема выборки были сделаны следующие расчеты: при предполагаемой частоте формирования ниши в области рубца у пациенток контрольной группы равной 60% и ожидаемом двухкратном снижении частоты формирования ниши у пациенток с PRP (интервенционная группа) для значений альфа-риска 5% и бета-риска 20% (статистическая мощность исследования составила 80%), был определен необходимый минимальный общий объем выборки равный 84 пациентам: по 42 женщины в основной и контрольной группах. С учетом ожидаемого выхода из исследования было рекрутировано 156 беременных.

Согласно проведенному расчету необходимого объема выборки, в слепое рандомизированное клиническое испытание, выполненное на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2020 по 2022 гг., было включено 156 пациенток. Из них исключены из исследования на первом этапе 40 женщин: 35 не соответствовали критериям включения и 5 отказались от участия.

Критериями включения в исследование были: возраст пациенток 18–45 лет, рубец на матке после предыдущего кесарева сечения, врастание плаценты, выявленное при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии, информированное согласие на участие в исследовании.

К *критериям невключения* в исследование относили: тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, миому матки больших размеров/множественную миому матки, онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, отсутствие согласия пациентки. Для забора крови и получения положительного эффекта от PRP значимыми критериями не включения выступали: сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, системные заболевания крови и коагулопатии, гемоглобин менее 100 г/л, тромбоциты менее 100×10^9/л, аномалии и дисфункции тромбоцитов, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтная и антиагрегантная терапия.

Критерии исключения из исследования: перевязка маточных труб, отсутствие возможности вернуться

в Центр для прохождения экспертного УЗИ, желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании.

В качестве проверяемой гипотезы была выбрана гипотеза превосходства. В качестве первичных изучаемых исходов были определены процент образования ниш и толщина остаточного миометрия. В качестве вторичных изучаемых исходов были определены индексы резистентности сосудов матки через 12 недель после операции. Для генерации случайной последовательности распределения пациенток был использован метод непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов Заблаговременно были приготовлены 116 (по 58 для каждой группы) непрозрачных конвертов, в которых было указана схема (с терапией PRP и без применения интраоперационного введения PRP). Для уменьшения систематической ошибки использован метод «ослепления»: врач ультразвуковой диагностики не был осведомлен о методе терапии. Все пациентки были информированы о цели и задачах данной работы, этапах его проведения, дальнейшего мониторинга и дали согласие в его участии.

Все обследованные женщины после прохождения отбора по критериям включения (n=100) были разделены на две группы: основную (n=48) составили пациентки, которым после органосохраняющей операции и метропластики при врастании плаценты была введена PRP и группу сравнения (n=52) без введения PRP в область рубца. Из основной группы 4 пациентки были исключены из исследования в связи с низким уровнем гемоглобина и 2 – в связи с экстренным родоразрешением, а из контрольной группы – 2 женщины из-за выполнения перевязки маточных труб после родоразрешения. Также по 4 пациентки из каждой группы выбыли из исследования в связи с прохождением УЗИ после метропластики по месту жительства (рис. 2).

Нами проведен анализ клинических, анамнестических данных, результатов инструментальных и лабораторных исследований. Оценивали такие показатели, как возраст матери, предшествующие операции на матке, информацию о предыдущих беременностях (число, предшествующих операций кесарева сечения), объем кровопотери, длительность операции [14]. Всем пациенткам с подозрением на врастание плаценты проводилось оперативное лечение в объеме срединной лапаротомии, донного кесарева сечения, комплексного компрессионного гемостаза, баллонной тампонады матки, метропластики. После зашивания разреза на матке участницам группы вмешательства вводили PRP, выделенную из крови пациенток, в область разреза (как с верхней, так и с нижней стороны гистеротомии между децидуальной тканью и миометрием), в то время как контрольная группа не получала PRP.

Для приготовления PRP выполняли эксфузию венозной крови за 10–15 минут до начала операции объемом 13,5 мл в шприц с 1,5 мл антикоагулянта (общий объем 15 мл). Далее кровь с цитратом переливали в пробирку в форме песочных часов и центрифугировали в течение 5–7 минут при 3500 оборотах в минуту. В результате центрифугирования получали около 3–4 мл PRP. В контрольной группе область метропластики оставалась без инъекционного введения PRP (рис. 3).

Далее, апоневроз, подкожно-жировая клетчатка и кожа были восстановлены одинаковым образом в двух группах. Все операции были выполнены одной бригадой акушеров. Для максимального увеличения объективности ультразвуковой оценки состояния

Рис. 2. Дизайн рандомизированного исследования

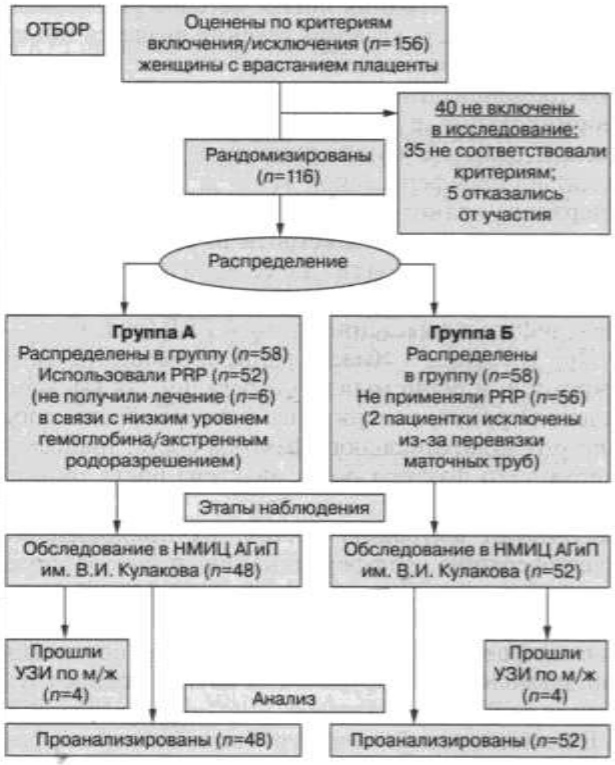


Рис. 3. Этапы приготовления PRP

рубца на матке (через 12 недель после операции) специалист, проводивший исследование, не был осведомлен, к какой группе относилась пациентка.

Научно доказано, что при концентрации тромбоцитов, превышающей первоначальные значения более чем в 4 раза, начинает проявляться стимулирующий эффект обогащенной плазмы. Для подтверждения эффективности PRP в клинико-диагностической лаборатории Центра производили подсчет количества тромбоцитов в PRP на гематологическом анализаторе Sysmex XP-350, что составило 765–2738 10*9/л, данные результаты совпадали и даже были несколько выше результатов зарубежных исследований [15].

УЗИ проводились на системах экспертного класса Voluson S6 Expert (GE Healthcare, Австрия) и Samsung Medison WS80A (Samsung Medison, Южная Корея) с использованием 3D/4D трансвагинального конвексного мультичасточного (2–8 MHz) и 3D/4D внутриполостного мультичастотного (5–13 MHz) датчиков. Через 12 недель после операции проводилось трансвагинальное УЗИ рубца на матке и ультразвуковая допплерография кровотоков в маточных артериях. Исследование зоны рубца на матке выполняли согласно ранее описанным критериям в Дельфийском протоколе 2019 г., где консенсусом были утверждены следующие понятия [16]:

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

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

В соответствии с наличием ответвлений выделяют 3 подкласса ниш: 1 – простая ниша; 2 – простая ниша с одним ответвлением; 3 – комплексная ниша, имеющая более одного ответвления [8, 16].

Основные параметры, используемые для ультразвуковой оценки области рубца на матке: RMT в области рубца, толщина прилегающего миометрия (adjacent myometrial thickness, AMT) и, вычисляемый, как отношение толщины остаточного миометрия к толщине прилегающего миометрия, «коэффициент заживления» (RMT/AMT), а также параметры ниши. Точное измерение и стандартизированное описание ниши в ультразвуковом протоколе являются принципиально важными для клинической оценки гинекологических симптомов, планирования хирургического лечения и последующих беременностей.

Дополнительно в исследовании проводили ультразвуковую допплерографию, определяя индекс резистентности сосудов матки (левой и правой маточной артерии, радиальных артерий в области рубца на матке и области задней стенки матки).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. 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). 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. В качестве меры эффекта использовали разницу средних (РС) значений с 95% доверительным интервалом. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. В качестве меры эффекта использовали разницу медиан (РМ) с 95% доверительным интервалом. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных значений и %. Для сравнения двух групп по качественному показателю использовали точный тест Фишера. В качестве меры эффекта использовали отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст исследуемой популяции составил 34 (5) лет и подавляющее большинство пациенток были повторнородящими. Исследуемая популяция пациенток была однородна, у них не было выявлено существенных различий с точки зрения возраста, веса, роста, паритета, степени инвазии плаценты и индекса массы тела (табл. 1). При первом оперативном родоразрешении частота кесарева сечения по экстренным показаниям составила 28/48 (58,3%) в группе 1 и 29/52 (55,8%) – в группе 2. Из них наиболее часто встречались: дистресс плода в родах, за которым следовала отслойка нормально расположенной плаценты, клинически узкий таз и слабость родовой деятельности (табл. 1).

В данном исследовании все операции проведены с применением техники турникетного гемостаза, одной бригадой хирургов по четко отработанной схеме этапов операции. После выполненных операций проводили УЗИ через 12 недель; ниша в области рубца на матке была выявлена у 49% женщин. Из общего числа случаев с нишами 15/48 (31,2%) и 34/52 (65,4%) были в группах, получавших PRP, и в контрольной группе, соответственно ($p<0,001$) (рис. 4).

Статистически значимо выше была отмечена RMT в интервенционной и контрольной группах – 7,2 (6; 10) и 4,3 (3; 5) мм соответственно ($p<0,001$) (рис. 5, 6).

Сравнивая две группы по AMT, нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,143$). При анали-

Рис. 4. Процент образования ниш в сравниваемых группах

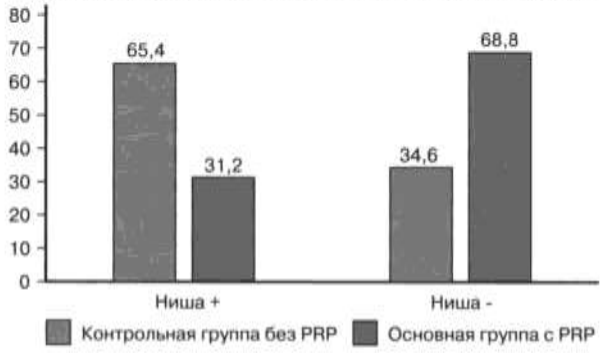
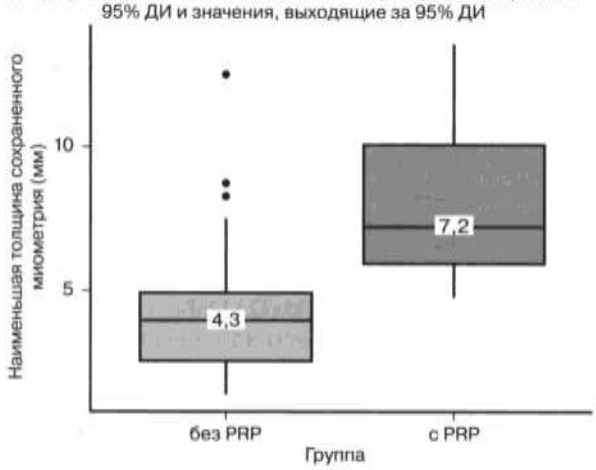


Рис. 5. Оценка показателя толщины остаточного миометрия в сравниваемых группах.
На графике представлены: медиана, интерквартильный размах, 95% ДИ и значения, выходящие за 95% ДИ



зе показателей параметров ниши были получены следующие результаты: наибольшая ширина ниши составила 7 и 11 мм (p<0,001), наибольшая глубина – 6 и 8 мм (p=0,018) и наибольшая длина – 11 и 13 (p=0,101) мм в основной и контрольной группах, соответственно. Объем ниши в интервенционной группе был достоверно меньше – 459 против 983 мм^3 в группе контроля (p<0,001). Параметры миометрия в области рубца на матке после метропластики представлены в таблице 2.

Анализируя показатели кровотока при допплерометрии (рис. 7) через 12 месяцев после оперативного родоразрешения и метропластики при врастании плаценты, мы выявили меньшие значения индексов резистентности в правой маточной артерии, в левой маточной артерии, в радиальной артерии области рубца и радиальной артерии по задней стенке матки, в сравнении с аналогичными показателями группы без применения PRP (табл. 3).

Рис. 6. Измерение толщины остаточного миометрия показано калиперами, высота ниши при УЗ-исследовании

Таблица 1. Сравнение общих параметров между контрольной и основной группами

Показатель		1-я группа с PRP (n=48)	2-я контрольная группа (n=52)	p
Возраст, лет		35 (5)	34 (5)	0,457
Беременность по счету		4 (3;5)	4 (3; 5)	0,663
КС по счету		3 (2; 3)	3 (2;3)	0,505
Рост, см		164 (157; 166)	162 (155; 167)	0,927
Вес, кг		72 (64; 76)	70 (65; 83)	0,209
ИМТ, кг/м^2		27 (24; 30)	26 (24; 31)	0,060
Объем кровопотери, мл		800 (700; 1075)	800 (700; 1400)	0,407
Длительность операции, мин		81 (70; 92)	84 84 (72; 92)	0,720
Частота КС в экстренном порядке		29 (60,4%)	25 (48,0)	0,404
Показания к первой операции КС в экстренном порядке	Дистресс плода	6 (12,8%)	11 (21,2%)	0,299
	Отслойка нормально расположенной плаценты	3 (6,2%)	6 (11,5%)	0,490
	Клинически узкий таз	8 (16,7%)	1 (1,9%)	0,013
	Слабость родовой деятельности	12 (25,0%)	7 (13,5%)	0,202

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, КС – кесарево сечение.

Осложнения, связанные с деформацией рубца на матке после кесарева сечения, побудили ученых углубиться в эту проблему и изучить данную область шире [17]. В последнее время в некоторых исследованиях особое внимание уделялось образованию ниш или тонкого остаточного миометрия

Рис. 7. Ультразвуковое изображение в триплексном режиме: А – Оценка показателей кровотока в левой маточной артерии; Б – Оценка показателей кровотока в правой маточной артерии; В – Оценка показателей кровотока в радиальных артериях по задней стенке; Г – Оценка показателей кровотока радиальной артерии в области рубца

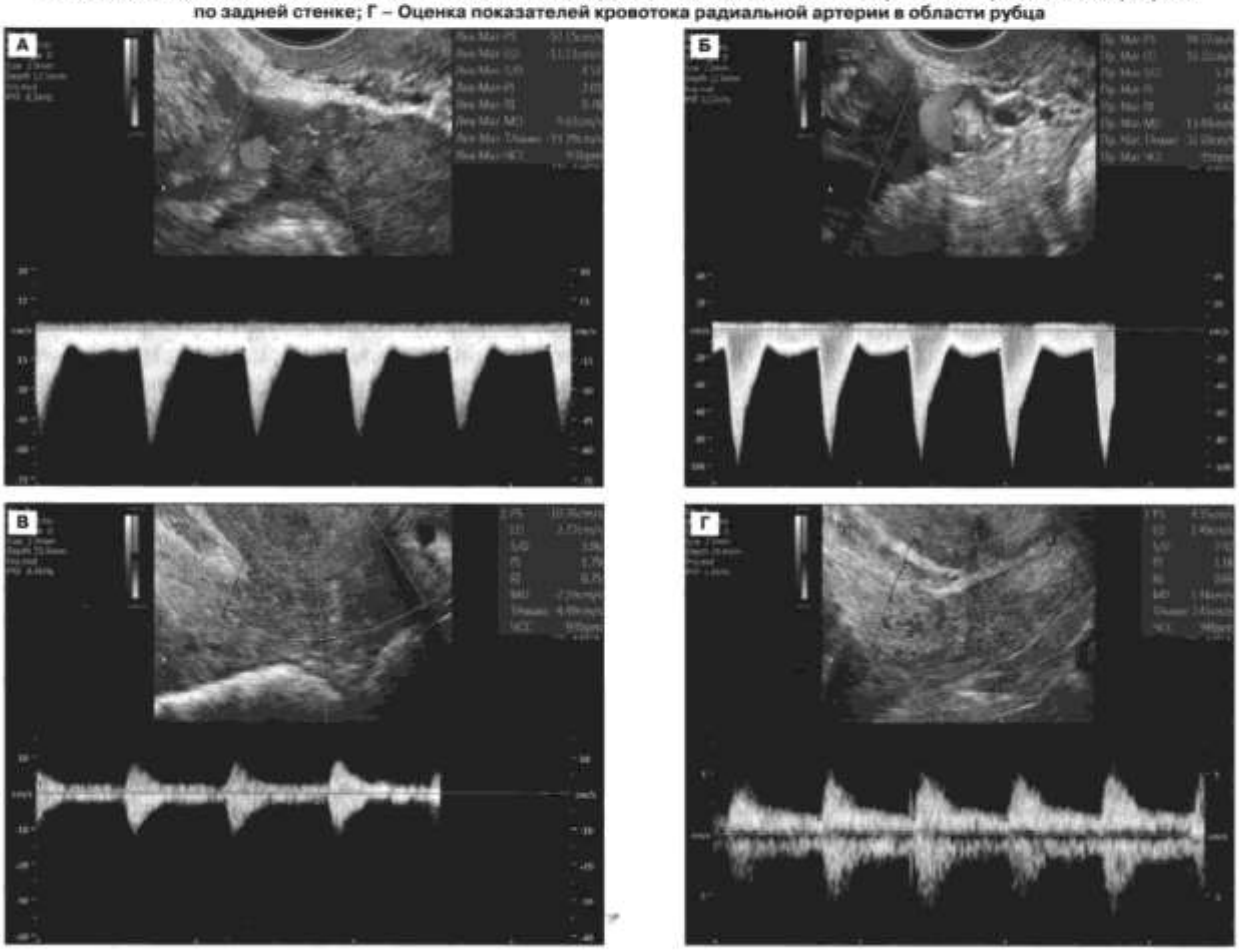


Таблица 2. Сравнение параметров рубца на матке между группами

Показатель	1-я группа с PRP (*n*=48)	2-я контрольная группа (*n*=52)	Мера эффекта (95% ДИ)	*p*
Количество женщин с нишей в области рубца	15 (31,2%)	34 (65,4%)	ОР=0,48 (0,30; 0,76)	<0,001
Простые	12 (80,0%)	10 (29,4%)	ОР=0,28 (0,10; 0,80)	0,002
Сложные	3 (20%)	24 (70,6%)		
RMT, мм	7,2 (6 ;10)	4,3 (3; 5)	РМ=3,7 (2,0; 5,2)	<0,001
AMT, мм	16 (3)	15 (4)	РС=1,7 (-0,34; 3,7)	0,143
Отношение RMT/AMT	0,5 (0,1)	0,3 (0,1)	РС=0,2 (0,2; 0,3)	0,012
Наибольшая ширина ниши, мм	7 (5; 8)	11 (9; 14)	РМ=-4,1 (-6,2; -2,4)	<0,001
Наибольшая глубина ниши, мм	6 (5; 8)	8 (7; 10)	РМ=-1,8 (-1,0; -3,4)	0,018
Наибольшая длина ниши, мм	11 (10; 12)	13 (10; 14)	РМ=-1,9 (-4,4; 1,2)	0,101
Объем, мм^3	459 (221; 737)	983 (825; 1835)	РМ=-543 (-991; -329)	<0,001

Примечание. ОР – отношение рисков; РМ – разница медиан; РС – разница средних.

Таблица 3. Индекс резистентности сосудов матки через 12 недель после операции

Индекс резистентности сосудов матки	1-я группа с PRP (*n*=48)	2-я контрольная группа (*n*=52)	Мера эффекта (95% ДИ)	*p*
Правая маточная артерия	0,77 (0,12)	0,87 (0,11)	PC=-0,08 (-0,15; -0,03)	<0,001
Левая маточная артерия	0,77 (0,10)	0,85 (0,08)	PC=-0,11; (-0,15; -0,06)	<0,001
Радиальная артерия в области рубца	0,59 (0,08)	0,76 (0,14)	PC=-0,17 (-0,23; -0,11)	<0,001
Радиальные артерии по задней стенке	0,66 (0,10)	0,83 (0,09)	PC=-0,17; (-0,22; -0,12)	<0,001

Примечание. PC – разница средних.

в области рубца [18]. Техника операции: зашивание матки (однослойным или двухслойным швом), шовный материал – являются одними из важных факторов, определяющих заживление рубца и возникновения последующих осложнений [19, 20]. Еще более актуальной и малоизученной проблемой является образование ниш после метропластики, когда иссекается большой участок миометрия и, естественно, сопоставление тканей и их регенерация значительно снижается.

На протяжении многих лет PRP рассматривалась в качестве безопасной терапии и заживления тканей. PRP состоит из факторов роста, цитокинов, хемокинов и фибринового каркаса, что в свою очередь стимулирует заживление ран. Тот факт, что тромбоциты секретируют факторы роста и активные метаболиты, означает, что их прикладное использование может иметь положительное влияние в клинических ситуациях, требующих быстрого эффекта и регенерации ткани [21].

В эпоху стремительного развития регенеративной медицины, применение PRP-технологии в акушерской практике стало особенно актуальным. Результаты нашей работы в значительной степени совпадают с похожей работой рандомизированного двойного плацебо-контролируемого исследования, опубликованного Chaichian S. et al. (2021), где частота формирования состоятельного рубца после кесарева сечения в группе, получившей терапию препаратами PRP, была статистически значимо больше, чем у женщин из контрольной группы. В исследуемой когорте пациентов проводили интрамиометральное введение PRP после зашивания разреза на матке [21, 22].

Несмотря на несколько публикаций о влиянии PRP на регенерацию миометрия после кесарева сечения, целостность рубца и RMT после метропластики при врастании плаценты не исследовали ни в одной работе. В настоящем исследовании мы оценили эффективность и безопасность PRP в отношении целостности и толщины рубца на матке. Наши результаты показали благоприятное влияние инъекционного введения PRP в область рубца на матке после метропластики на целостность и толщину рубца. В группе вмешательства было зарегистрировано меньшее количество ниш с меньшим количеством осложнений и большей RMT, по сравнению с контрольной группой. В настоящем исследовании образование ниш в группе, получавшей PRP, составило почти одну треть от контрольной группы, и это различие было статистически значимым. Не было зарегистрировано никаких побочных эффектов от инъекции PRP в исследуемой популяции [23].

Эти результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, предполагающих положительное влияние инъекционного введения PRP в качестве эффективного терапевтического метода для улучшения заживления ран при гинекологических операциях, из-за его способности стимулировать ангиогенез и инициировать воспалительные реакции [12, 21]. Тем не менее, по мнению авторов, ни в одном исследовании не оценивали эффективность PRP при рубцах на матке после метропластики при врастании плаценты, которую можно было бы сравнить с нашим исследованием. Следовательно, этот вопрос требует проведения в будущем новых хорошо спланированных, рандомизированных контролируемых исследований.

Заключение

Проведенное в «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» рандомизированное исследование по применению PRP технологии, доказало высокую эффективность и безопасность метода по сравнению с отсутствием использования данной технологии. Впервые примененный метод введения PRP после метропластики при врастании плаценты позволяет точечно воздействовать на область миометрия, позволяя добиться улучшения процессов регенерации, качественного заживление рубца, что обусловлено развитием ангиогенеза и пролиферацией клеток под воздействием факторов роста. Полученные нами результаты – более низкие значения индексов резистентности кровотока в сосудах матки, особенно в области рубца, свидетельствуют об эффективном процессе васкуляризации и регенерации в области рубца на матке после метропластики при использовании PRP.

Результаты этого пилотного исследования подтвердили эффективность PRP как перспективного и безопасного средства для профилактики образования ниш и несостоятельности рубца. Поэтому инъекционное введение PRP может использоваться в качестве потенциальной профилактической меры и быть включено в рутинную практику акушеров-гинекологов. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности PRP в различных условиях.

Литература/References

1. *Soto-Vega E., Casco S., Chamizo K., Flores-Hernýndez D., Landini V., Guillén-Florez A.* Rising trends of cesarean section worldwide: a systematic review. Obstet. Gynecol. Int. J. 2015; 3(2): 00073. https://dx.doi.org/10.15406/ogij.2015.03.00073.
2. *Stegwee S.I., Jordans I.P.M., van der Voet L.F., Bongers M.Y., de Groot C.J.M., Lambalk C.B.* et al. Single-versus double-layer closure of the caesarean (uterine) scar in the prevention of gynaecological symptoms in relation to niche development–the 2Close study: a multicentre randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 85. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2221-y.
3. *Litwicka K., Greco E.* Caesarean scar pregnancy: a review of management options. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2013; 25(6): 456-61. https://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000023.
4. *Bij de Vaate A.J., van der Voet L.F., Naji O., Witmer M., Veersema S., Brolmann H.A.* et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 43(4): 372-82. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13199.
5. *Hou R., Liu C., Li N., Yang T.* Obstetric complications and outcomes of singleton pregnancy with previous caesarean section according to maternal age. Placenta. 2022; 128: 62-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2022.08.060.
6. *Supermainam S., Koh E.T.* Laparoscopic partial bladder cystectomy for bladder endometriosis: a combined cystoscopic and laparoscopic approach. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(3): 575-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.06.020.
7. *Tower A.M., Frishman G.N.* Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. J. Minim. Invasive Gynecol. 2013; 20(5): 562-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.03.008.
8. *Jordans I.P.M., De Leeuw R.A., Stegwee S.I., Amso N.N., Barri-Soldevila P.N., van den Bosch T.* et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(1): 107-15. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19049.
9. *Flood K.M., Said S., Geary M., Robson M., Fitzpatrick C., Malone F.D.* Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200(6): 632. e1-632. e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.001.
10. *Morlando M., Sarno L., Napolitano R., Capone A., Tessitore G., Maruotti G.M.* et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013; 92(4): 457-60. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.12080.
11. *Darwood A.S., Salem H.A.* Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. Clin. Exp. Reprod. Med. 2018; 45(2): 67-74. https://dx.doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.67.
12. *Tehranian A., Esfehani-Mehr B., Pirjani R., Rezaei N., Sadat Heidary S., Sepidarkish M.* Application of autologous platelet-rich plasma (PRP) on wound healing after Caesarean section in high-risk patients. Iran. Red Crescent Med. J. 2016; 18(7): e34449. https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.34449.
13. *Аполихина И.А., Эфендиева З.Н., Федорова Т.А., Белоусов Д.М., Вишнякова П.А., Артемова Д.А., Фатхудинов Т.Х.* Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в комплексной терапии женщин с рефрактерным «тонким» эндометрием. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 112-9. [Apolikhina I.A., Efendieva Z.N., Fedorova T.A., Belousov D.M., Vishnyakova P.A., Artemova D.A., Fatkhudinov T.Kh. Platelet-rich autologous plasma in the complex therapy of women with refractory "thin" endometrium. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 112-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.112-119.
14. *Hamar B.D., Saber S.B., Cackovic M., Magloire L.K., Pettker C.M., Abdel-Razeq S.S.* et al. Ultrasound evaluation of the uterine scar after cesarean delivery: A randomized controlled trial of one- and two-layer closure. Obstet. Gynecol. 2007; 110(4): 808-13. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000284628.29796.80.
15. *Hall M.P., Band P.A., Meislin R.J., Jazrawi L.M., Cardone D.A.* Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2009; 17(10): 602-8. https://dx.doi.org/10.5435/00124635-200910000-00002.
16. *Гус А.И., Ярыгина Т.А., Михеева А.А., Воеводина В.И., Шмаков Р.Г.* Стандартизированное исследование послеоперационного рубца на матке. Акушерство и гинекология. 2022; 1: 42-7. [Gus A.I., Yarygina T.A., Mikheeva A.A., Voevodina V.I., Shmakov R.G. Standardized study of postoperative scar on the uterus. Obstetrics and Gynecology. 2022; (1): 42-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.1.42-47.
17. *Кабатин Н.А., Калинин В.В., Шерина А.В., Полонецкий А.Я., Смирнов А.В.* Синдром Огилви как редкое хирургическое осложнение после операции кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 199-203. [Kabatin N.A., Kalinin V.V., Shcherina A.V., Polonetsky A. Ya., Smirnov A.V. Ogilvie's syndrome as a rare surgical complication after caesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 199-203. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.199-203.
18. *Fiocchi F., Petrella E., Nocetti L., Curra S., Ligabue G., Costi T.* et al. Transvaginal ultrasound assessment of uterine scar after previous caesarean section: comparison with 3T-magnetic resonance diffusion tensor imaging. Radiol. Med. 2015; 120(2): 228-38. https://dx.doi.org/10.1007/s11547-014-0431-y.
19. *van der Voet L.L.F., Limperg T., Veersema S., Timmermans A., Bij de Vaate A.M.J., Brolmann H.A.M., Huirne J.A.F.* Niches after cesarean section in a population seeking hysteroscopic sterilization. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 214: 104-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.004.
20. *Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T.* Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Tromb. Haemost. 2014; 91: 4-15. https://dx.doi.org/10.1160/TH03-07-0440.
21. *Chaichian S., MirgaloybayatS., Tahermanesh1 K., Hossein Mohammadi M., Mostafavi R.S., Mehdizadehkashi A.* et al. Effect of autologous platelet–rich plasma on cesarean section scar; a randomized, double-blinded pilot study. Shiraz E-Med. J. 2022; 23(1): e114072. https://dx.doi.org/10.5812/semj.114072.
22. *Marx R.* What determines the therapeutic effectiveness of the injectable form of PRP? Cortexil PRP. 2022; 22: 12-8.
23. *Gentile P., Garcovich S.* Systematic review – the potential implications of different platelet-rich plasma (Prp) concentrations in regenerative medicine for tissue repair. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(16): 5702. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21165702.

Поступила 26.01.2023
Принята в печать 08.02.2023
Received 26.01.2023
Accepted 08.02.2023

Сведения об авторах:
Михеева Александра Андреевна, аспирант, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(910)210-03-51, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ярыгина Тамара Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Перинатального кардиологического центра, НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор института акушерства, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Костюков Кирилл Витальевич, д.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)214-97-84, kostyukov_k@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3094-4013, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Рогачевский Олег Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-71-35, o_rogachevskiy@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4332-430X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-78-30, pyregov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Alexandra A. Mikheeva, Postgraduate Student, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia, shuratora@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8159-6373, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Tamara A. Yarygina, PhD, Diagnostic Medical Sonographer, Perinatal Cardiology Center, A.N. Bakulev NMRC of Cardiovascular Surgery of Minzdrav of Russia, +7(495)414-78-75, tamarayarygina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6140-1930, 121552, Russia, Moscow, Roublyevskoe Shosse, 135.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Kirill V. Kostyukov, Dr. Med. Sci., Head of the Ultrasound Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia, +7(926)214-97-84, kostyukov_k@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0003-3094-4013, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Oleg V. Rogachevsky, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Extracorporal Methods of Treatment and Detoxification, Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia, +7(495)438-71-35, o_rogachevskiy@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4332-430X, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Aleksey V. Pyregov, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Anesthesiology and Intensive Care, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia, +7(495)438-78-30, pyregov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8382-9671, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

М.Н. УМАНСКИЙ[1], Т.В. ХВАЛИНА[1], А.В. БУШТЫРЕВ[1], Е.В. БЕРЕЖНАЯ[2]

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ: НАШ ОПЫТ

[1]ГБУ РО «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: *Провести анализ эффективности двух методик родоразрешения при врастании плаценты.*
Материалы и методы: *В ГБУ РО «Перинатальный центр» с 2019 по 2021 гг. были родоразрешены 57 (100%) пациенток с врастанием плаценты. Из них в 1-ю группу вошли 32/57 (56%) беременные с плацентарным дефектом <120 мм в наибольшем диаметре и отсутствием трудностей при отсепаровке мочевого пузыря, которым проводили интраоперационную ультразвуковую навигацию для поиска верхнего края плаценты; после чего производили кесарево сечение в нижнем маточном сегменте с разрезом выше верхнего края маточной аневризмы, наложение дистального гемостаза (катетером Фолея) и метропластику. Во 2-ю группу вошли 25/57 (44%) беременных с размером плацентарного дефекта >120 мм в наибольшем диаметре, которым проводились корпоральное кесарево сечение для извлечения плода (плацента остается in situ), ушивание разреза на матке; после чего особое внимание уделялось рассечению пузырно-маточной складки с отсепаровкой и дистальным низведением мочевого пузыря с последующим наложением дистального гемостаза (катетером Фолея), выполнением второго разреза на матке выше грыжевого выпячивания и метропластики.*
Результаты: *Общий объем кровопотери в 1-й группе составил 1200 (900; 1700) мл, во 2-й группе – 2500 (1400; 4000) мл (p=0,001). Кровопотеря более 2000 мл диагностирована у 4/32 (12%) пациенток 1-й группы, 15/25 (60%) – 2-й группы (p<0,001). Аутогемотрансфузия чаще проводилась во 2-й группе (22/57 (88%)), чем в 1-й (16/57 (50%)) (p=0,004). Ее объем, а также частота и объем гемотрансфузии компонентов крови статистически значимо не различались.*
Заключение: *У пациенток с врастанием плаценты целесообразно проведение органосохраняющей операции. Оперативное лечение, проводимое у пациенток 1-й группы, показало наилучший гемостатический эффект; однако определенные условия диктуют необходимость применения оперативной техники, включающей два разреза на матке.*

Ключевые слова: *врастание плаценты, предлежание плаценты, рубец на матке, кесарево сечение, акушерские кровотечения.*

Вклад авторов: Буштырев А.В. – концепция и дизайн исследования; Буштырев А.В., Бережная Е.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Бережная Е.В. – статистическая обработка данных; Уманский М.Н., Хвалина Т.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Данное исследование было проведено без привлечения специального финансирования.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Каждая беременная, включенная в исследование, подписала добровольное информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и обработку персональных данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Уманский М.Н., Хвалина Т.В., Буштырев А.В., Бережная Е.В. Родоразрешение беременных с врастанием плаценты: наш опыт. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 51-56
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.232

M.N. UMANSKIY[1], T.V. KHVALINA[1], A.V. BUSHTYREV[1], E.V. BEREZHNAYA[2]

MANAGEMENT OF PLACENTA INCRETA AT DELIVERY: OUR EXPERIENCE

[1]Rostov Regional Perinatal Center, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Objective: *To compare two surgical techniques for placenta increta management at delivery.*
Materials and methods: *The study included 57 (100%) patients with placenta increta who delivered at the Rostov Regional Perinatal Center from 2019 to 2021. Group 1 included 32/57 (56%) patients with a placental defect <120 mm in the largest diameter and no bladder dissection difficulties, who underwent intraoperative ultrasound navigation to find the upper edge of the placenta. Subsequently, a caesarean section was performed in the lower uterine segment with an incision above the upper edge of the uterine aneurysm with application of distal hemostasis (Foley catheter), followed by metroplasty. Group 2 included 25/57 (44%) patients with a placental defect >120 mm in the largest diameter who underwent cesarean section to extract the fetus (the placenta remains in situ), suturing the uterine incision, followed by dissection of the vesical-uterine fold with excision and distal lowering of the*

bladder followed by distal hemostasis (Foley catheter), a second uterine incision above the herniated bulge, and metroplasty.

Results: *The total blood loss was 1200 (900; 1700) and 2500 (1400; 4000) ml in groups 1 and 2, respectively (p=0.001). Blood loss > 2000 ml occurred in 4/32 (12%) and 15/25 (60%) patients in groups 1 and 2, respectively (p<0,001). Intraoperative autologous blood transfusions were performed more frequently in Group 2 (22/57 (88%)) than in Group 1 (16/57 (50%)) (p=0,004). Their volumes and the frequency and volume of blood component transfusions did not differ significantly.*

Conclusion: *Organ-sparing surgery is an acceptable treatment option for patients with placenta increta. Surgical treatment of patients in Group 1 showed the best hemostatic effect; however, under certain conditions, a surgical technique involving two uterine incisions should be used.*

Keywords*: placenta increta, placenta previa, uterine scar, cesarean section, obstetric bleeding.*

Authors' contributions: Bushtyrev A.V. – conception and design of the study; Bushtyrev A.V., Berezhnaya E.V. – data collection and analysis, manuscript drafting; Berezhnaya E.V. – statistical analysis; Umanskiy M.N., Khvalina T.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 approved by the Research Ethics Committee of the Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Umanskiy M.N., Khvalina T.V., Bushtyrev A.V., Berezhnaya E.V. Management of placenta increta at delivery: our experience. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 51-56 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.232

Сокращение случаев материнской смертности является приоритетной задачей акушерства и гинекологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, ведущая роль в структуре материнской смертности принадлежит массивным акушерским кровотечениям, занимающим от 18,6 до 36% случаев, существенный вклад в долю которых вносят нарушения плацентации: 20% случаев приходится на плотное прикрепление плаценты, 10% – на предлежание и 7% – на врастание плаценты [1–4]. Неуклонный рост частоты проведения кесарева сечения во всем мире способствует увеличению количества случаев врастания плаценты: у женщин с оперативным родоразрешением в анамнезе риск врастания плаценты увеличивается с 11% после первой операции до 60% после трех и более операций кесарева сечения [5, 6].

При родоразрешении беременной с врастанием плаценты реализуются три основных подхода: выполнение одномоментной или отсроченной органоуносящей операции, проведение органосохраняющей операции, а также консервативная выжидательная тактика с оставлением плаценты *in situ* [7–10]. Органосохраняющая хирургия при врастании плаценты имеет несомненные преимущества: сохранение репродуктивного потенциала, снижение величины интраоперационной кровопотери и трансфузионной терапии, относительно более быстрая реабилитация. Однако, несмотря на развитие современных технологий, процент выполняемых гистерэктомий по акушерским показаниям остается достаточно высоким: 134,2 на 100 тыс. родов [7, 11, 12]. Совершенствование методик органосохраняющих операций остается актуальной задачей современного акушерства.

В настоящем исследовании обобщен опыт хирургической тактики родоразрешения беременных с врастанием плаценты в ГБУ РО «Перинатальный центр» за 2019–2021 гг. Целью исследования явилось проведение анализа эффективности двух методик родоразрешения при врастании плаценты, применяемых в ГБУ РО «Перинатальный центр».

Материалы и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ исходов 57 наблюдений оперативного родоразрешения путем кесарева сечения по поводу врастания плаценты за период 2019–2021 гг. в ГБУ РО «Перинатальный центр».

В 2019–2021 гг. в ГБУ РО «Перинатальный центр» были родоразрешены 14 975 беременных (100%). Оперативное родоразрешение было выполнено 5873/14 975 (39,2%) пациенткам, из которых у 66/5873 (1,1%) показанием к операции явилось врастание плаценты. Проводился клинико-анамнестический анализ медицинской документации всех беременных женщин, включенных в исследование. Критерии включения: 1) рубец на матке после операции кесарева сечения; 2) подтвержденный диагноз *placenta increta* по данным гистологического исследования. В исследование не включались 20 беременных с антенатально выявленной несостоятельностью рубца на матке, 3 беременные с антенатально выявленным врастанием плаценты с последующим гистологическим подтверждением диагноза *placenta percreta* и 6 – с интраоперационно выявленным врастанием плаценты (с гистологической верификацией *placenta increta* у 1 пациентки; *placenta accreta* – у 5).

Диагноз «врастание плаценты» устанавливался антенатально по данным ультразвукового исследования и допплерографии; определяли ультразвуковые признаки врастания и размер плацентарного дефекта. В 12/57 (21%) случаях для подтверждения диагноза потребовалось проведение магнитно-резонансной томографии.

Всем беременным, включенным в исследование, проводилось плановое оперативное вмешательство в объеме нижнесрединной лапаротомии. Исходя из полученных ультразвуковых и интраоперационных данных и, соответственно, применяемой различной техники оперативного вмешательства, все пациентки (57; 100%) были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 32/57 (56,1%) пациентки, у которых по данным ультразвукового исследования наблюдали плацентарный дефект <120 мм в наибольшем диаметре и отсутствие трудностей при отсепаровке мочевого пузыря. В данной группе проводилась интраоперационная ультразвуковая навигация с целью определения верхнего края плаценты. После чего выше верхнего края маточной аневризмы обнаруживали «окно» в стенке матки, свободное от плацентарной ткани, в котором впоследствии выполнялся разрез. Рассекалась пузырно-маточная складка с отсепаровкой и дистальным низведением мочевого пузыря, после чего выполняли кесарево сечение в нижнем маточном сегменте согласно полученным данным, наложение дистального гемостаза, метропластику.

Во 2-ю группу вошли 25/57 (43,9%) пациенток с размером плацентарного дефекта >120 мм в наибольшем диаметре, что требовало больше времени для тщательного низведения мочевого пузыря с целью визуализации нижнего края неизмененного миометрия и не позволяло использовать надплацентарный доступ. Пациенткам 2-й группы проводились корпоральное кесарево сечение для извлечения плода (плацента остается *in situ*), ушивание разреза на матке; после чего накладывали дистальный гемостаз, рассекали пузырно-маточную складку, выполняли второй разрез на матке выше грыжевого выпячивания с последующей метропластикой. В качестве одного из основных этапов операции у пациенток обеих групп (57; 100%) применялся дистальный гемостаз, включающий наложение силиконового жгута (катетера Фолея) на уровне нижнего края маточной аневризмы с вовлечением маточных артерий и крестцово-маточных связок.

Эффективность техники оперативного вмешательства оценивали по следующим критериям: разрезу на матке, перевязке сосудов, кровоснабжающих матку, объему кровопотери, объему и структуре трансфузионной терапии, изменению уровня гемоглобина до и после оперативного вмешательства, времени операции, длительности пребывания в стационаре после родоразрешения.

Статистический анализ

Статистический анализ производился с помощью пакета программ R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. Вычисляли средние значения и средние квадратические отклонения, медиану и квартили, минимальные и максимальные значения в выборке для количественных показателей; для качественных показателей – частоты встречаемости и процентную долю. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью теста Манна–Уитни, частот – с помощью точного теста Фишера. Для итоговой оценки изучаемых клинических исходов строили таблицы сопряженности и рассчитывали разность рисков (РР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для бинарных признаков, статистическую значимость оценивали методом точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне критерия значимости *(p)* <0,05.

Результаты

Все беременные с врастанием плаценты, включенные в исследование, были сопоставимы по демографическим, антропометрическим характеристикам, соматической и акушерско-гинекологической патологии (табл. 1). Средний возраст женщин составил 33,7 (4,93) года. Анализ показателей гемоглобина до операции не имел статистически значимых различий (в 1-й группе – 114 (12) г/л; во 2-й группе – 111 (8,06) г/л) (p=0,49) (табл. 1).

В соответствии с принятыми в данной работе критериями оценки эффективности оперативного вмешательства наилучший гемостатический эффект был получен в 1-й группе. Общий объем кровопотери был больше во 2-й группе и составил 2500 (1400; 4000) мл; в 1-й группе – 1200 (900; 1700) мл соответственно (p=0,001). При этом количество массивных кровопотерь объемом более 2000 мл было ниже в 1-й группе (4/32 (12%)), чем во 2-й (15/25 (60%)) (p<0,001), и величина показателя РР составила 47% (95% ДИ 23–67; p<0,001), что может быть связано с меньшей инвазивностью оперативного вмешательства, проводимого в 1-й группе (табл. 2).

Такие интраоперационные характеристики, как масса новорожденного, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, статистически значимо не различались. Закономерно ввиду большего объема и этапности операции, проводимой во 2-й группе, ее длительность была больше, чем в 1-й (75 (65; 100) и 65 (55; 73,5) минут соответственно) (p=0,008) (табл. 2).

В клиническом анализе крови после операции показатель гемоглобина был ниже во 2-й группе (88 (70; 104) г/л) по сравнению с 1-й группой (95,5 (88; 110) г/л) (p=0,04); при этом разница показатели гемоглобина в 1-й и 2-й группе до и после операции статистически значимо не различались (10,5 (6,5; 19) и 17 (8; 37) г/л соответственно) (p=0,07) (табл. 2).

Частота выполняемых гистерэктомий в 1-й и 2-й группе статистически значимо не различалась (p=0,58): 1/32 (3%) случай в 1-й группе; 2/25 (8%) – во 2-й. Показанием к немедленной гистерэктомии в обеих группах явилось начавшееся массивное кровотечение на фоне гипотонии матки, общий объем которого составил 6200 (0) мл в 1-й группе; 6375 (530) – во 2-й (p=1,00) (табл. 3). Обращает на себя внимание снижение величины кровопотери в обеих группах при выполнении органосохраняющей операции: 1200 (900; 1600) мл в 1-й группе и 2200 (1400; 3500) мл – во 2-й (p=0,001), успех выполнения которой в обеих группах (31/32 (97%) пациенток 1-й группы, 23/25 (92%) – 2-й группы) статистически значимо не различался (p=0,58) (табл. 3).

Аутогемотрансфузия чаще проводилась во 2-й группе (22/57 (88%) случая), чем в 1-й (16/57 (50%) случаев

соответственно) (p=0,004), величина показателя РР при этом составила 50% (95% ДИ 27–63; p<0,001). Гемотрансфузия донорскими препаратами крови потребовалась в 5/32 (16%) случаях в 1-й группе, в 8/25 (32%) – во 2-й (p=0,21), величина показателя РР составила 66% (95% ДИ 37–84; p<0,001). Объемы

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики исследуемых групп

Показатели	Группа 1, n=32 (100%)	Группа 2, n=25 (100%)	p-value
Возраст, годы	33,6 (4,82)	33,8 (5,16)	0,87
Индекс массы тела, кг/м^2	25 (23; 27,8)	25 (23,7; 27)	0,95
Число беременностей	4 (3; 5)	4 (3; 6)	0,15
Число родов	2 (2; 3,5)	3 (2; 3)	0,55
Число кесаревых сечений	2 (1,5; 2)	2 (2; 3)	0,37
Процент выскабливаний	23/32 (72%)	22/25 (88%)	0,20
Продолжительность беременности (недели)	36,0 (35,4; 36,5)	35,5 (35,1; 36,0)	0,050
Уровень гемоглобина до операции, г/л	114 (12)	111 (8,06)	0,49

Примечание. Описательные статистики показателей, которые имеют нормальное распределение, представлены в виде средних значений (стандартных отклонений), для остальных – в виде медиан (нижний квартиль; верхний квартиль). Сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни. Различия статистически значимы при p<0,05.

Таблица 2. Интраоперационные и постоперационные характеристики

Показатели	Группа 1, n=32 (100%)	Группа 2, n=25 (100%)	p-value
Общий объем кровопотери, мл	1200 (900; 1700)	2500 (1400; 4000)	0,001
Кровопотеря более 2000 мл	4/32 (12%)	15/25 (60%)	0,001
Продолжительность операции, минут	65 (55; 73,5)	75 (65; 100)	0,008
Масса новорожденного, г	2735 (2580; 3100)	2678 (2600; 3050)	0,88
Резекция стенки мочевого пузыря	2/32 (6%)	4/25 (16%)	0,39
Перевязка внутренних подвздошных артерий	2/32 (6%)	5/25 (20%)	0,22
Показатель гемоглобина после операции, г/л	95,5 (88; 110)	88 (70; 104)	0,04
Разность уровня гемоглобина до/после операции (г/л)	10,5 (6,5; 19)	17 (8; 37)	0,07

Примечание. Описательные статистики показателей, которые имеют нормальное распределение, представлены в виде средних значений (стандартных отклонений), для остальных – в виде медиан (нижний квартиль; верхний квартиль). Сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни. Различия статистически значимы при p<0,05.

Таблица 3. Оценка эффективности гемостатических мероприятий и объем трансфузионной терапии

Показатели	Группа 1, n=32 (100%)	Группа 2, n=25 (100%)	p-value
Немедленная гистерэктомия	1/32 (3%)	2/25 (8%)	0,58
Объем кровопотери при выполнении гистерэктомии, мл	6200 (0)	6375 (530)	1,00
Метропластика	31/32 (97%)	23/25 (92%)	0,58
Объем кровопотери при выполнении метропластики, мл	1200 (900; 1600)	2200 (1400; 3500)	0,001
Общий объем трансфузионной терапии, мл	570 (232; 1532)	912 (473; 2052)	0,14
Частота аутогемотрансфузии	16/32 (50%)	22/25 (88%)	0,004
Объем аутогемотрансфузии, мл	542 (232; 872)	791 (473; 1378)	0,10
Частота гемотрансфузии донорскими препаратами крови	5/32 (16%)	8/25 (32%)	0,21
Объем гемотрансфузии донорскими препаратами крови, мл	412 (172)	528 (236)	0,35
Частота трансфузии криопреципитата	4/32 (12%)	8/25 (32%)	0,10
Частота трансфузии тетраспана	3/32 (9%)	7/25 (28%)	1,00
Частота трансфузии альбумина	3/32 (9%)	2/25 (8%)	1,00
Частота трансфузии rFVIIa (Коагил VII)	1/32 (3%)	5/25 (20%)	0,08

Примечание. Описательные статистики показателей, которые имеют нормальное распределение, представлены в виде средних значений (стандартных отклонений), для остальных – в виде медиан (нижний квартиль; верхний квартиль). Сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни. Различия статистически значимы при p<0,05.

аутогемотрансфузии, гемотрансфузии донорских препаратов крови, криопреципитата, тетраспана, альбумина, rFVIIa (Коагила VII) статистически значимо не различались (табл. 3).

Обсуждение

Проблема поиска оптимальных методик оперативного лечения при наличии диагноза «врастание плаценты» особо актуальна ввиду отсутствия универсального протокола проведения органосохраняющей операции у пациенток данной категории. Глубина и площадь врастания, порой определяемые только интраоперационно, являются основными факторами, определяющими хирургическую тактику и исходы для пациенток [13, 14]. На данном этапе отсутствуют четкие критерии для выбора места разреза на матке при проведении кесарева сечения. По данным многих авторов, предпочтительным является донное или корпоральное кесарево сечение, при которых разрез на матке производится в области, не скомпрометированной врастанием плаценты [2, 7, 15–17]. Такой подход вполне оправдан, поскольку достоверно снижает величину интраоперационной кровопотери и дает оперирующей бригаде больше времени для тщательного низведения мочевого пузыря с целью визуализации нижнего края неизмененного миометрия, когда извлечение плода уже произошло; однако подразумевает проведение двух разрезов на матке, что может повысить риск ее разрыва в последующую беременность [7, 16]. Кроме того, определенные клинические ситуации (трудность низведения и отсепаровки мочевого пузыря, обширный плацентарный дефект) не позволяют использовать надплацентарный доступ, ввиду чего в таких случаях оправдано проведение двух разрезов на матке, как и показывает проведенное нами исследование [9]. Исследование Takeda S. et al. подтверждает, что при визуализации обширного дефекта следует выполнять поперечный или вертикальный разрез дна матки в месте, достаточно удаленном от области врастания плаценты [9].

Также существует и другая методика, позволяющая выполнить один разрез на матке в нижнем маточном сегменте выше верхнего края маточной аневризмы. Во многих проведенных исследованиях линия гистеротомии выбиралась в соответствии с предоперационным ультразвуковым исследованием [9, 17, 18]. Однако более достоверные данные возможно получить при проведении интраоперационной ультразвуковой навигации, позволяющей наиболее точно определить верхний край области врастания и, соответственно, необходимое место для выполнения разреза на матке [18, 19].

В изобретении, представленном в 2019 г. Шмаковым Р.Г. и соавт., описываются применение интраоперационной сонографической навигации для определения верхнего края плаценты и проведение одного поперечного разреза как перспективного метода, улучшающего репарацию после оперативного вмешательства и снижающего величину интраоперационной кровопотери [19]. При описанной методике в качестве метода гемостаза применялся комплексный компрессионный гемостаз, подразумевающий использование трех силиконовых турникетов, из которых два накладывали на уровне перешейка через «окна», формируемые в широких связках матки с двух сторон, и один – на уровне шейки матки [8, 19].

Нами представлена модифицированная методика, при которой один силиконовый жгут (катетер Фолея) накладывается на уровне нижнего края маточной аневризмы с вовлечением маточных артерий и крестцово-маточных связок, подобную методику описывает в своей работе и Altal O. [20]. В исследовании, проведенном Виницким А.А. и соавт., продемонстрирована сравнительная оценка нескольких методов хирургического гемостаза, из которых лучший гемостатический эффект был получен в группе, в которой применялся комплексный компрессионный гемостаз [8].

Интраоперационная ультразвуковая навигация, размер плацентарного дефекта и клинический опыт позволяют определить тип разреза на матке. Техника операции, описанная у пациенток 1-й группы, ассоциирована с лучшим гемостатическим эффектом при условии возможности проведения одного разреза на матке; в то время как оперативное лечение, включающее два разреза на матке, позволяет безопасно извлечь плод в случаях, когда визуализируется обширный размер плацентарного дефекта и наблюдаются технические сложности при отсепаровке и низведении мочевого пузыря. Метод дистального гемостаза не уступает по своей эффективности рентгенэндоваскулярным методикам, но при этом не требует специализированного оборудования и наличия эндоваскулярного хирурга, а также может применяться как временная мера в случае интраоперационного обнаружения врастания плаценты и необходимости ожидания квалифицированной бригады хирургов [8, 20].

Заключение

Проведенный анализ двух техник оперативного вмешательства, применяемых при родоразрешении беременных с врастанием плаценты, свидетельствует о возможности, безопасности и целесообразности проведения органосохраняющей операции; соответственно дальнейшая разработка и стандартизация оперативных доступов и методов лечения данной категории пациенток представляются перспективными.

Литература/References

1. *Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., Moller A., Daniels J.* et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2(6): 323-33. https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. *Ищенко А.И., Ящук А.Г., Мурашко А.В., Чушков Ю.В., Мусин И.И., Берг Э.А.* Органосохраняющие операции на матке при врастании плаценты: клинический опыт. Креативная хирургия и онкология. 2020; 10(1): 22-7. [Ishchenko A.I., Yashchuk A.G., Murashko A.V., Chushkov Yu.V., Musin I.I., Berg E.A., Birykow A.A. Organ-preserving operations on Uterus with Placenta Accreta: Clinical Experience. Creative surgery and oncology. 2020; 10(1): 22-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-1-22-27.
3. *Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В., Королев А.Ю., Виницкий А.А.* Массивные акушерские кровотечения при предлежании и врастании плаценты: взгляд трансфузиолога. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2018; 7(3): 253-9.

[Fyodorova T.A., Rogachevsky O.V., Strelnikova A.V., Korolyov A.Y., Vinitsky A.A. Massive Hemorrhages in Pregnant Women with Placenta Previa and Accreta: a Transfusiologist's View. Emergency Medical Care. Russian Sklifosovsky Journal. 2018; 7(3): 253-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-3-253-259.

4. *Jauniaux E., Collins S., Burton G.J.* Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(1): 75-87. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.067.
5. *Silver R.M., Barbour K.D.* Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2015; 42(2): 381-402. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.014.
6. *Wang Y., Zeng L., Niu Z., Chong Y., Zhang A., Mol B.* et al. An observation study of the emergency intervention in placenta accreta spectrum. Arch. Gynecol. Obstet. 2019; 299(3): 1579-86. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05136-6.
7. *Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А., Кутакова Ю.Ю., Кондратьева М.А.* Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий при осуществлении органосохраняющих операций у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(4): 31-7. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Grigorian A.M., Latyshkevich O.A., Kutakova Yu.Yu., Kondratieva M.A. Temporary balloon occlusion of common iliac arteries during organ preservation surgery in patiens with placenta ingrowth. Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training. 2018; 6(4): 31-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14003.
8. *Виницкий А.А., Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д.* Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 68-74. [Vinitsky A.A., Shmakov R.G., Chuprynin V.D. Comparative evaluation of the efficiency of surgical hemostatic techniques during organ-sparing delivery in patients with placenta increta. Obstetrics and Gynecology. 2017; (7): 68-74. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.68-74.
9. *Takeda S., Takeda J., Makino S.* Cesarean section for placenta previa and placenta previa accreta spectrum. Surg. J. (N.Y.). 2020; 6(Suppl. 2): S110-21. https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3402036.
10. *Sentilhes L., Kayem G., Silver R.M.* Conservative management of placenta accreta spectrum. Clin. Obstet. Gynecol. 2018; 61(4): 783-94. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000395.
11. *Mei Y., Zhao H., Zhou H., Jing H., Lin Y.* Comparison of infrarenal aortic balloon occlusion with internal iliac artery balloon occlusion for patients with placenta accreta. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 147. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2303-x.
12. *Калинкина О.Б., Нечаева М.В., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Тезикова Т.А., Михеева Е.М., Коновалова Ю.И.* Опыт выполнения органосохраняющих операций у пациенток с истинным врастанием плаценты в перинатальном центре ГБУЗ СО СОКБ им. В.Д. Середавина. Пермский медицинский журнал. 2020; 37(3): 84-96. [Kalinkina O.B., Nechaeva M.V., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Aravina O.R., Tezikova T.A., Mikheeva E.M., Konovalova Yu.I. Experience of performing organ-preserving surgeries in patients with true ingrowth of placenta in perinatal center of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin. Perm Medical Journal. 2020; 37(3): 84-96. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/pmj37384-96.
13. *Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A., Collins S.* FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2019; 146(1): 20-4. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12761.
14. *Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Ежова Л.С.* Хирургическая тактика при врастании плаценты с различной глубиной инвазии. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 78-82. [Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Ezhova L.S. Surgery tactics for placenta increta with different depths of invasion. Obstetrics and Gynecology. 2020; (1): 78-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.78-82.
15. *Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R., Abuhamad A.Z., Simhan H., Huls C.K.* et al. Center of excellence for placenta accreta. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 212(5): 561-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.018.
16. *Meng J.L., Gong W.Y., Wang S., Ni X.J., Zuo C.T., Gu Y.Z.* Two-tourniquet sequential blocking as a simple intervention for hemorrhage during cesarean delivery for placenta previa accreta. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2017; 138(3): 361-2. https://dx.doi.org/10/1002/ijgo.12199.
17. *Hussein A.M., Elbarmelgy R.A., Elbarmelgy R.M., Thabet M.M., Jauniaux E.* Prospective evaluation of impact of post-Cesarean section uterine scarring in perinatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorder. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2022; 59(4): 474-82. https://dx.doi.org/10/1002/uog.23732.
18. *Sumigama S., Kotani T., Hayakawa H.* Stepwise treatment for abnormally invasive placenta with placenta Pprevia. Surg. J. (N.Y.). 2021; 7(Suppl. 1): S20-7. https://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1728748.
19. *Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Приходько А.М.* Способ органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с врастанием плаценты. Патент на изобретение RU 2706530 C1, 19.11.2019. Заявка №2019119188 от 20.06.2019. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Prikhodko A.M. Method of organ-preserving surgical delivery in patients with placenta ingrowth. Patent for intervention RU 2706530 C1, 19.11.2019. Application №2019119188 dated 20.06.2019. (in Russian)]. Available at: https://patenton.ru/patent/RU2706530C1
20. *Attal O.F., Qudsieh S., Ben-Sadon A., Hatamleh A., Bataineh A., Halalsheh O.* et al. Cervical tourniquet during cesarean section to reduce bleeding in morbidly adherent placenta: a pilot study. Future Sci. OA. 2022; 8(4): FSO789. https://dx.doi.org/10.2144/fsoa-2021-0087.

Поступила 04.10.2022
Принята в печать 07.03.2023
Received 04.10.2022
Accepted 07.03.2023

Сведения об авторах:
Уманский Максим Николаевич, к.м.н., главный врач, ГБУ РО «Перинатальный центр», +7(863)235-50-18, perinatal-rost@mail.ru, 344068, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90.
Хвалина Татьяна Васильевна, заведующая отделением патологии беременности, ГБУ РО «Перинатальный центр», +7(863)235-50-18, perinatal-rost@mail.ru, 344068, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90.
Буштырев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий родовым отделением, ГБУ РО «Перинатальный центр», +7(863)235-50-18, bushtyr@gmail.com, 344068, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90.
Бережная Елизавета Владимировна, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, РостГМУ Минздрава России, +7(928)774-88-43, liberezhnaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2242-8185, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Автор, ответственный за переписку: Елизавета Владимировна Бережная, liberezhnaya@yandex.ru

Authors' information:
Maxim N. Umanskiy, PhD, Chief Physician, Rostov Regional Perinatal Center, +7(863)235-50-18, perinatal-rost@mail.ru, 344068, Russia, Rostov-on-Don, Bodraya str., 90.
Tatiana V. Khvalina, Head of the Department of Pregnancy Pathology, Rostov Regional Perinatal Center, +7(863)235-50-18, perinatal-rost@mail.ru, 344068, Russia, Rostov-on-Don, Bodraya str., 90.
Alexander V. Bushtyrev, PhD, Head of the Maternity Department, Rostov Regional Perinatal Center, +7(863)235-50-18, bushtyr@gmail.com, 344068, Russia, Rostov-on-Don, Bodraya str., 90.
Elizaveta V. Berezhnaya, 6th Year Student at the Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(928)774-88-43, liberezhnaya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2242-8185, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29.
Corresponding author: Elizaveta V. Berezhnaya, liberezhnaya@yandex.ru

И.О. МАРИНКИН, Л.А. ШПАГИНА, Е.С. ЛИСОВА, О.С. КОТОВА,
Г.В. КУЗНЕЦОВА, Е.М. ЛОКТИН, С.А. КАРМАНОВСКАЯ

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С КОМОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КОНТАКТА С ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Цель: *Выявить влияние органических растворителей на клинические, морфологические и молекулярные характеристики гиперплазии эндометрия (ГЭ) в зависимости от наличия ожирения.*

Материалы и методы: *Выполнено одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование. Включены 140 женщин с ГЭ (гистологический критерий) и воздействием на рабочем месте органических растворителей (ОР); из них 70 имели ожирение. Группа сравнения – 140 женщин с ГЭ без профессиональных рисков здоровью; из них с ожирением 68 человек. Возраст обследуемых – 57 (45; 64) и 56 (46; 63) лет, продолжительность менопаузы более 2 лет. Концентрации ОР превышали предельно допустимые в 1,1–5 раз, продолжительность воздействия – 22 (18; 28) года. Всем больным выполнены УЗИ органов малого таза, гистероскопия с биопсией, гистологическим и иммуногистохимическим (Ki-67, рецепторы эстрогенов и прогестерона) исследованием. Концентрации белков в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.*

Результаты: *В условиях воздействия ОР наблюдали увеличение частоты атипических форм ГЭ, преимущественно в подгруппе с ожирением – 24/70 (34,3%) (в подгруппе без ожирения – 13/70 (18,6%), в группе сравнения – 7/68 (10,3%) и 5/72 (6,9%), p=0,003), и одновременное увеличение экспрессии Ki-67 (при атипической ГЭ – 55,7 (53,5; 60,1) и 42,0 (40,4; 45,6)% в подгруппах с ожирением и без ожирения), частоты аномальных маточных кровотечений – 20/70 (28,5%) и 11/70 (15,7%), толщины М-эхо – 12 (11; 13) и 9,0 (9; 9,5) мм, концентрации в крови интерлейкинов-1β и -6 (больше при ожирении), трансформирующего фактора роста β1, тромбоцитарного фактора роста-АВ, фактора роста фибробластов-2 (независимо от ожирения), p<0,01. В группе воздействия ОР обнаружены корреляционные взаимосвязи атипической ГЭ со стажем, максимальными разовыми концентрациями толуола, окружностью талии, Ki-67, тромбоцитарным фактором роста-АВ.*

Заключение: *Выявлены клинико-патогенетические особенности ГЭ у женщин, подвергающихся воздействию органических растворителей в зависимости от коморбидного ожирения.*

Ключевые слова: *гиперплазия эндометрия, органические растворители, воспаление, фиброобразование, Ki-67.*

Вклад авторов: Маринкин И.О. – концепция и дизайн исследования, редактирование, окончательное утверждение версии для публикации; Шпагина Л.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор и обработка материала, окончательное утверждение версии для публикации; Лисова Е.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Котова О.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Кармановская С.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья не имела источников финансирования.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» 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: Маринкин И.О., Шпагина Л.А., Лисова Е.С., Котова О.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Кармановская С.А. Гиперплазия эндометрия у женщин с коморбидным ожирением, работающих в условиях контакта с органическими растворителями. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 57-64
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.289

I.O. MARINKIN, L.A. SHPAGINA, E.S. LISOVA, O.S. KOTOVA,
G.V. KUZNETSOVA, E.M. LOKTIN, S.A. KARMANOVSKAYA

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN WITH COMORBID OBESITY WORKING IN CONTACT WITH ORGANIC SOLVENTS

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Objective: *To determine the effect of organic solvents on the clinical, morphological, and molecular characteristics of endometrial hyperplasia in relation to obesity.*

Materials and methods: *This single-center cross-sectional study included 140 women with histologically confirmed endometrial hyperplasia and occupational exposure to organic solvents; of these, 70 women were obese. The comparison group comprised140 women with endometrial hyperplasia without occupational health risks; of these, 68 were obese. The participants were 57 (45; 64) and 56 (46; 63) years of age and had been menopausal for more than 2 years. The concentrations of organic solvents exceeded the maximum permissible exposure limit by a factor of 1.1 to 5, and the duration of exposure was 22 (18; 28) years. All patients underwent pelvic ultrasound, hysteroscopy with biopsy, and histological and immunohistochemical (Ki-67, estrogen, and progesterone receptor) examinations. Protein concentrations in the blood were determined using a solid-phase enzyme immunoassay.*

Results: *Organic solvent exposure was associated with a higher incidence of atypical endometrial hyperplasia, mainly in the obese subgroup – 24/70 (34.3%). In the non-obese subgroup, it was 13/70 (18.6%) in the comparison group (7/68 (10.3%) vs. 5/72 (6.9%), p=0.003). There was simultaneous increase in Ki-67 expression (for atypical endometrial hyperplasia 55.7% (53.5; 60,1)% и 42,0 (40,4; 45.6)% in obese and non-obese subgroups), increased frequency of abnormal uterine bleeding – 20/70 (28.5%) and 11/70(15.7%), M-echo thickness – 12 (11; 13) and 9.0 (9; 9.5) mm), blood concentrations of interleukins 1β and 6 (higher in obesity), transforming growth factor β1, platelet-derived growth factor-AB, fibroblast growth factor-2 (independent of obesity), p<0.01. The organic solvent exposure group showed correlations between atypical endometrial hyperplasia and age, maximum single concentrations of toluene, waist circumference, Ki-67, and platelet-derived growth factor-AB.*

Conclusion: *This study identified the clinical and pathogenetic features of endometrial hyperplasia in women exposed to organic solvents associated with comorbid obesity.*

Keywords: *endometrial hyperplasia, organic solvents, inflammation, fibrosis, Ki-67.*

Authors' contributions: Marinkin I.O. – conception and design of the study, reviewing, editing, and final approval for submission; Shpagina L.A. – conception and design of the study, manuscript editing, material collection and analysis, final approval for submission; Lisova E.S. – conception and design of the study, material collection and analysis, statistical analysis, manuscript drafting; Kotova O.S., Kuznetsova G.V., Loktin E.M., Karmanovskaya S.A. – material collection and analysis, statistical analysis, manuscript drafting.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian.
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: Marinkin I.O., Shpagina L.A., Lisova E.S., Kotova O.S., Kuznetsova G.V., Loktin E.M., Karmanovskaya S.A. Endometrial hyperplasia in women with comorbid obesity working in contact with organic solvents. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 57-64 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.289

Профессиональные риски для здоровья работающих женщин связаны в первую очередь с высокой чувствительностью репродуктивной системы к токсичным химическим веществам. Воздействие репротоксикантов связано с широким спектром нарушений эндокринной регуляции, с цитотоксическим эффектом [1, 2]. Особенно важно, что многие химические соединения являются факторами риска развития новообразований и предраковых состояний [3]. В частности, органические растворители (углеводороды и их производные) являются канцерогенами с уровнем доказанности от IIb (ксилол) до I (трихлорэтилен) по классификации МАИР [4–6]. Это одни из наиболее распространенных промышленных токсикантов.

Гиперплазия эндометрия – распространенное заболевание с высокой вероятностью малигнизации [7, 8]. При этом онкологический риск характеризуется значительной гетерогенностью. Так, при атипической гиперплазии вероятность малигнизации составляет 20–50% [9]. Простая гиперплазия трансформируется в злокачественное новообразование менее чем в 5% случаев [10]. В этой связи актуальным является изучение биомеханизмов заболевания и факторов, влияющих на особенности клинических проявлений, научный поиск биомаркеров неблагоприятного

течения заболевания для выделения групп риска. Особенности формирования гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей все еще изучены недостаточно. Одновременно необходимо учитывать фактор ожирения в связи с доказанностью его этиологической роли в развитии гиперплазии эндометрия [7], а также с эффектом кумуляции органических растворителей в жировой ткани, существенно влияющим на токсичность [11].

Цель данной работы: выявить влияние органических растворителей и фактора ожирения на клинические, морфологические и молекулярные характеристики гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы

Дизайн исследования – одноцентровое одномоментное наблюдательное сравнительное. Основная исследуемая группа – 140 женщин с гиперплазией эндометрия и воздействием на рабочем месте органических растворителей; из них 70 имели ожирение, 70 – нормальную массу тела. Группу сравнения составили женщины с гиперплазией эндометрия и отсутствием воздействия химического фактора (n=140, подгруппа больных ожирением – 68, без ожирения – 72 человека).

Больных включали в исследование на основании следующих критериев: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, возраст от 50 до 65 лет, менопауза в течение 2 лет и более, диагноз гиперплазии эндометрия; критерии включения в основную группу – контакт с органическими растворителями в связи с выполнением трудовых функций не менее 5 лет; в группу контроля – отсутствие на рабочем месте воздействия химического фактора (в том числе в концентрациях менее предельно допустимых) за весь период трудовой деятельности.

Не включали в исследование женщин в случае отсутствия информированного согласия на участие в исследовании; неспособности или неготовности понимать и выполнять требования протокола исследования; при наличии противопоказаний к диагностическим мероприятиям, предусмотренным протоколом исследования; принимавших эстроген-гестагенные препараты в течение месяца до включения в исследование, а также, если индекс массы тела был менее 18; имевших злокачественные новообразования любой локализации, воспалительные заболевания органов малого таза, хронические воспалительные заболевания другой локализации, синдром поликистозных яичников, тяжелый сахарный диабет в стадии декомпенсации, цирроз печени или гепатит с печеночной недостаточностью; при наличии анамнестических данных об отсутствии родов, раннем возрасте начала менструаций, семейного анамнеза рака яичников, толстой кишки или матки.

Гиперплазию эндометрия диагностировали на основании результатов гистологического исследования эндометрия [12, 13].

Диагноз ожирения устанавливали по критериям ВОЗ – индекс массы тела более 30 кг/м^2. Абдоминальное ожирение определяли на основании критериев IDF 2005 – окружность талии более 80 см [14] и при значении отношения окружности талии к окружности бедер более 0,85 [15].

Всем больным выполнены: сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование, гинекологический бимануальный осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза дважды, гистероскопия с биопсией или раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки с гистологическим исследованием по стандартным показаниям [12].

Гистологические препараты были подготовлены по стандартной методике и исследованы методами световой микроскопии с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимическим методом. Определяли экспрессию рецепторов к прогестерону, эстрогену на эпителиальных и стромальных клетках, экспрессию маркера пролиферации белка Ki-67.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных определяли концентрации С-реактивного белка, интерлейкинов 1β и 6, трансформирующего фактора роста β1 (TGFβ1), фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), тромбоцитарного фактора роста (PDGF AB), лептина, адипонектина, ферритина. Концентрацию фибриногена в крови измеряли методом Клаусса.

Профессия больных, подвергавшихся воздействию химического фактора, – маляры, место работы – предприятие машиностроения (производство летательных аппаратов, код ОКВЭД 2022 30.30). Уровни органических растворителей в воздухе рабочей зоны измеряли фотометрическим методом во время планового мониторинга, проводимого экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области. Концентрации органических растворителей в воздухе рабочей зоны превышали предельно допустимые значения в 1,1–5 раз.

Статистический анализ

Выполнены стандартные методы описательной статистики. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения M (SD) при нормальном распределении данных, медианы и межквартильного интервала – Me (Q1; Q3) при других вариантах распределения. Нормальное распределение данных устанавливали методом Колмогорова–Смирнова. Качественные переменные даны в процентах. По количественным переменным группы сравнивали методом Крускалла–Уоллиса, по качественным – критерием χ^2, с последующим апостериорным анализом для определения значимо различающихся групп.

Взаимосвязи определяли в каждой исследуемой группе методом парной корреляции Спирмена, параметр «атипическая гиперплазия эндометрия» включен в анализ в виде дихотомической переменной.

При сравнении групп различия признавали значимыми при значении вероятности ошибки p<0,01

с учетом поправки Бонферрони (4 сравниваемые группы, 6 пар сравнений). Уровень значимости при проведении корреляционного анализа принимали меньшим 0,05. Программное обеспечение для статистического анализа – SPSS 28.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, а также с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

Основные характеристики больных и гигиеническая характеристика условий труда представлены в таблице 1.

Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия химического фактора характеризовалась частотой атипических форм, максимальной в подгруппе с ожирением – 24/70 (34,3 %) случаев, в сравнении с 13/70 (18,6%) в подгруппе без ожирения; 7/68 (10,3 %) и 5/72 (6,9 %) в группе без профессиональных рисков у женщин с ожирением и нормальной массой тела соответственно, p=0,0035. Различия были статистически значимыми между подгруппами: рабочих с ожирением и без ожирения, рабочих и контроля с ожирением, рабочих и контроля без ожирения. Частоты атипиче-

Таблица 1. Основные характеристики больных и условий труда

Параметр	Воздействие органических растворителей (n=140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (n=140)		p
	ожирение (n=70)	без ожирения (n=70)	ожирение (n=68)	без ожирения (n=72)	
Демографические и клинические характеристики					
Возраст, лет	58 (49; 58)	57 (45; 64)	56 (46; 65)	57(45; 63)	0,352
Продолжительность менопаузы, лет	12 (6; 14)	12 (5; 14)	11 (5; 16)	12 (5; 15)	0,583
Индекс массы тела, кг/м^2	39,5 (38,5; 41,0)^{2,4}	23 (22,5; 24,1)^{1,3}	38,8 (38,5; 40,0)^{2,4}	23 (22,3; 24,8)^{1,3}	0,005
Окружность талии, см	86 (83; 89)	68 (65; 72)	84 (82; 88)	66 (65; 71)	0,005
Окружность талии / окружность бедер	0,94 (0,92; 1,08)^{2,4}	0,81(0,73; 0,82)^{1,3}	0,92 (0,90; 1,01)^{2,4}	0,79 (0,75; 0,84)^{1,3}	0,002
Коморбидность – гинекологические заболевания: Миома матки, n (%) Аденомиоз, n (%)	 18 (25,7)^{2,3,4} 3 (4,2)	 14 (20)^{1,3,4} 2 (2,8)	 19 (27,9)^{1,2,4} 4 (5,8)	 10 (13,8)^{1,2,3} 2 (2,7)	 0,002 0,246
Коморбидность – экстрагенитальная патология: Артериальная гипертензия, n (%) Предиабет и сахарный диабет 2 типа, n (%)	 19 (27,1) 1 (1,4)	 17 (24,3) 0 (0)	 11 (16,2) 1 (1,5)	 7 (9,7) 0 (0)	 0,009 н/п
Доля курящих, n (%)	12 (17,1)	13 (18,6)	13 (19,1)	14 (19,1)	0,629
Условия труда					
Бутилацетат, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	409,1 (89,5)	412,7 (95,4)	н/п	н/п	0,602
Ксилол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	749,3 (160,6)	753,2 (184,9)	н/п	н/п	0,539
Толуол, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	381,9 (236,8)	383,5 (241,8)	н/п	н/п	0,598
Бензин, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	647,5 (245,9)	649,7 (431,7)	н/п	н/п	0,587
Ацетон, максимальные разовые концентрации, мг/м^3	904,8 (78,6)	901,7 (89,5)	н/п	н/п	0,492
Бутилацетат, среднесменные концентрации, мг/м^3	99,8 (47,7)	103,6 (56,9)	н/п	н/п	0,553
Ксилол, среднесменные концентрации, мг/м^3	74,8 (50,2)	72,7 (43,5)	н/п	н/п	0,571
Толуол, среднесменные концентрации, мг/м^3	55,7 (26,8)	57,1 (29,3)	н/п	н/п	0,567
Бензин, среднесменные концентрации, мг/м^3	309,4 (42,7)	313,4 (48,5)	н/п	н/п	0,435
Ацетон, среднесменные концентрации, мг/м^3	653,5 (43,5)	649,6 (51,0)	н/п	н/п	0,489
Стаж работы, лет	22 (18; 28)	21 (19; 27)	н/п	н/п	0,422
Доля больных в постконтактном периоде, n (%)	14 (20,0)	15 (21,4)	н/п	н/п	0,712
Продолжительность постконтактного периода, лет	3 (1; 5)	2,5 (1; 5)	н/п	н/п	0,836

Примечание. Значимость отличий: [1] – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, [2] – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, [3] – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, [4] – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения; н/п – не применимо.

Таблица 2. Клиническая, ультразвуковая и молекулярная характеристики гиперплазии эндометрия

Параметр	Воздействие органических растворителей (*n*=140)		Профессиональные факторы риска отсутствовали (*n*=140)		*p*
	ожирение (*n*=70)	без ожирения (*n*=70)	ожирение (*n*=68)	без ожирения (*n*=72)	
Частота аномальных маточных кровотечений, n (%)	20 (28,5)[3,4]	11 (15,7)[3,4]	10 (14,7)[1,2]	8 (11,1)[1,2]	0,041
Частота аномальных маточных кровотечений с нарушением гемодинамики, *n* (%)	6 (8,6)	3 (4,3)	2 (2,9)	2 (2,8)	н/п
Гематокрит в период аномального маточного кровотечения	32,1 (7,5)[2,3,4]	34,8±1,21	35,3 (0,71)	36,9 (1,01)	0,007
Трансфузии эритроцитарной взвеси во время аномального маточного кровотечения, *n* (%)	7 (10,0)	3 (4,3)	2 (2,9)	2 (2,8)	н/п
Анемии *n* (%)	51 (72,9)[2,3,4]	39 (54,2)[1,3,4]	23 (33,8)[1,2]	18 (25,0)[1,2]	0,008
Ферритин, нг/мл	15,6 (10,1; 18,4)[2,3,4]	20,8 (18,5; 25,2)[1,3,4]	42,3 (31,7; 48,2)[1,2,4]	54,2 (49,2; 61,8)[1,2,3]	0,001
УЗИ органов малого таза:					
Толщина М-эхо, мм	12 (11; 13)[2,3,4]	9,0 (9; 9,5)[1,3,4]	10 (10; 11)[1,2,4]	11,0 (11;12)[1,2,3]	0,001
Длина матки, мм	40 (38; 43)	41 (39; 42))	42 (39; 43)	39 (38; 42)	0,365
Ширина матки, мм	42 (39; 44)	41 (38; 43)	39 (37; 43)	37 (37; 42)	0,329
Передне-задний размер матки, мм	31,2 (28; 34)	33 (29; 35)	35,5 (29; 36)	33,4 (29; 35)	0,094
Ki-67, простая гиперплазия эндометрия, %	34,2 (31,3; 36,4)[2,3,4]	20,9 (19,2; 22,6)[1,3,4]	18,3 (15,4; 19,0)[1,2,4]	9,4 (7,2; 11,3)[1,2,3]	0,001
Рецепторы эстрогенов на клетках эпителия эндометрия, простая гиперплазия, баллы	42,7 (40; 45)[2,4]	34,2 (32; 37)[1,3]	44,5 (40,3; 46,1)[4,2]	34,2 (32,2; 43,5)[1,3]	0,007
Рецепторы эстрогенов на клетках стромы эндометрия, простая гиперплазия, баллы	14,8 (10,2; 17,4)[3]	11,2 (10,5; 17,7)[3]	23,4 (21,2; 25,8)[1,2,4]	17,0 (10,9; 18,2)[3]	0,009
Рецепторы прогестерона на клетках эпителия эндометрия, простая гиперплазия, баллы	22,0 (17,9; 24,6)	26,8 (18,0; 25,8)	21,3 (18,1; 23,2)	19,3 (18,6; 24,5)	0,246
Рецепторы прогестерона на клетках стромы эндометрия, простая гиперплазия, баллы	131,5 (112,3; 134,2)	122,7 (111,7; 130,6)	121,4 (111,0; 129,4)	115,3 (110,9; 124,6)	0,323
Ki-67, атипическая гиперплазия эндометрия, %	55,7 (53,5; 60,1)[2]	42,0 (40,4; 45,6)[1]	41,5 (38,3; 43,9)[1,4]	30,1 (28,3; 35,1)[1,3]	0,001
Рецепторы эстрогенов на клетках эпителия эндометрия, атипическая гиперплазия, баллы	50,2 (49,5; 53,7)[2,3]	51,4 (49,2; 52,2)[1,3,4]	61,5 (58,3; 64,2)[1,2,4]	52,3 (48,7; 54,2)[2,3]	0,008
Рецепторы эстрогенов на клетках стромы эндометрия, атипическая гиперплазия, баллы	48,3 (42,5; 50,7)	43,1 (41,9; 50,5)	40,8 (39,4; 51,2)	44,3 (40,2; 50,5)	0,452
Рецепторы прогестерона на клетках эпителия эндометрия, атипическая гиперплазия, баллы	40,5 (38,4; 48,1)	41,2 (38,5; 49,2)	47,6 (38,5; 49,4)	36,0 (35,1; 48,6)	0,125
Рецепторы прогестерона на клетках стромы эндометрия, атипическая гиперплазия, баллы	118,3 (105,8; 124,3)	115,1 (106,2; 123,9)	109,6 (105,2; 124,6)	111,3 (105,2; 123,7)	0,187
С-реактивный белок, мг/мл	3,8 (2,9; 4,6)	4,2 (3,0; 4,5)	4,0 (3,1; 4,4)	3,9 (3,1; 4,5)	0,391
Фибриноген, г/л	2,5 (2,0; 3,1)	2,2 (2,0; 3,2)	2,4 (1,9; 3,3)	2,0 (1,9 2,9)	0,248
Интерлейкин 1β, нг/мл	14,4 (13,1; 16,7)[2,3,4]	3,3 (3,1; 3,9)[1,3,4]	11,6 (8,3; 12,6)[1,2,4]	4,0 (3,8; 5,2)[1,2,3]	0,001
Интерлейкин 6, нг/мл	9,0 (8,5; 10,6)[2,3,4]	4,2 (3,3; 5,2)[1,3]	7,0 (6,8; 8,2)[1,2,4]	2,7 (2,1; 5,6)[1,3]	0,001
Трансформирующий фактор роста β1, пг/мл	759,3 (746,2; 802,6)3,4	751,4 (745,1; 794,2)3,4	441,6 (412,6; 478,1)1,2	430,1 (416,4; 462,3)1,2	0,003
Тромбоцитарный фактор роста нг/мл	93,4 (85,2; 98,1)[3,4]	89,1 (84,9; 97,6)[3,4]	42,7 (25,3; 57,5)[1,2]	46,3 (26,1; 56,9)[1,2]	0,001
Фактор роста фибробластов 2, нг/мл	17,2 (13,2; 18,7)[3,4]	16,3 (13,5; 19,3)[3,4]	6,5 (4,8; 7,2)[1,2]	5,8 (4,5; 6,9)[1,2]	0,001
Адипонектин, мкг/мл	19,5 (17,2; 20,8)2,4	25,2 (21,4; 28,3)1,3	18,6 (17,3; 21,7)2,4	27,2 (22,9; 28,1)1,3	0,005
Лептин, мкг/мл	24,9 (23,6; 25,8)[2,3,4]	10,1 (8,7; 11,2)[1,3]	36,1 (31,4; 37,5)[1,2,4]	9,7 (8,9; 10,2)[1,3]	0,001

Примечание. Значимость отличий: [1] – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями с ожирением, [2] – от подгруппы контактировавших с органическими растворителями без ожирения, [3] – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью с ожирением, [4] – от подгруппы без профессиональных рисков здоровью без ожирения;
н/п – не применимо.

ской гиперплазии эндометрия в группе сравнения в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения не различались.

При оценке клинико-анамнестических данных отмечено увеличение частоты случаев аномальных маточных кровотечений (АМК) у больных гиперплазией эндометрия, работающих в контакте с органическими растворителями, преимущественно у больных с ожирением (табл. 2). В этой же подгруппе наблюдали тенденцию к увеличению числа пациенток с тяжелыми АМК, сопровождавшимися нарушениями гемодинамики, снижением гематокрита, потребностью в трансфузиях компонентов крови. Кроме того, в группе рабочих была выше частота анемий, меньше сывороточные концентрации ферритина. Данные изменения также были выражены в большей степени в подгруппе с ожирением.

Ультразвуковое исследование органов малого таза показало увеличение толщины М-эхо в подгруппе женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей и в подгруппах больных с ожирением.

У исследуемых, работающих в условиях контакта с органическими растворителями, с коморбидным ожирением, выявлен наибольший уровень экспрессии клетками эндометрия белка Ki-67, маркера пролиферации. Указанная закономерность прослеживалась и при простой, и при атипической гиперплазии эндометрия. При сравнении подгрупп экспрессия Ki-67 была больше в подгруппах воздействия органических растворителей, в сравнении с неэкспонированными и в подгруппах с ожирением, в сравнении с женщинами с нормальной массой тела.

При простой гиперплазии эндометрия экспрессия рецепторов эстрогенов на эпителии была больше у лиц с ожирением и не зависела от воздействия химического фактора. В группе сравнения экспрессия эстрогеновых рецепторов в подгруппе с ожирением была больше также и на клетках стромы. В случаях атипической гиперплазии эндометрия экспрессия эстрогеновых рецепторов была выше в подгруппах с ожирением, максимальной – при отсутствии влияния химического фактора.

Концентрации в крови стандартных острофазовых показателей, С-реактивного белка и фибриногена, в исследуемых группах не различались. Уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1β и 6, были увеличены у больных с ожирением, в большей степени при воздействии органических растворителей. Содержание в системной циркуляции профиброзных ростовых факторов – TGFβ, FGF-2, PDGF-AB, было увеличено у женщин, подвергавшихся воздействию органических растворителей, и не зависело от фактора ожирения.

Снижение сывороточной концентрации адипонектина в подгруппах с ожирением не зависело от воздействия токсикантов. Повышение при ожирении уровня лептина крови у работающих в контакте с органическими растворителями было меньше относительно группы сравнения.

Корреляционный анализ показал сильные взаимосвязи атипического варианта гиперплазии эндометрия

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи атипического варианта гиперплазии эндометрия с гигиеническими, клиническими и функциональными характеристиками (парные корреляции)

Характеристики	Атипическая гиперплазия эндометрия	*p*
Воздействие органических растворителей		
Индекс массы тела	0,425	0,032
Окружность талии	**0,739**	**0,009**
Гематокрит в период аномального маточного кровотечения	0,548	0,021
Толщина М-Эхо	0,632	0,018
Ki-67	**0,951**	**0,001**
Рецепторы эстрогенов, на клетках эпителия эндометрия	0,611	0,012
Концентрация в крови интерлейкина 1β	0,689	0,010
Концентрация в крови тромбоцитарного фактора роста АВ	**0,844**	**0,008**
Концентрация в крови лептина	0,502	0,021
Толуол, максимальная разовая концентрация в воздухе рабочей зоны	**0,926**	**0,001**
Стаж работы	**0,812**	**0,008**
Профессиональные факторы риска здоровью отсутствовали		
Индекс массы тела	0,468	0,045
Окружность талии	0,579	0,032
Толщина М-Эхо	0,634	0,021
Ki-67	**0,792**	**0,005**
Рецепторы эстрогенов, на клетках эпителия эндометрия	**0,985**	**0,001**
Концентрация в крови интерлейкина 1β	**0,746**	**0,006**
Концентрация в крови лептина	**0,839**	**0,009**

с окружностью талии, уровнем экспрессии Ki-67, концентрацией в крови PDGF-AB, максимальной разовой концентрацией толуола в воздухе рабочей зоны, стажем работы. Также наблюдали статистически значимые взаимосвязи средней силы с гематокритом в период АМК, толщиной М-эхо, уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов на клетках эндометрия, концентрациями в крови интерлейкина-1β и лептина, слабые – с индексом массы тела.

В группе контроля определены сильные корреляции атипической гиперплазии эндометрия с экспрессией Ki-67, экспрессией рецепторов эстрогенов на эпителиальных клетках эндометрия, концентрациями в системной циркуляции интерлейкина-1β и лептина, связи средней силы – с окружностью талии и толщиной М-эхо, слабые – с индексом массы тела (табл. 3).

Обсуждение

Ожирение – известный фактор риска гиперплазии эндометрия [7]. В данном исследовании дополнительно установлено, что воздействие органических растворителей увеличивает частоту атипических форм, способствует неблагоприятному течению заболевания с высокой частотой и тяжестью АМК. Увеличение экспрессии Ki-67 отражает большую пролиферативную активность клеток эндометрия в условиях воздействия химического фактора [16], особенно при сочетании с ожирением, что является неблагоприятным признаком с точки зрения возможности малигнизации.

Хорошо известна роль гиперэстрогении и изменений экспрессии клетками эндометрия эстрогеновых рецепторов в патогенезе гиперплазии эндометрия [7]. У исследуемых больных фактор ожирения был значимо связан с уровнем эстрогеновых рецепторов эндометрия, что соответствует литературным данным [17]. Вместе с тем, с клеточной пролиферацией, развитием новообразований и предраковых состояний ассоциированы процессы воспаления, ростовые факторы, в первую очередь профиброзные [18–20]. В данном исследовании определено увеличение сывороточных концентраций интерлейкинов 1β [21] и 6 [22] в зависимости от воздействия и химического фактора, и ожирения, увеличение профиброзных факторов TGF-β1 [18,19], FGF-2 [23], PDGF [24] у женщин с профессиональным риском. По данным корреляционного анализа, с наличием атипических вариантов гиперплазии эндометрия в условиях воздействия органических растворителей был связан профиброзный цитокин фактор роста тромбоцитов; у больных, не подвергавшихся воздействию химического фактора – уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов, сывороточные концентрации лептина (ожирение и воспаление), провоспалительного цитокина интерлейкина 1β. В этой связи можно предположить влияние органических растворителей на клинические и патогенетические особенности гиперплазии эндометрия за счет индукции воспалительного ответа и фиброобразования, влияние ожирения – посредством индукции воспаления. Увеличение экспрессии Ki-67 в условиях воздействия органических растворителей, взаимосвязи концентрации толуола в воздухе рабочей зоны и атипической гиперплазии эндометрия не исключают и прямого воздействия токсиканта. Наблюдаемый в исследуемых группах синергизм действия химического фактора и ожирения на маркеры процессов пролиферации, воспаления, фиброза может приводить к тяжелому течению заболевания.

Выводы

Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей характеризуется частотой атипических форм, аномальных маточных кровотечений, увеличением толщины М-эхо, увеличением экспрессии Ki-67 в эндометрии, концентраций в крови интерлейкинов 1β и 6, трансформирующего фактора роста β1, тромбоцитарного фактора роста, фактор роста фибробластов 2. Коморбидное ожирение усугубляет эффекты органических растворителей на фенотип гиперплазии эндометрия.

Литература/References

1. *Green M.P., Harvey A.J., Finger B.J., Tarulli G.A.* Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period. Environ. Res. 2021; 194: 110694. https://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2020.110694.
2. *Spinder N., Prins J.R., Bergman J.E.H., Smidt N., Kromhout H., Boezen H.M.* et al. Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. Hum. Reprod. 2019; 34(5): 903-19. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez033.
3. *Yu Q., Zhang L., Hou K., Li J., Liu S., Huang K.* et al. Relationship between air pollutant exposure and gynecologic cancer risk. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(10): 5353. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105353.
4. *Karumi S., Bassig B., Stewart P.A., Lee K.M., Rothman N., Moore L.E.* et al. Occupational trichloroethylene exposure and risk of lymphatic and haematopoietic cancers: a meta-analysis. Occup. Environ. Med. 2013; 70(8): 591-9. https://dx.doi.org/10.1136/oemed-2012-101212.
5. *Onyije F.M., Hosseini B., Togawa K., Schüz J., Olsson A.* Cancer incidence and mortality among petroleum industry workers and residents living in oil producing communities: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18: 4343. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18084343.
6. International Agency for the Research on Cancer. List of classifications. Available at: https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications
7. *Подзолкова Н.М., Коренная В.В.* Современные представления об этиологии, патогенезе и принципах лечения гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 192-9. [Podzolkova N.M., Korennaya V.V. Modern ideas about the etiology, pathogenesis and principles of treatment of endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. 2021; (8): 192-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199.
8. *Клиньшкова Т.В., Турчанинов Д.В., Фролова Н.Б.* Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиции профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 135-40. [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Frolova N.B. Clinical and epidemiological aspects of corpus uteri cancer in the context of prevention of recurrent endometrial hyperplasia. Obstetrics and Gynecology. 2020; (1): 135-140. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.135-140.
9. *Salman M.C., Usubutun A., Boynukalin K., Yuce K.* Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. J. Gynecol. Oncol. 2010; 21(2): 97-101. https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.97.

10. *Vilos G.A., Oraif A., Vilos A.G., Ettler H., Edris F., Abu-Rafea B.* Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. J. Minim. Invasive Gynecol. 2015; 22(1): 66-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.07.009.

11. *Измеров Н.Ф.*, ред. Профессиональная патология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 784с. [Izmerov N.F., ed. Occupational medicine. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 784p. (in Russian)].

12. *Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф., Белокрыницкая Т.Е.* и др. Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1 [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Bashmakova N.V., Bezhenar V.F., Belokrinickaya T.E. et al. Endometrial hyperplasia. Federal clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1 (in Russian)].

13. *Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., De Placido G., Zullo F.* Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2019; 299(5): 1233-42. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05103-1.

14. *Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J.* Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet. Med. 2006; 23(5): 469-80. https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.

15. *Bojanic D., Ljubojevic M., Krivokapic D., Gontarev S.* Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. Nutr. Hosp. 2020; 37(4): 786-93. https://dx.doi.org/10.20960/nh.03006.

16. *Liang Q., Ma D., Gao R.F., Yu K.D.* Effect of Ki-67 Expression levels and histological grade on breast cancer early relapse in patients with different immunohistochemical-based subtypes. Sci. Rep. 2020; 10(1): 7648. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-64523-1.

17. *Hetemaki N., Savolainen-Peltonen H., Tikkanen M.J., Wang F., Paatela H., Hamalainen E.* et al. Estrogen metabolism in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102(12): 4588-95. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01474.

18. *Caja L., Dituri F., Mancarella S., Caballero-Diaz D., Moustakas A., Giannelli G., Fabregat I.* TGF-β and the tissue microenvironment: relevance in fibrosis and cancer. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(5): 1294. https://dx.doi.org/10.3390/ijms19051294.

19. *Chung J.Y., Chan M.K., Li J.S., Chan A.S., Tang P.C., Leung K.T.* et al. TGF-β signaling: from tissue fibrosis to tumor microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(14): 7575. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22147575.

20. *Bent R., Moll L., Grabbe S., Bros M.* Interleukin-1 Beta-A friend or foe in malignancies? Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(8): 2155. https://dx.doi.org/10.3390/ijms19082155.

21. *Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C.* Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. Immunity. 2019; 50(4): 778-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012.

22. *Unver N., McAllister F.* IL-6 family cytokines: key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. Cytokine Growth Factor Rev. 2018; 41: 10-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.04.004.

23. *Hillege M.M.G., Galli Caro R.A., Offringa C., de Wit G.M.J., Jaspers R.T., Hoogaars W.M.H.* TGF-β regulates collagen type i expression in myoblasts and myotubes via transient Ctgf and Fgf-2 expression. Cells. 2020; 9(2): 375. https://dx.doi.org/10.3390/cells9020375.

24. *Paolini C., Agarbati S., Benfaremo D., Mozzicafreddo M., Svegliati S., Moroncini G.* PDGF/PDGFR: a possible molecular target in scleroderma fibrosis. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(7): 3904. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23073904.

Поступила 03.12.2022
Принята в печать 22.02.2023
Received 03.12.2022
Accepted 22.02.2023

Сведения об авторах:
Маринкин Игорь Олегович, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, ректор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(383)222-32-04, rector@ngmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-9409-4823, 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(383)279-99-45, lashpagina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0871-7551, 630051, Россия, Новосибирск ул. Ползунова, д. 21.
Лисова Евгения Сергеевна, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(383)279-99-45, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3469-8756, 630051, Россия, Новосибирск ул. Ползунова, д. 21.
Котова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(905)934-01-18, ok526@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0724-1539, 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21.
Кузнецова Галина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(383)279-99-45, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7428-9159, 630051, Россия, Новосибирск ул. Ползунова, д. 21.
Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(383)279-99-45, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7370-6958, 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21.
Кармановская Светлана Александровна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирский государственный медицинский университет, +7(383)279-99-45, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-3446-8018, 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21.

Authors' information:
Igor O. Marinkin, Dr. Med. Sci., Professor, Merited Doctor of the Russian Federation, Rector, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, rector@ngmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-9409-4823, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyi Ave., 52.
Lyubov A. Shpagina, Dr. Med. Sci., Professor, Merited Doctor of the Russian Federation, Head of the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, lashpagina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0871-7551, 630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21.
Evgeniya S. Lisova, PhD Student at the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3469-8756, 630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21.
Olga S. Kotova, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, ok526@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0724-1539, 630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21.
Galina V. Kuznetsova, PhD, Associate Professor at the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7428-9159, 630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21.
Evgenij M. Loktin, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7370-6958, 630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21.
Svetlana A. Karmanovskaya, Dr. Med. Sci., Associate Professor at the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, mkb-2@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-3446-8018, 630051, Russia, Novosibirsk, Polzunova str., 21.

И.Е. КОРНЕЕВА, Т.А. НАЗАРЕНКО, С.Г. ПЕРМИНОВА,
Е.В. МИТЮРИНА, Т.И. ЦЫБИЗОВА, А.Э. ДАШИЕВА

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ БЕСПЛОДИЯ В РОССИИ

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

Цель: *Оценка медико-социальных аспектов распространенности и структуры причин бесплодия в России.*

Материалы и методы: *Использованы данные анкетирования 7004 бесплодных пар с вопросами об образовании, социальном и семейном положении, а также сведения из медицинской документации о возрасте, репродуктивном и медицинском анамнезе партнеров. Для сравнительной оценки изучаемых характеристик, все участники исследования были разделены на 2 группы, в зависимости от периода обращения в клиники репродукции. 1-ю группу составили 3509 пар, обратившихся для лечения бесплодия в период с 1 января 2010 г. до 31 декабря 2015 г.; 2-ю группу – 3495 пар, обратившихся с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2020 г.*

Результаты: *За последние 5 лет возраст бесплодных пар, обращающихся для лечения, увеличился в среднем на 4 года и составил для женщин 34 (4,8) лет, для мужчин – 35,5 (5,9) лет; при этом доля женщин старше 40 лет возросла в 4 раза. Увеличилась доля сельских жителей. Введение программы ЭКО в систему ОМС сделало ее более доступной широким слоям населения с разным достатком. Возросло число ВИЧ-инфицированных бесплодных пар, планирующих лечение бесплодия.*

В качестве единственной причины бесплодия ведущее место занимает трубно-перитонеальное (24,2% и 22,2% в 1-й и 2-й группах); вторым по частоте фактором является мужской (17% и 19,4%), третьим – эндокринный (5,1% и 7,6%). Независимо от оцениваемого периода времени в структуре причин бесплодия преобладают сочетанные формы – 39,6% в 1-й группе и 39,5% – во 2-й группе.

Заключение: *Результаты проведенного исследования демонстрируют влияние медико-социальных факторов на обращаемость пациентов для лечения бесплодия, а также частоту встречаемости различных причин нарушения репродуктивной функции.*

Ключевые слова: *экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие, факторы бесплодия.*

Вклад авторов: Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Перминова С.Г., Митюрина Е.В., Цыбизова Т.И. – редактирование и финальное утверждение рукописи; Дашиева А.Э. – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование 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: Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Перминова С.Г., Митюрина Е.В., Цыбизова Т.И., Дашиева А.Э. Медико-социальные факторы бесплодия в России. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 65-72
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.279

I.E. KORNEEVA, T.A. NAZARENKO, S.G. PERMINOVA,
E.V. MITYURINA, T.I. CYBIZOVA, A.E. DASHIEVA

MEDICAL AND SOCIAL FACTORS OF INFERTILITY IN RUSSIA

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

Objective: *Assessment of medical and social aspects of the prevalence and the structure of infertility causes in Russia.*

Materials and methods: *We used the data of questionnaire survey of 7004 infertile couples. The questionnaire included the questions about education, social and marital status, as well as information from medical documentation about the age, reproductive and medical history of partners. To perform comparative assessment of the studied characteristics, all participants of the study were divided into 2 groups, depending on the period of seeking treatment in fertility clinics. Group 1 consisted of 3509 couples who sought infertility treatment from January 1, 2010 to December 31, 2015. Group 2 comprised 3495 couples, who sought infertility treatment from January 1, 2016 to December 31, 2020.*

Results: Over the past 5 years, the age of infertile couples seeking treatment increased by 4 years on average and was 34 (4.8) years for women and 35.5 (5.9) years for men. At the same time, the proportion of women over 40 increased by 4 times. The proportion of rural residents increased. Introduction of the IVF program into Compulsory Medical Insurance (CMI) system has made it more accessible to a wide range of people with different incomes. The number of HIV-infected infertile couples planning treatment of infertility has increased.
Tubo-perioneal factor (24.2% and 23.5% in groups 1 and 2) ranked first as the only cause of infertility. The second most common factor of infertility was male infertility (17% and 19.4%). The third factor was endocrine origin of infertility (5.1% and 7.6%). Regardless of the estimated period of time, the combined types of infertility prevailed in the structure of infertility causes – 39.6% in group 1 and 39.5% in group 2.
***Conclusion:** The results of the study demonstrated the influence of medical and social factors on health-seeking behavior of patients with infertility, as well as the frequency of various causes of reproductive disorders.*

***Keywords:** in vitro fertilization, infertility, factors of infertility.*

Authors' contributions: Korneeva I.E., Nazarenko T.A., Perminova S.G., Mityurina E.V., Cybizova T.I. – article editing and final approval; Dashieva A.E. – literature search and analysis, original data processing, article writing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The article was written 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.
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: Korneeva I.E., Nazarenko T.A., Perminova S.G., Mityurina E.V., Cybizova T.I., Dashieva A.E. Medical and social factors of infertility in Russia. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 65-72 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.279

Бесплодие – по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – это заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [1, 2]. Бесплодие возникает вследствие различных патологических процессов в репродуктивной системе, как женщины, так и мужчины. Диагностика причин бесплодия и лечение могут быть начаты и ранее 1 года, особенно у женщин старше 35 лет, основываясь на данных медицинского и репродуктивного анамнеза, общего осмотра и диагностических тестов [3].

Демографические показатели последних лет в России характеризуются устойчивым отрицательным коэффициентом прироста населения. Так, по данным Росстата за 2020 г., в Центральном Федеральном округе естественная убыль населения составила минус 6,1 на 1000 человек населения, а в целом по Российской Федерации – минус 4,8 [4].

По разным оценкам, в России в настоящее время бесплодны 10–20% населения репродуктивного возраста, т.е. до 5 млн. пар, причем более чем у 70% из них выявляют сочетание как женских, так и мужских причин бесплодия. Факторами, влияющими на распространенность бесплодия, являются возраст женщины, образ жизни, окружающая среда, инфекции, передающиеся половым путем, медицинские аборты, а также качество оказания медицинской помощи, косвенным отражением которого являются осложнения послеабортного и послеродового периодов [5].

Введение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в систему обязательного медицинского страхования (ОМС) в 2013 г. явилось позитивным шагом со стороны государства, повышающим доступность лечения бесплодия и удовлетворенность граждан. Тем не менее, недостаток современных объективных данных, отражающих состояние проблемы бесплодия в стране, а именно, структуру факторов бесплодия, эффективность различных диагностических и лечебных мероприятий обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Полученные сведения позволят не только оценить качество медицинской помощи бесплодным парам, но и оптимизировать алгоритмы обследования и тактику лечения этой когорты пациентов. На основании данных о возрастной структуре бесплодных пар, распространенности различных факторов бесплодия, а также применяемых методах лечения и их эффективности, может быть усовершенствована система оказания медицинской помощи при бесплодии, что будет способствовать не только увеличению числа желанных беременностей и рожденных детей, но и удовлетворенности пациентов, а также рациональному расходованию государственных средств.

По данным отчета регистра Российской ассоциации репродукции человека за 2020 г., в России с 1995 г. проведено 1381637 циклов ВРТ. Однако увеличение количества циклов ВРТ сопровождается не возрастанием числа беременностей, а напротив, – их уменьшением, что может отражать тенденцию к отстроченному деторождению. Частота наступления беременности в 2020 г. в расчете на цикл составила 28,9% (2019 г. – 32,3%, 2016 г. – 34,8%, 2015 г. – 33,9%) [6]. Так, по наблюдениям специалистов в последние годы в клиники репродукции все чаще обращаются женщины в возрасте старше 39 лет. Это отражает общие тенденции в мире: уменьшается число детей, рожденных женщиной в течение жизни, увеличивается число женщин, откладывающих рождение первенцев и количество женщин, не родивших ни одного ребенка. В основе этого явле-

ния лежат, прежде всего, социально-экономические причины, так как с 60-х гг. XX в. материнство стало личным предпочтением женщины, когда на первый план выступают учеба, профессия, карьера и только потом – деторождение. В настоящее время средний возраст матери при рождении первого ребенка в странах Европы – 35 лет и старше [7].

Однако имеет значение и ухудшение здоровья населения, связанное с изменениями окружающей среды, продуктами питания, повышенным уровнем стресса, приводящее к снижению фертильности и бесплодию [8, 9].

При изучении данных отечественной литературы найдено немного научных работ, описывающих распространенность бесплодия в разных городах и регионах Российской Федерации (РФ). Распространенность факторов бесплодия может иметь региональную специфику, что очень важно при планировании деятельности медицинских учреждений, которые работают в сфере оказания помощи бесплодным парам. Так, исследование, проведенное группой авторов из Института цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ, Урологический информационный портал UroWeb.ru и ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения РФ показало, что общее число мужчин с бесплодием в течение 2000–2018 гг. увеличилось с 22 348 до 47 886 человек (+114%); отмечен прирост на 82% пациентов с первично установленным мужским бесплодием. Заболеваемость мужским бесплодием на 100 тыс. мужского населения значительно отличается в регионах РФ; наиболее высокие цифры отмечены в Северо-Кавказском и Уральском федеральных округах (ФО), где они превосходят общероссийские в 3 раза. В Дальневосточном ФО заболеваемость бесплодием мужчин почти в 3 раза ниже среднероссийских показателей [10].

Изучению региональной специфики распространенности различных факторов бесплодия в России в настоящее время посвящены единичные исследования, не позволяющие ответить на вопрос о частоте распространения и сочетании основных факторов бесплодия в разных регионах и ФО страны.

Целью настоящего исследования явилась оценка медико-социальных аспектов распространенности и структуры причин бесплодия в России.

Материалы и методы

Проведено ретроспективно-проспективное многоцентровое наблюдательное исследование по данным обращаемости в 17 медицинских центров из 8 ФО России с общим количеством 7004 респондентов. Для сравнительной оценки изучаемых характеристик все участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от периода обращения в клиники репродукции: 1-ю группу составили 3509 пар, обратившихся для лечения в период с 1 января 2010 г. до 31 декабря 2015 г.; 2-ю группу – 3495 пар, обратившихся с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2020 г.

Объем выборки определен на основании формулы (Vaughan & Morrow, 1989): $n=p\times(100-p)/(E/1{,}96)^2$, где n – объем выборки, p – частота изучаемого признака (бесплодие пары) в процентах, E – ошибка выборки (в данном случае, 5%). Коэффициент 1,96 – табличное значение, свидетельствует о принятом 95%-ном доверительном интервале оценки показателя. Подставив эти значения в приведенную выше формулу, имеем: $n=18\times82/(5/1{,}96)^2 = 227$.

Таким образом, для проведения сравнительного анализа полученных переменных необходимо, чтобы в сравниваемых группах по каждому параметру было бы не менее 227 человек. То есть, в каждом ФО для каждого изучаемого периода по каждому изучаемому признаку должно быть не менее, чем по 227 респондентов.

Для сохранения статистической мощности исследования при вовлечении 16 центров в восьми ФО России, учитывая ретроспективный сбор данных и возможные пропуски данных, общее число участников – не менее 7000 человек, равномерно распределенное между периодом 1 и периодом 2.

Для достижения поставленной цели произведено анкетирование респондентов с вопросами об образовании, социальном и семейном положении, а также получены сведения из медицинской документации о возрасте, репродуктивном и медицинском анамнезе партнеров.

Все полученные данные внесены в электронную базу данных для статистической обработки.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проводился в соответствии с методическими рекомендациями по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях. Независимо от вида применяемого критерия, различия считали статистически значимыми при значениях $p<0{,}05$. Для проведения анализа использовали пакет прикладных статистических программ R (A language and environment for statistical computing. R Core Team. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) версии 3.x.x, с использованием контроля версий пакетов, адаптированного и валидированного Microsoft (Microsoft R Open. Microsoft and R Core Team. Microsoft, Redmond, Washington) с применением и соблюдением «A Guidance Document for the Use of R in Regulated Clinical Trial Environments». Количественные данные представлены в виде среднего значения со стандартной ошибкой среднего и стандартным отклонением. При проведении сравнительного анализа между группами применялись традиционные подходы с выбором нулевой и альтернативной гипотез, а также уровня значимости.

Исследование проводилось в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Национальным стандартом ГОСТ Р52379-2005 Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) Международным сове-

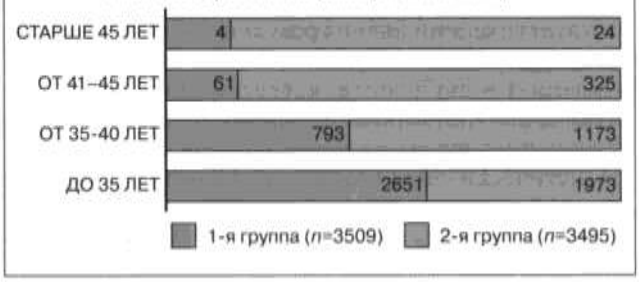
том по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения у людей (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH), этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (в последней редакции) и всеми применимыми локальными требованиями (в той мере, в какой они применимы к неинтервенционным наблюдательным исследованиям). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

Результаты

Средний возраст женщин 1-й группы составил 31 (4,2) лет. Из числа обратившихся, моложе 35 лет были 2651/3509 пациенток (75,5%), от 35 до 40 лет – 793/3509 (22,6%), от 41до 45 лет – 61/3509 (1,8%), старше 45 лет – 4/3509 женщины (0,1%). Во 2-й группе средний возраст пациенток составил 34 (4,8) лет. Данные, представленные на рисунке 1, демонстрируют увеличение числа женщин 2-й группы в возрасте от 35 до 40 лет в 2 раза, от 41 до 45 лет – в 4 раза, старше 45 лет – в 5 раз. Средний возраст мужчин-партнеров также увеличился: с 33,7 (6,1) лет в 1-й группе, до 35,5 (5,9) лет – во 2-й группе.

Подавляющее большинство пар – 3067/3509 (87,4%) и 2949/3495 (84,4%) в 1-й и 2-й группах, обратившихся в клиники репродукции, проживали в городах; в сельских поселениях – 442/3509 (12,6%) и 546/3495 (16,6%). В период с 2016 по 2020 гг. доля сельских жителей, обращающихся за медицинской помощью в связи с бесплодием, возросла на 23,5%.

Рис. 1. Возрастная характеристика женщин



Более половины женщин 1-й и 2-й групп имели высшее образование – 1831/3509 (52,2%) и 1919/3495 (54,9%), соответственно; среднее профессиональное – 645/3509 (18,4%) и 616/3495 (17,6%), соответственно. Сведения об образовании отсутствовали у 529/3509 (15%) и 556/3495 (15,9%) женщин (табл. 1).

Средний возраст начала половой жизни составлял 18,6 (3,4) лет и 17,8 (4,3) лет в 1-й и 2-й группах, соответственно. Доля женщин, применяющих современные методы контрацепции, увеличилась на 10,5% (с 634 до 701). Доля женщин, имеющих детей, в 1-й группе составила 13,7% (484/3509), во 2-й группе – 14,6% (512/3495).

По мнению 45,6% опрошенных оптимальный возраст для рождения первого ребенка составил 21–25 лет, по мнению 41,3% респондентов – 26–30 лет.

Изучение данных о семейном положении бесплодных пар показало, что 3055/3509 (87%) респондентов 1-й группы и 2918/3495 (83,6%) 2-й группы состояло в зарегистрированном браке; 397/3509 (11,3%) и 507/3495 (14,5%) – в гражданском браке. Одинокими себя считали 55/3509 женщин (1,7%) 1-й группы и 67/3495 (1,9%) 2-й группы. Таким образом, доля гражданских браков в период с 2016 по 2020 гг. увеличилась на 3,2%.

На момент обращения в клинику репродукции работали 2913/3509 женщин (83%) 1-й группы и 2804/3495 (80,2%) 2-й группы, причем 82/3509 пациентки (2,3 %) 1-й группы и 100/3495 (2,8%) 2-й группы связали свою профессиональную деятельность с вредным производством. Число неработающих женщин в период с 2016 по 2020 гг. увеличилось на 18,4% (с 499 до 591 человек). В 3 раза возросло количество женщин, совмещающих работу и учебу, и в 2 раза увеличилось число учащихся респонденток (табл. 2).

О возможности лечения бесплодия методом ЭКО 54,8% респондентов узнали из средств массовой информации, 33,2% пар – от лечащего врача, 11,7% – от знакомых. Не указали источник информации 0,15% пациентов.

Таблица 1. Уровень образования пациенток с бесплодием

Уровень образования	1-я группа (n=3509)		2-я группа (n=3495)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Высшее	1831	52,2	1919	54,9
Начальное	106	3,0	48	1,4
Несколько высших	11	0,3	48	1,4
Ученая степень	4	0,1	7	0,2
Среднее общее	362	10,3	290	8,3
Среднее профессиональное	645	18,4	616	17,6
Отсутствует образование	21	0,6	11	0,3
Нет данных	529	15	556	15,9

Таблица 2. Занятость женщин с бесплодием

Занятость женщин	1-я группа (*n*=3509)		2-я группа (*n*=3495)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Работают	2913	83	2804	80,2
Не работают	499	14,2	591	16,9
Работают/Учатся	7	0,2	33	1,0
Учатся	14	0,4	28	0,8
Нет данных	76	2,2	39	1,1

Представляет особый интерес, что более половины женщин – 3761/7004 (53,7%) из числа всех участвующих в исследовании указали в анкете, что при помощи методов ЭКО можно добиться наступления беременности в любом возрасте.

Отвечая на вопросы анкеты о вредных привычках, 6975/7004 (99,6%) женщин отрицали употребление наркотических или психотропных веществ, 2 пациентки (0,38%) – употребляли ранее. «Заядлыми» курильщиками считали себя 147/7004 (2,1%) женщин.

На употребление психотропных и/или наркотических веществ ранее указали 3/6871 мужчин (0,04%), алкоголя эпизодически – 6781/6871 (98,7%); «заядлыми» курильщиками считали себя 563/6871 (8,2%) мужчин при среднем стаже курения около 9,5 лет. С профессиональными вредностями работа была связана у 535/6871 (7,8%) партнеров.

Данные о гемоконтактных инфекциях демонстрировали, что число женщин-носительниц антител к вирусу гепатита В в период с 2016 по 2020 гг. возросло с 32/3509 (0,9%) до 44/3495 (1,3%), в то время как частота носительства антител к вирусу гепатита С снизилась с 60/3509 (1,7%) до 37/3495 (1,0%). Доля ВИЧ-инфицированных женщин увеличилась с 3/3509 (0,08%) до 8/3495 (0,2%). Серопозитивными по наличию антител к антигенам *Treponema Pallidum* были 43/3509 женщины (1,2%) 1-й группы и 32/3495 (0,9%) – 2-й группы.

Аналогичная тенденция прослежена и у мужчин-партнеров: частота выявляемости антител к вирусу гепатита В в период с 2016 по 2020 гг. возросла с 0,8% (29/3455) до 1,2% (41/3416); частота носительства антител к вирусу гепатита С снизилась с 1,6% (55/3455) до 1,0% (33/3416). Доля ВИЧ-инфицированных партнеров увеличилась с 0,05% (2/3455) до 0,17% (6/3416). Серопозитивными по наличию антител к антигенам *Treponema Pallidum* были 1,2% (40/3455) мужчин 1-й группы и 0,8% (27/3416) – 2-й группы.

Почти половина из числа обследованных – 1645/3509 (46,9%) женщин в 1-й группе и 1596/3495 (45,6%) пациенток во 2-й группе указали на беременности в анамнезе. Родами завершились лишь треть беременностей – 484/3509 (29,4%) в 1-й группе и 512/3495 (32%) – во 2-й группе. Осложнения в послеабортном или послеродовом периоде имели 9,1% женщин обеих групп.

Причинами обращения в клинику ЭКО явились:

- невозможность зачатия естественным путем – 6715/7004 (95,9%) пар;
- операции на репродуктивных органах в анамнезе – 3474/7004 (49,6%) женщин;
- неудачная беременность в анамнезе – 2171/7004 (31,0%) женщин;
- отсутствие полового партнера – 133/7004 (1,9%) женщин.

Средняя длительность бесплодия на момент обращения пар в клинику репродукции составила 4,04 (0,6) лет в 1-й группе и 4,6 (1,2) лет – во 2-й группе. На наличие бесплодия в семейном анамнезе указали только 53 пары (0,7%) из общего числа обследованных.

Безуспешные попытки ЭКО в анамнезе отмечены у 39,7% пациентов 1-й группы и 41,1% 2-й группы при среднем количестве 1,7 (0,2) и 1,8 (0,4), соответственно. Частота живорождений, как результат предыдущих попыток ЭКО составила 7,1%.

За счет средств ОМС выполняли первую попытку ЭКО 51,8% пар 1-й группы и 56,9% пациентов 2-й группы, вторую попытку – 59,1% и 60,3%, третью попытку – 70,1% и 69,8% пар, соответственно.

Собственный биологический материал использовали 89,7% пар 1-й группы и 88,9% пар 2-й группы, сперму донора – 3,7% и 4,4%, соответственно, донорские ооциты – 5,8% и 7,1% женщин, соответственно, донорские эмбрионы – 0,8% и 0,9% пар, соответственно.

В качестве причины использования спермы донора 35,8% женщин указали на отсутствие полового партнера, 35,6% – на репродуктивную патологию партнера, не поддающуюся лечению. Отказались отвечать на вопрос 28,7% респонденток.

Распределение пар по факторам бесплодия согласно МКБ-10 представлено на рисунках 2 и 3.

В качестве единственного фактора бесплодия в 1-й и 2-й группах лидировали трубно-перитонеальный – 849/3509 (24,2%) и 777/3495 (22, 2%), соответственно и мужской – 598/3509 (17%) и 677/3495 (19,4%) соответственно. Частота эндокринных причин составила 180/3509 (5,1%) и 267/3495 (7,6%) в 1-й и 2-й группах, других форм (в числе которых кодировали наружный генитальный эндометриоз) – 213/3509 (6,1%) и 163/3495 (4,7%); неясного генеза – 191/3509 (5,5%) и 167/3495 (4,8%); маточного фактора 88/3509 (2,5%) и 63/3495 (1,8%), соответственно.

Обращает внимание, что у 1390/3509 (39,6%) пар 1-й группы и у 1381/3495 (39,5%) пациентов 2-й группы бесплодие было обусловлено сочетанными факторами.

Рис. 2. Распределение факторов бесплодия в 1-й группе

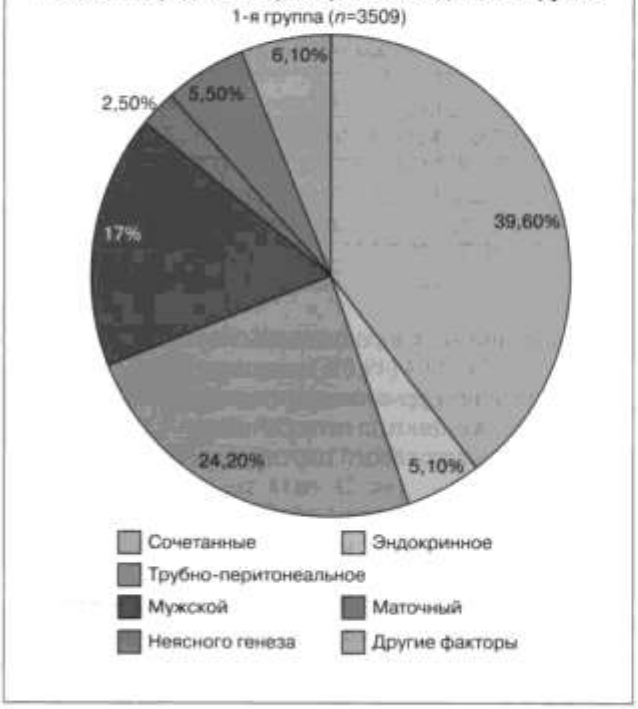
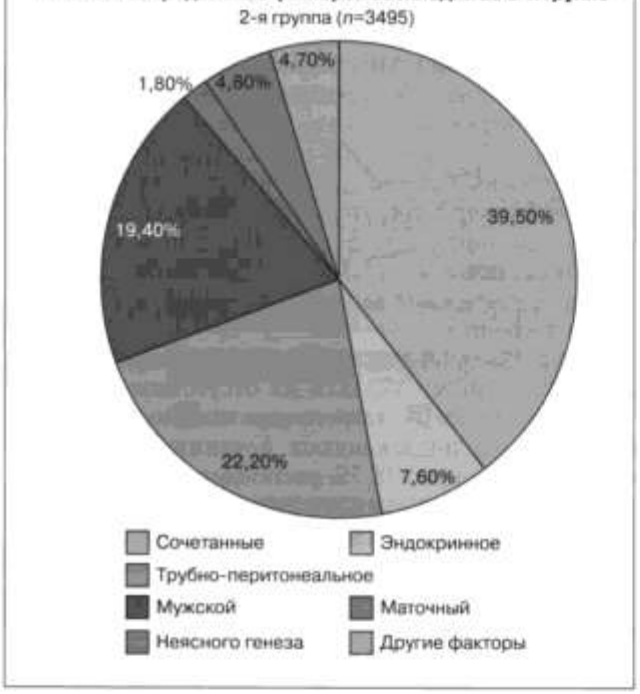


Рис. 3. Распределение факторов бесплодия во 2-й группе



На рисунке 4 представлена частота сочетания мужских и женских факторов бесплодия.

Мужские причины наиболее часто сочетались с трубным фактором у женщин: 333/1390 (24%) пар в 1-й группе и 375/1381 (27,2%) – во 2-й группе; несколько реже – с патологией матки – у 213/1390 (15,3%) и 182/1381 (13,1%) и отсутствием овуляции – у 178/1390 (12,8%) и 189/1381 (13,7%), а также с другими факторами – у 147/1390 (10,5%) и 130/1381 (9,4%), соответственно.

Рис. 4. Частота сочетания мужских и женских факторов бесплодия

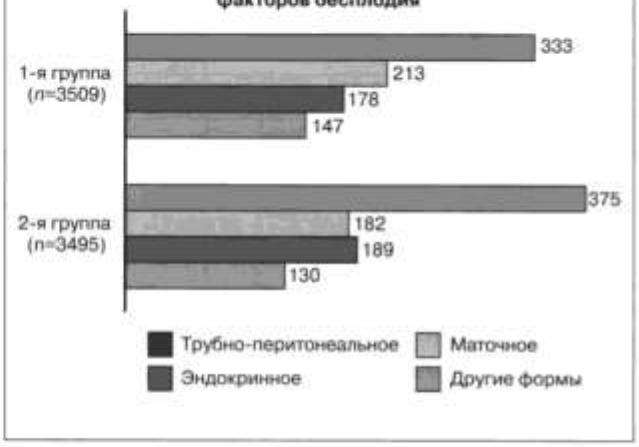
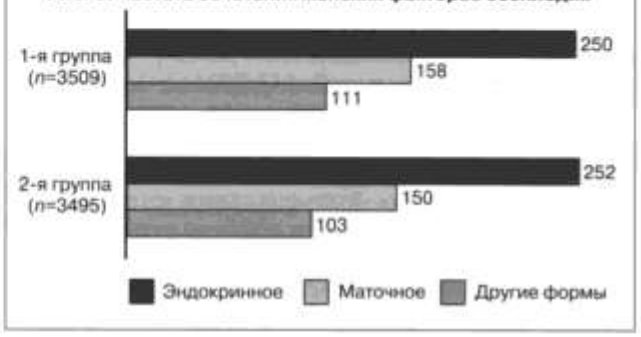


Рис. 5. Частота сочетания женских факторов бесплодия



Сочетание женских факторов бесплодия при отсутствии мужских причин представлено на рисунке 5.

При отсутствии мужских причин трубно-перитонеальный фактор чаще всего сочетался с отсутствием овуляции – 250/1390 (18%) и 252/1381 (18,2%), маточными причинами – 158/1390 (11,4%) и 150/1381 (10,9%) и другими формами – 111/1390 (8%) и 103/1381 (7,5%), соответственно.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают, что социально- экономические факторы формируют обстоятельства, влияющие на демографическую ситуацию в стране, а именно: откладывание деторождения на более поздние сроки и позднее обращение за медицинской помощью при бесплодии. Так, за последние 5 лет возраст бесплодных пар, обращающихся для лечения, увеличился в среднем на 4 года и составил для женщин – 34 (4,8) года, для мужчин – 35,5 (5,9) лет; при этом доля женщин старше 40 лет возросла в 4 раза.

Вполне закономерно, что для лечения бесплодия в 80% случаев обращаются жители городов ввиду их большей осведомленности о возможных методах реализации репродуктивной функции и доступности этого вида медицинской помощи. Однако, тенденции последних 5 лет демонстрируют улучшение информированности сельского населения в этом направлении. Так, доля сельских жителей, обращающихся в клиники репродукции в 2020 году,

увеличилась на 23,5%. Несомненно, что существенный вклад в этот показатель внесла система ОМС, т.к. программа ЭКО стала доступна более широким слоям населения с разным достатком.

Возрос уровень образования, а также число женщин, имеющих 2 высших образования и ученую степень. Тем не менее, более половины респонденток предполагали, что при помощи методов ЭКО можно добиться наступления беременности в любом возрасте.

Начало половой жизни сместилось на более ранний возраст – около 16 лет, а доля гражданских браков за последние 5 лет увеличилась на 3%. Возросло число ВИЧ-инфицированных бесплодных пар, планирующих лечение в программе ЭКО.

Средняя длительность бесплодия, т.е. периода времени, в течение которого пара хотела бы иметь беременность, не изменилась существенно и составляла около 4 лет. В то же время увеличение возраста бесплодных пар при обращении за медицинской помощью демонстрирует тенденцию к отсроченному планированию деторождения.

Почти половина пациенток имели от 1 до 2 безуспешных попыток ЭКО. При этом если за счет ОМС первую попытку ЭКО выполняли около 60% бесплодных пар, то вторую или третью попытки – 70% пациентов.

В числе причин обращения в клиники репродукции каждая вторая женщина указала операции на репродуктивных органах, каждая третья –неудачные беременности в анамнезе.

В структуре причин бесплодия лидировали сочетанные формы (40%). Чаще всего мужские причины сочетались с трубно-перитонеальным бесплодием, патологией матки и нарушением овуляции. При отсутствии мужских причин трубно-перитонеальный фактор наиболее часто сочетался с нарушением овуляции и патологией матки.

Анализируя частоту различных факторов бесплодия, следует отметить, что, несмотря на некоторое снижение числа женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, этот фактор продолжает занимать ведущее место. Второй по частоте формой бесплодия являются мужские причины, третьей – нарушения овуляции.

Представленная структура бесплодия отличается от аналогичных показателей европейских стран, где в качестве ведущей причины выступают нарушения овуляции (30–32%), а частота трубно-перитонеального фактора, как единственного или в сочетании с мужским – не превышает 27% [3, 11].

В настоящем исследовании частота мужского бесплодия в сочетании с женскими факторами или без них оказалась сопоставимой с показателями развитых стран (30–40%) [3].

В 1998 г. опубликованы результаты эпидемиологического исследования о распространенности причин бесплодия в регионе Западной Сибири, согласно которым трубно-перитонеальный фактор занимал ведущее место [12].

Почему частота трубно-перитонеального бесплодия на протяжении уже больше 20 лет превалирует на территории России [13]? Причины нарушения проходимости маточных труб и спаечного процесса в малом тазу известны: это инфекции, передающиеся половым путем, хирургические вмешательства на органах малого таза, медицинские аборты, осложнения в послеродовом или послеабортном периодах. Следует признать, что эти показатели косвенно отражают качество медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста. В настоящем исследовании, отвечая на вопрос анкеты о причинах обращения в клинику репродукции, каждая вторая из респонденток указала на операции на органах репродуктивной системы, а каждая третья – на осложнения в послеабортном или послеродовом периодах.

Заключение

Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость более глубокого анализа полученных данных для оценки качества оказания медицинской помощи и совершенствования тактики ведения бесплодных пар с учетом современных тенденций в репродуктивной медицине.

Литература/References

1. *Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R.* et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Hum. Reprod. 2017; 108(3): 393-406. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
2. *Vander Borght M., Wyns C.* Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin. Biochem. 2018; 62: 2-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/i-keystat.htm#infertility
4. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 [Federal State Statistics Service. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 (in Russian)].
5. *Паскарь С.С., Калугина А.С., Боярский К.Ю., Губанов С.А.* Клинико-анамнестические характеристики и прогностический анализ исходов ВРТ у пациентов молодого репродуктивного возраста. Проблемы репродукции. 2018; 24(6): 76-82. [Paskar S.S., Kalugina A.S., Boiarskiĭ K.Iu., Gubanov S.A. Clinical characteristics and prognostic analysis of ART treatment in young patients. Russian Journal of Human Reproduction. 2018; 24(6): 76 82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20182406176.
6. Отчет РАРЧ за 2020 год. Доступно по: https://www.rahr.ru/registr_otchet.php [RAHR Report 2020. Available at: https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (in Russian)].
7. *Farquhar C.M., Bhattacharya S., Repping S., Mastenbroek S., Kamath M.S., Marjoribanks J., Boivin J.* Female subfertility. Nat. Rev. Dis. Primers. 2019; 5(1): 7. https://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0058-8.
8. *Ходакова О.В., Дударева В.А.* Социально-гигиеническая оценка состояния системы охраны материнства и детства на региональном уровне. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28(3): 423-9. [Khodakova O.V., Dudareva V.A. The social hygienic evaluation of condition of system of maternity and childhood care at the regional level. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2020; 28(3): 423-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-3-423-427.
9. *Садыков Р.М., Большакова Н.Л.* Женское здоровье: состояние, причины ухудшения, меры по улучшению. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022; 30(2): 247-52. [Sadykov R.M., Bolshakova N.L. The female health: status, causes of deterioration, measures

of improvement. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2022; 30(2): 247-52. (in Russian)]. https//dx.doi.org/10.32687/0869-886X-2022-30-2-247-252.

10. *Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А.* Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология. 2019; 4: 4-12. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apokikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. Experimental and Clinical Urology. 2019; (4): 4-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.
11. *Snow M., Vranich T.M., Perin J., Trent M.* Estimates of infertility in the United States: 1995-2019. Fertil. Steril. 2022; 18(3): 560-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.05.018.
12. *Шмидт А.А., Замятнин С.А., Гончар И.С., Коровин А.Е., Городнюк И.О., Коцур А.В.* Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом. Клиническая патофизиология. 2019; 1: 9-14. [Shmidt A.A., Zamyatin S.A., Gonchar I.S., Korovin A.E., Gorodnyuk I.O., Kotsur A.V. Epidemiology of infertility in Russia and abroad. Clinical Pathophysiology. 2019; (1): 9-14. (in Russian)].
13. *Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Оганесян М.В., Кудряшова В.А., Голышкина М.С., Павлюк П.А., Унанян А.Л., Геворгян М.М., Припутневич Т.В.* Трубное бесплодие: медико-социальные и психологические аспекты проблемы. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 213-24. [Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Oganesyan M.V., Kudryashova V.A., Golyshkina M.S., Pavlyuk P.A., Unanyan A.L., Gevorgyan M.M., Priputnevich T.V. Tubal infertility: sociomedical and psychological aspects of the problem. Obstetrics and Gynecology. 2020; (11): 213-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.213-224.

Поступила 23.11.2022
Принята в печать 26.01.2023
Received 23.11.2022
Accepted 26.01.2023

Сведения об авторах:
Корнеева Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, в.н.с. отделения НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, irina.korneeva@inbox.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, t_nazarenko@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Перминова Светлана Григорьевна, д.м.н., доцент, в.н.с. отделения НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, perisvet@list.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Митюрина Елена Викторовна, к.м.н., с.н.с. отделения НКО ВРТ им. Ф. Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, e_mityurina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Цыбизова Татьяна Игоревна, заместитель директора по развитию, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Дашиева Аюна Эрдэмовна, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)329-42-11, dr.dashieva@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Irina E. Korneeva, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher at the Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, irina.korneeva@inbox.ru, 4 Academician Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Tatiana A. Nazarenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Institute of Reproductive Medicine, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, t_nazarenko@oparina4.ru, 4 Academician Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Svetlana G. Perminova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, perisvet@list.ru, 4 Academician Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Elena V. Mityurina, PhD, Senior Researcher at the Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, e_mityurina@oparina4.ru, 4 Academician Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Tatyana I. Cybizova, Deputy Development Director, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, 4 Academician Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.
Ayuna E. Dashieva, graduate student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)329-42-11, dr.dashieva@mail.ru, 4 Academician Oparin str., Moscow, Russian Federation, 117997.

С.Г. ПЕРМИНОВА, Г.В. САВОСТИНА, А.Н. ЕКИМОВ, И.С. БЕЛОВА

РОЛЬ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЭМБРИОНОВ НА АНЕУПЛОИДИИ В ИСХОДАХ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

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

Цель: *Изучить влияние результата преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в различных группах пациентов.*

Материалы и методы: *В обсервационном исследовании было проанализировано 800 циклов ЭКО с криоконсервацией эмбрионов и последующими криопротоколами. Все пациенты в зависимости от данных клинико-анамнестического анамнеза были распределены на 4 группы. В I группу были включены женщины старшего репродуктивного возраста, во II группу – пациенты с привычным выкидышем, в III группу – женщины с повторными неудачными попытками имплантации, и IV группу составили супружеские пары с тяжелой патозооспермией. Каждая из четырех групп была разделена на две подгруппы: подгруппы «a» включали программы ЭКО с ПГТ-А, подгруппы «b» (контрольные) – программы ЭКО без ПГТ-А.*

Результаты: *Частота клинической беременности у женщин старшего репродуктивного возраста была статистически значимо выше в подгруппе Ia, по сравнению с таковой в подгруппе Ib (p=0,002; ОР (95% ДИ)=3,18 (1,45; 6,97)). У женщин с привычным выкидышем не было выявлено статистически значимых различий в частоте клинической беременности в подгруппах IIa и IIb. Однако отмечено статистически значимое снижение частоты репродуктивных потерь в подгруппе IIa, по сравнению с подгруппой IIb (p=0,031; ОР (95% ДИ)=0,39 (0,16; 0,96)). У пациенток с повторными неудачными попытками имплантации выявлено статистически значимое увеличение частоты клинической беременности в подгруппе IIIa, по сравнению с таковой в подгруппе IIIb (p=0,008; ОР (95% ДИ)=1,98 (1,19; 3,28)). Частота живорождения и ранних репродуктивных потерь статистически значимо не различались подгруппах IIIa и IIIb. В группе пациентов с тяжелой патозооспермией не было выявлено статистически значимых различий в частоте клинической беременности между подгруппами IVa и IVb, а также в частоте ранних репродуктивных потерь и в частоте живорождения.*

Заключение: *В проведенном исследовании продемонстрировано улучшение исходов программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста; почти трехкратное уменьшение вероятности ранних репродуктивных потерь у женщин с привычным выкидышем, увеличение частоты клинической беременности у пациенток с повторными неудачными попытками имплантации. Однако не было выявлено статистически значимых улучшений результативности программ ВРТ у супружеских пар с тяжелой патозооспермией. Полученные результаты указывают на целесообразность применения ПГТ-А в отдельных группах пациентах. Однако проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с качественным дизайном позволит дать более полную информацию о роли ПГТ-А в исходах программ ВРТ.*

Ключевые слова: *преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии, старший репродуктивный возраст, привычный выкидыш, тяжелая патозооспермия.*

Вклад авторов: Перминова С.Г., Савостина Г.В. – концепция и дизайн статьи; Савостина Г.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Перминова С.Г., Екимов А.Н., Белова И.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований 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: Перминова С.Г., Савостина Г.В., Екимов А.Н., Белова И.С. Роль преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии в исходах программ вспомогательных репродуктивных технологий у различных групп пациентов. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 73-82
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.288

S.G. PERMINOVA, G.V. SAVOSTINA, A.N. EKIMOV, I.S. BELOVA

ROLE OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING OF EMBRYOS FOR ANEUPLOIDY IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY OUTCOMES IN DIFFERENT GROUPS OF PATIENTS

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

Objective: *To investigate the effect of preimplantation genetic testing (PGT-A) on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) in different patient groups.*

Materials and methods: *This observational study analyzed 800 IVF cycles involving embryo cryopreservation followed by cryopreserved embryo transfer. The patients were divided into four groups based on their clinical and medical history. Group I included older reproductive age women, Group II included patients with recurrent miscarriages, Group III included women with repeat implantation failure, and Group IV consisted of married couples with severe pathozoospermia. Each of the four groups was divided into two subgroups: subgroup "a" included IVF programs with PGT-A and subgroup "b" (controls) included IVF programs without PGT-A.*

Results: *Clinical pregnancy rate in older reproductive age women was statistically significantly higher in subgroup Ia, compared with that in subgroup Ib (p=0.002; RR (95% CI) =3.18 (1.45; 6.97)). In women with recurrent miscarriages, there was no statistically significant difference in clinical pregnancy rates between subgroups IIa and IIb. However, there was a statistically significant reduction in the incidence of reproductive loss in subgroup IIa, compared with subgroup IIb (p=0.031; RR (95% CI)=0.39 (0.16; 0.96)). Patients with repeat implantation failures showed a statistically significant increase in clinical pregnancy rates in subgroup IIIa, compared with subgroup IIIb (p=0.008; RR (95% CI)=1.98 (1.19; 3.28)). The live birth and early reproductive loss rates were not significantly different between subgroups IIIa and IIIb. There were no statistically significant differences in the clinical pregnancy rates between subgroups IVa and IVb and in the rates of early reproductive loss and live birth in the group of patients with severe pathozoospermia.*

Conclusion: *This study demonstrated improved outcomes in older reproductive age women; an almost threefold reduction in the rate of early reproductive loss in women with recurrent miscarriages and an increase in the rate of clinical pregnancy in patients with repeat implantation failures. However, there were no statistically significant improvements in ART outcomes in the patients with severe pathozoospermia. These results suggest that PGT-A is feasible in selected patient groups. However, multicenter randomized controlled trials with a qualitative design will provide more comprehensive information on the role of PGT-A in ART outcomes.*

Keywords: *preimplantation genetic testing of embryos for aneuploidy, older reproductive age, recurrent miscarriage, severe pathozoospermia.*

Authors' contributions: Perminova S.G., Savostina G.V. – conception and design of the study; Savostina G.V. – data collection and analysis, manuscript drafting; Perminova S.G., Ekimov A.N., Belova 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 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: Perminova S.G., Savostina G.V., Ekimov A.N., Belova I.S. Role of preimplantation genetic testing of embryos for aneuploidy in assisted reproductive technology outcomes in different groups of patients. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 73-82 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.288

Выбор эмбриона с оптимальным имплантационным потенциалом является одной из главных нерешенных проблем в клинической практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Ни один из существующих на сегодняшний день неинвазивных методов оценки качества эмбрионов не позволяет достоверно определить его имплантационный потенциал и исключить наличие хромосомных аномалий. Известно, что даже при переносе морфологически качественного эмбриона в эндометрий, структурно соответствующий фазе менструального цикла, беременность наступает далеко не во всех случаях, и даже при успешной имплантации может прекратить свое развитие на ранних сроках [1]. Без сомнений, значительный вклад в этиологию неудач имплантации и ранних репродуктивных потерь беременности вносят хромосомные аномалии эмбрионов [2]. При этом значительная часть морфологически нормальных эмбрионов могут быть анеуплоидными [3]. Частота образования анеуплоидных эмбрионов в программах ВРТ достаточно высока и варьирует в пределах 54–84% в зависимости от возраста и анамнеза супружеской пары [3]. Поэтому в определенных клинических случаях традиционной оценки

морфологических и морфокинетических критериев эмбрионов оказывается недостаточно для селективного переноса эмбриона в полость матки и улучшения исходов программ ВРТ.

Внедрение в клиническую практику преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) открыло новые перспективы в диагностике хромосомных аномалий эмбрионов на доимплантационном этапе и вселило надежду на улучшение исходов программ ВРТ у пациентов с высокой вероятностью образования анеуплоидных эмбрионов. По мере своего развития ПГТ-А претерпело значительные изменения: были усовершенствованы техники биопсии эмбрионов, разработаны новые методы анализа молекулярного кариотипа, позволяющие с высокой точностью исследовать весь хромосомный набор эмбриона [4].

Однако на сегодняшний день роль ПГТ-А в исходах программ ВРТ является предметом острых дискуссий. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали спорные данные в отношении влияния ПГТ-А на эффективность программ ВРТ у разных групп пациентов [5–8].

Согласно утвержденным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бесплодия от 2019 г. [9], проведение ПГТ-А может быть рекомендовано в следующих клинических случаях: старший репродуктивный возраст женщины; привычный выкидыш; повторные неудачные попытки имплантации; тяжелые нарушения сперматогенеза у мужчин.

Возраст женщины является ключевым фактором, ассоциированным с образованием анеуплоидных эмбрионов. Так, если в возрасте 26–30 лет частота образования анеуплоидных эмбрионов у женщин составляет 20–27%, то к 45 годам она достигает уже 95,5% [10]. На сегодняшний день нет сомнений в наличии высокой положительной корреляции между возрастом матери и частотой эмбриональных анеуплоидий [10]. Согласно данным литературы, проведение ПГТ-А пациентам старшего репродуктивного возраста улучшает исходы программ ВРТ. Однако результаты исследований в других группах пациентов не столь однозначны [11].

Частота ранних репродуктивных потерь в программах ВРТ составляет примерно 10–15% [12]. Одной из ведущих причин привычного выкидыша принято считать генетический фактор; при этом, чем меньше срок гестации, тем выше вероятность хромосомной анеуплоидии эмбриона [13]. Так, по результатам молекулярного кариотипирования в 65–70% случаев спонтанного самопроизвольного прерывания беременности до 10-й недели гестации диагностируются хромосомные аномалии абортивного материала [14]. Согласно опубликованным данным, проведение ПГТ-А может снизить риск спонтанного прерывания беременности в программах ВРТ [11].

Несмотря на колоссальное развитие ВРТ, около 60% женщин не способны забеременеть после первой программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а 20% пациенток – после третьей программы ЭКО [15]. Повторные неудачные попытки имплантации диагностируются примерно у каждой третьей женщины, использующей методы ВРТ для лечения бесплодия. Их причины могут быть ассоциированы с эмбриональным, маточным, ооцитарным, иммунологическими факторами, тромбофилическими состояниями, генетическими нарушениями у родителей, а также с тяжелой патозооспермией партнера [16, 17]. Считается, что роль эмбриона в повторных неудачных попытках имплантации составляет около 30-50%. Весомый вклад, по-видимому, вносят хромосомные аномалии эмбриона [18]. Существуют данные, свидетельствующее о двукратном увеличении частоты образования анеуплоидных эмбрионов с вовлечением 13, 16, 18, 21, 22, X или Y хромосомы у женщин с повторными неудачными попытками имплантации в анамнезе, по сравнению с группой контроля [19].

Целесообразность проведения ПГТ-А при тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин является спорной. Известно, что у пациентов с тяжелой олигоастенотератозооспермией отмечается высокая частота хромосомных аберраций, включая количественные и структурные аномалии кариотипа, которые могут приводить к сбоям в течении ключевых этапов первого мейотического деления и, как следствие, к образованию сперматозоидов и эмбрионов с несбалансированными хромосомными перестройками [20, 21]. Также было показано, что частота эуплоидных эмбрионов снижается, как у мужчин с низким содержанием морфологически нормальных сперматозоидов, так и с повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов [22–24]. Однако несколько недавно опубликованных исследований продемонстрировало отсутствие положительного влияния ПГТ-А на исходы программ ВРТ в данной группе пациентов [6–8].

Цель данного исследования: оценить влияние результата ПГТ-А на исходы программ ВРТ в различных группах пациентов.

Материалы и методы

В обсервационном исследовании было проанализировано 800 циклов ЭКО с криоконсервацией эмбрионов и последующими криопротоколами, проведенными на базе НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в период с 2018 по 2021 гг.

На основании анамнеза супружеских пар было сформировано 4 группы пациентов:

I группу составили 165 супружеских пар со старшим репродуктивным возрастом женщины (38 лет и более), которые были разделены на 2 подгруппы: Ia (основная) включала 100 программ ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А и 52 криопротокола, Ib (контрольная) – 100 программ ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А и 61 криопротокол.

II группу составили 178 супружеских пар с бесплодием и привычным выкидышем в анамнезе (2 и более самопроизвольных прерываний беременности на сроке до 22 недель), которые были разделены на 2 подгруппы: IIa (основная) включала 100 циклов ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А и 90 криопротоколов, IIb (контрольная) – 100 циклов ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А и 84 криопротокола.

III группу составили 168 супружеских пар с повторными неудачными попытками имплантации (3 и более неудачных попыток селективного переноса «свежих» или размороженных эмбрионов), которые были разделены на 2 подгруппы: IIIa (основная) включала 100 циклов ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А и 88 криопротоколов, IIIb (контрольная) – 100 циклов ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А и 114 криопротоколов.

IV группу составили 164 супружеские пары с тяжелыми нарушениями сперматогенеза у мужчин (тяжелая олигоастенотератозооспермия), которые были разделены на 2 подгруппы: IVa (основная) включала 100 циклов ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А и 79 криопротоколов, IVb (контрольная) – 100 циклов ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А и 98 криопротоколов.

Критериями включения в исследуемые группы послужили: отсутствие наступления беременности в течение 1 года и более, нормальный кариотип супругов. Для I группы – возраст женщины 38 лет и более; для II группы – 2 и более самопроизвольных прерываний беременности на сроке до 22 недель в анамнезе, возраст женщины менее 35 лет; для III группы – наличие 3 и более неудачных попыток селективного переноса «свежих» или размороженных эмбрионов, возраст женщины менее 35 лет; для IV группы – концентрация сперматозоидов – менее 5 млн/мл, количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (a+b) – менее 29%, количество морфологически нормальных форм сперматозоидов – 2% и менее по результатам спермограммы, возраст женщины менее 35 лет.

Критериями невключения в исследуемые группы послужили: хронический эндометрит, верифицированный при гистологическом исследовании, толщина эндометрия менее 7 мм, наружный генитальный эндометриоз III–IV стадии, синдром поликистозных яичников, антифосфолипидный синдром, тромбофилии высокого риска тромбоэмболических осложнений, а также все состояния, являющиеся противопоказаниями к проведению ВРТ и беременности в соответствии с приказом МЗ РФ от 31 июля 2020 г. № 803н.

Всем супружеским парам проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с приказом МЗ РФ от 31 июля 2020 г. № 803н.

Овариальная стимуляция проводилась по стандартным протоколам с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) или с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Все эмбрионы культивировались в индивидуальных каплях в мультигазовых инкубаторах. Оценка качества полученных эмбрионов проводилась на 5-е сутки культивирования на основании морфологических критериев в соответствии с классификацией Гарднера (ESHRE 2011 «модифицированная» классификация D. Gardner). В основных группах всем эмбрионам хорошего и отличного качества (3BB и выше) проводилась биопсия клеток трофэктодермы с последующей криоконсервацией эмбриона. Полученные клетки трофэктодермы переносили в пробирки типа Eppendorf, содержащие лизирующий буфер, для последующего ПГТ-А, которое проводилось методом высокопроизводительного секвенирования ДНК нового поколения (NGS, next-generation sequencing). Эуплоидный по результатам ПГТ-А эмбрион переносили в полость матки в рамках криопротокола на фоне циклической гормональной терапии или в естественном менструальном цикле при достижении толщины эндометрия более 7 мм. В контрольных группах эмбрионы хорошего и отличного качества подвергались криоконсервации для последующего селективного переноса в полость матки в рамках криопротокола. На 10-й день после переноса эмбриона в полость матки проводился анализ крови на β-субъединицу хорионического горнадотропина человека (ХГЧ). Для диагностики клинической беременности при положительном результате анализа крови на β-ХГЧ через 21 день после переноса выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование. Дальнейшее наблюдение и ведение беременности осуществлялось в индивидуальном порядке лечащим врачом.

Статистический анализ

Проведен статистический анализ исходов программ ВРТ с ПГТ-А и без него в различных группах пациентов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ IBM SPSS Statistics. Для описания категориальных бинарных данных использовали абсолютные значения и процентные доли от общего числа в группе. Определение вида распределения данных проводилась с помощью построения диаграмм размаха. Непрерывные переменные с ассиметричным распределением представлены в виде медианы и межквартильных значений (Me (Q1; Q3)). Для оценки различий в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение результатов исходов программ ВРТ в основных и контрольных группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). За величину порогового уровня статистически значимых различий показателей в исследуемых группах принимали значения $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

Клинико-лабораторные данные пациентов представлены в таблице 1.

Исходы криопротоколов у пациенток старшего репродуктивного возраста представлены в таблице 2. Всего в Ia подгруппе (основная) было проанализировано 86 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,2) и 52 криопротокола. В контрольной Ib подгруппе – 79 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,3) и 61 криопротокол.

Всего в основной подгруппе (Ia) было получено и отправлено на ПГТ-А 211 эмбрионов из 305 бластоцист 5-х и 6-х суток культивирования, что составило 211/305 (69,2%). При этом доля эуплоидных эмбрионов составила 58/211 (27,5%). По результатам анализа исходов 52 криопротоколов в основ-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов

Параметр	I группа (старший репродуктивный возраст женщины)		II группа (привычный выкидыш)		III группа (повторные неудачные попытки ВРТ)		IV группа (тяжелая патозооспермия)	
	Ia подгруппа (ос новная, с ПГТ-А), *n*=86	Ib подгруппа (контрольная, без ПГТ-А), *n*=79	IIa подгруппа (основная, с ПГТ-А), *n*=90	IIb подгруппа (контрольная, без ПГТ-А), *n*=84	IIIa подгруппа (основная, с ПГТ-А), *n*=88	IIIb подгруппа (контрольная, без ПГТ-А), *n*=114	IVa подгруппа (основная, с ПГТ-А), *n*=79	IVb подгруппа (контрольная, без ПГТ-А), *n*=98
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	41 (40; 43)	42 (40; 43)	31,5 (29; 33)	32 (29; 33)	32 (29; 33)	32 (29; 33)	31,5 (30; 34)	30 (29; 33)
Тип бесплодия								
Первичное бесплодие, *n* (%)	29 (33,72%)	31 (39,24%)	25 (31,25%)	29 (38,53%)	33 (37,5%)	46 (40,35%)	44 (55,70%)	51 (52,04%)
Вторичное бесплодие, *n* (%)	57 (66,28%)	48 (60,76%)	65 (72,22%)	55 (65,48%)	55 (62,5%)	68 (59,65%)	35 (44,30%)	47 (47,95%)
Фактор бесплодия								
Трубно-перитонеальный, *n* (%)	20 (23,26%)	21 (26,58%)	36 (40,00%)	35 (41,67%)	23 (26,14%)	31 (27,19%)	3 (3,79%)	4 (4,08%)
Абсолютный трубный, *n* (%)	8 (9,3%)	6 (7,59%)	5 (5,55%)	6 (7,14%)	13 (14,77%)	14 (12,28%)	6 (7,59%)	3 (3,06%)
НГЭ, *n* (%)	5 (5,81%)	7 (8,86%)	8 (8,88%)	10 (11,90%)	21 (23,8%)	25 (21,93%)	5 (6,32%)	3 (3,06%)
Сочетанный, *n* (%)	4 (4,65%)	5 (6,33%)	13 (14,44%)	10 (11,90%)	18 (20,45%)	27 (23,68%)	14 (17,72%)	9 (9,18%)
Мужской, *n* (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	65 (82,28%)	89 (90,82%)
Неясного генеза, *n* (%)	49 (56,98%)	40 (50,63%)	28 (31,11%)	23 (27,38%)	13 (14,77%)	17 (14,91%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Гормональный профиль								
ФСГ, Me (Q1; Q3)	9,45 (7,50; 12,00)	10,02 (8,1; 12,98)	7,5 (5,47; 9,63)	8,12 (5,48; 9,42)	8,6 (5,9; 8,45)	7,4 (5,4; 8,45)	7,5 (5,7; 8,45)	7,9 (5,7; 8,55)
АМГ, Me (Q1; Q3)	1,45 (1,09; 1,97)	1,25 (1,06; 1,73)	3,1 (2,34; 3,78)	3,4 (2,4; 3,7)	3,45 (2,0; 4,25)	3,05 (2,1; 3,53)	2,8 (2,1; 3,5)	2,4 (2,1; 3,5)
p-значение	p_1 >0,05		p_2>0,05		p_3 >0,05		p_4 >0,05	

Примечание. *p* – частота встречаемости, p_1 – сравнение частот встречаемости признаков в Ia и Ib группах, p_2 – сравнение частот встречаемости признаков в IIa и IIb группах, p_3 – сравнение частот встречаемости признаков в IIIa и IIIb группах, p_4 – сравнение частот встречаемости признаков в IVa и IVb группах.

Таблица 2. Исходы криопротоколов у пациенток старшего репродуктивного возраста

Исходы криопротоколов в I группе пациенток	Ia подгруппа (*n*=52)*	Ib подгруппа (*n*=61)*	ОР (95% ДИ)	*p*
Клиническая беременность	19 (36,5%)	7 (11,5%)	3,18 (1,45; 6,97)	**0,002**
Биохимическая беременность	0	1 (1,6%)	0,39 (0,02; 6,94)	0,356
Ранние репродуктивные потери**	3 (15,8%)	1 (14,3%)	1,11 (0,14; 8,94)	0,926
Живорождение**	16 (84,2%)	5 (71,4%)	1,18 (0,71; 1,96)	0,472

*число проведенных криопротоколов; ** процент указан в расчете на число клинических беременностей.

Таблица 3. Исходы криопротоколов у пациенток с привычным выкидышем

Исходы криопротоколов во II группе пациенток	IIa подгруппа (*n*=90)*	IIb подгруппа (*n*=84)*	ОР (95% ДИ)	*p*
Клиническая беременность	28 (31,1%)	24 (28,6%)	1,09 (0,69; 1,72)	0,715
Биохимическая беременность	2 (2,2%)	1 (1,2%)	1,87 (0,17; 20,21)	0,602
Ранние репродуктивные потери**	5 (17,9%)	11 (45,8%)	0,39 (0,16; 0,96)	**0,031**
Живорождение**	23 (82,1%)	12 (50,0%)	1,64 (1,06; 2,54)	**0,015**

*число проведенных криопротоколов; ** процент указан в расчете на число клинических беременностей.

ной группе частота наступления клинической беременности составила 19/52 (36,5%), биохимических беременностей зафиксировано не было. Доля ранних репродуктивных потерь составила 3/19 (15,8%). Также однократно были зарегистрированы преждевременные роды – 1/19 (5,3%). Частота живорождения составила 16/19 (84,2%).

При анализе исходов в контрольной подгруппе (Ib) частота клинической беременности на перенос составила 7/61 (11,5%). Доля биохимических беременностей составила 1/61 (1,6%). Доля ранних репродуктивных потерь – 1/7 (14,3%), частота живорождения – 5/7 (71,4%). Также была зарегистрирована одна внематочная беременность – 1/7 (14,3%).

Таким образом, частота клинической беременности в Ia подгруппе была статистически значимо выше таковой в Ib подгруппе (*p*=0,002; ОР (95% ДИ)=3,18 (1,45; 6,97)). Однако не было выявлено статистически значимого увеличения родов живым плодом в Ia подгруппе, по сравнению с Ib подгруппой. Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте ранних репродуктивных потерь.

Исходы криопротоколов у пациенток с привычным выкидышем представлены в таблице 3. Всего в основной (IIa подгруппе) было проанализировано 90 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,1) и 90 криопротоколов. В контрольной подгруппе (IIb) – 88 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,1) и 84 криопротокола.

Всего в IIa подгруппе было получено и отправлено на ПГТ-А 341 эмбрион из 583 бластоцисты 5-х и 6-х суток культивирования, что составило 58,5%. При этом доля эуплоидных эмбрионов составила 162/341 (47,5%). В рамках криопротокола было перенесено 90/162 (55,6%) эмбрионов. Частота наступления клинической беременности составила 28/90 (31,1%), биохимической беременности – 2/90 (2,2%). Частота ранних репродуктивных потерь составила 5/28 (17,9%), частота преждевременных родов – 2/28 (7,2%); частота живорождения – 23/28 (82,1%).

При анализе исходов в IIb подгруппе частота клинической беременности составила 24/84 (28,6%), биохимических беременностей – 1/84 (1,2%); частота ранних репродуктивных потерь – 11/24 (45,8%), частота поздних выкидышей – 1/24 (4,7%), частота преждевременных родов – 1/24 (4,7%); частота живорождения – 12/24 (50,0%).

Таким образом, не было выявлено статистически значимых различий в частоте клинической беременности в IIa и IIb подгруппах. Частота живорождения в IIa подгруппе статистически значимо выше, по сравнению с таковой в IIb подгруппе (*p*=0,015; ОР (95% ДИ) = 1,64 (1,06; 2,54)). Выявлено статистически значимое снижение частоты репродуктивных потерь в IIa подгруппе по сравнению с IIb подгруппой (*p*=0,031; ОР (95% ДИ)=0,39 (0,16; 0,96)).

Исходы криопротоколов у пациенток с повторными неудачными попытками имплантации представлены в таблице 4. Всего в основной группе было проанализировано 80 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,1) и 88 криопротоколов. В контрольной группе – 76 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,1) и 114 криопротоколов.

Всего в IIIa подгруппе было получено и отправлено на ПГТ-А 277 эмбрионов из 424 бластоцист 5-х и 6-х суток культивирования, что составило 65,33%. При этом доля эуплоидных эмбрионов составила 150/277 (54,2%). Частота наступления клинической беременности в основной подгруппе составила 29/88 (33,0%), биохимических беременностей зарегистрировано не было. Частота ранних репродуктивных потерь составила 2/29 (6,9%); частота живорождения – 27/29 (93,1%), среди них был зарегистрирован один случай рождения ребенка с врожденным пороком сердца (дефект межжелудочковой перегородки).

Таблица 4. Исходы криопротоколов у пациенток с повторными неудачными попытками имплантации

Исходы криопротоколов в III группе пациенток	IIIa подгруппа (*n*=88)*	IIIb подгруппа (*n*=114)*	ОР (95% ДИ)	*p*
Клиническая беременность	29 (33,0%)	19 (16,7%)	1,98 (1,19; 3,28)	**0,007**
Биохимическая беременность	0	4 (3,5%)	0,14 (0,01; 2,32)	0,077
Ранние репродуктивные потери**	2 (6,9%)	2 (10,5%)	0,66 (0,10; 4,26)	0,660
Живорождение**	27 (93,1%)	17 (89,5%)	1,04 (0,87; 1,25)	0,660

*число проведенных криопротоколов; ** процент указан в расчете на число клинических беременностей.

Таблица 5. Исходы криопротоколов у пациенток с тяжелой патозооспермией супруга

Исходы криопротоколов в IV группе пациенток	IVa подгруппа (*n*=79)*	IVb подгруппа (*n*=98)*	ОР (95% ДИ)	*p*
Клиническая беременность	30 (98,0%)	39 (39,8%)	0,95 (0,66; 1,38)	0,805
Биохимическая беременность	2 (2,5%)	0	6,19 (0,37; 103,16)	0,114
Ранние репродуктивные потери**	3 (10,0%)	5 (12,8%)	0,78 (0,20; 3,01)	0,719
Живорождение**	27 (90,0%)	34 (87,2%)	1,03 (0,87; 1,22)	0,719

*число проведенных криопротоколов; ** процент указан в расчете на число клинических беременностей.

При анализе исходов в IIIb подгруппе частота клинической беременности составила 19/114 (16,7%); частота биохимических беременностей – 4/114 (3,5%). Частота ранних репродуктивных потерь составила 2/19 (10,5%), частота живорождения – 17/19 (89,4%).

Таким образом, выявлено статистически значимое увеличение частоты клинической беременности в IIIa подгруппе, по сравнению с таковой в IIIb подгруппе (p=0,007; ОР (95% ДИ)=1,98 (1,19; 3,28)). Частота живорождения и ранних репродуктивных потерь значимо не различались в основной и контрольной подгруппах.

Исходы криопротоколов у пациенток с тяжелой патозооспермией супруга представлены в таблице 5. Всего в основной подгруппе было проанализировано 85 супружеских пар, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,1) и 79 криопротоколов. В контрольной подгруппе – 92 супружеских пары, 100 циклов программ ЭКО/ИКСИ без ПГТ-А (среднее значение циклов на пациентку – 1,1) и 98 криопротоколов.

Всего в IVa подгруппе было получено и отправлено на ПГТ-А 286 эмбрионов из 429 бластоцист 5-х и 6-х суток культивирования, что составило 66,7%. При этом доля эуплоидных эмбрионов составила 158/286 (55,2%). Частота наступления клинической беременности составила 30/79 (38,0%), биохимических беременностей – 2/79 (2,5%). Частота ранних репродуктивных потерь составила 3/30 (10,0%), также был зарегистрирован поздний выкидыш – 1/30 (3,3%). Частота живорождения составила 27/30 (90,0%).

В IVb подгруппе частота беременности составила 39/98 (39,8%). Биохимических беременностей диагностировано не было. Частота ранних репродуктивных потерь составила 5/39 (12,8%), частота преждевременных родов – 1/39 (2,6%), частота живорождения – 34/39 (87,2%).

Таким образом, не было выявлено статистически значимых различий в частоте клинической беременности, а также в частоте ранних репродуктивных потерь и в частоте живорождения между IVa и IVb подгруппами.

Обсуждение

В последние годы отмечается тенденция к увеличению использования ПГТ-А в программах ВРТ. Так, если в 2016 г. частота проведения программ ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А составила 6%, в 2017 и 2018 гг. – 8%, то в 2019 г. уже 19% [2]. Считается, что применение ПГТ-А у супружеских пар с высоким риском образования анеуплоидных эмбрионов увеличивает частоту клинической беременности и живорождения, а также снижает частоту ранних репродуктивных потерь [11]. Однако все больше исследований демонстрируют спорные данные о влиянии ПГТ-А на исходы программ ВРТ в данных группах пациентов [11]. На сегодняшний день недостаточно достоверных данных, подтверждающих положительное влияние ПГТ-А на исходы программ ВРТ. В связи с этим целесообразность применения ПГТ-А в различных группах пациенток требует обсуждений.

В недавнем крупном обсервационном исследовании, включавшем 2538 женщин старшего репродуктивного возраста, было продемонстрировано положительное влияние ПГТ-А на исходы программ ВРТ. Отмечалось значительное увеличение частоты живорождения, снижение частоты ранних репродуктивных потерь и многоплодных беременностей в основной группе, по сравнению с контролем [25]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты: у пациенток в возрасте 38 лет и старше частота клинической беременности была статистически значимо выше в группе ЭКО/ИКСИ+ПГТ-А, по сравнению с контролем. Вероятность родов живым плодом была выше в группе с ПГТ-А, по сравнению с контро-

лем. Полученные данные подтверждают, что именно образование анеуплоидных эмбрионов у пациенток старшего репродуктивного возраста играет основную роль в неудачах ВРТ. Применение ПГТ-А в данной группе пациенток может нивелировать негативное влияние возраста на исход программы ВРТ при переносе эуплоидного эмбриона.

В крупнейшем на сегодняшний день исследовании, включавшем пациенток с идиопатическим привычным выкидышем разных возрастных групп, не было выявлено снижения частоты ранних репродуктивных потерь при использовании ПГТ-А [5]. Однако было продемонстрировано увеличение частоты клинических беременностей и живорождения при использовании ПГТ-А у женщин всех возрастных групп, в том числе младше 35 лет. Полученные результаты противоречат данным другого рандомизированного исследования, в котором частота клинических беременностей была выше только у женщин в возрасте от 35 до 40 лет, которые подвержены высокому риску образования анеуплоидных эмбрионов [26]. При этом ни в одной возрастной группе не было выявлено достоверных различий в частоте выкидышей и живорождения при использовании ПГТ-А, по сравнению с контролем. В нашем исследовании частота ранних репродуктивных потерь и живорождения была статистически значимо ниже в группе с ПГТ-А, по сравнению с контрольной. При этом частота наступления клинической беременности не различалась в обеих группах. Спорные результаты исследований могут быть связаны с различными методами проведения ПГТ-А. На результатах исследования также может сказаться ретроспективный анализ данных пациентов, недостаточное обследование пар, направленное на выявление других, не связанных с анеуплоидией, причин невынашивания. По-видимому, использование ПГТ-А может быть целесообразным в группе пациентов с привычным выкидышем при условии исключения других причин невынашивания беременности.

У пациентов с повторными неудачными попытками имплантации, согласно данным Sato et al. (2019), статистически значимых различий в показателях живорождения и частоте ранних репродуктивных потерь при использовании ПГТ-А и без него выявлено не было [27]. Однако частота имплантации была существенно выше в группе пациентов с ПГТ-А, по сравнению с контролем. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [28, 29]. Amelia Pantou et al. (2022) в своем исследовании продемонстрировали положительное влияние ПГТ-А и на частоту наступления клинической беременности, и на частоту живорождения [30]. В нашем исследовании также выявлено увеличение частоты наступления беременности при использовании ПГТ-А, по сравнению с контролем. Однако не было выявлено достоверных различий в частоте живорождения и ранних репродуктивных потерь между группами. По-видимому, перенос качественного здорового эмбриона играет более важную роль в исходах программ ВРТ, по сравнению с акушерско-гинекологическим анамнезом и, в том числе, с состоянием эндометрия. Однако на сегодняшний день опубликовано лишь небольшое количество исследований, направленных на оценку влияния ПГТ-А в данной группе пациентов. И, несмотря на то, что все они подтверждают улучшение исходов ВРТ после ПГТ-А, необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с большей выборкой пациентов и более персонализированным подходом к выбору кандидатов для участия в работе.

Согласно данным нескольких исследований, у пациентов с мужским фактором бесплодия значительно возрастает частота образования мозаичных эмбрионов [31]. По результатам исследования Rossella Mazzilli et al. (2017), эмбрионы, полученные от пациентов с тяжелой патозооспермией, характеризуются сниженной скоростью оплодотворения и более медленным эмбриональным развитием на доимплантационном этапе [32]. Однако тяжелый мужской фактор не оказывал влияния на плоидность эмбрионов и их имплантационный потенциал. В недавнем исследовании Mehmet Resit Asoglu et al. (2022), включавшем пациентов с тяжелым мужским фактором было продемонстрировано отсутствие положительного влияния ПГТ-А на исходы программ ВРТ: не было статистически значимых различий ни в частоте клинической беременности, ни в частоте живорождения [33]. В нашем исследовании также не было продемонстрировано положительного влияния на исходы программ ВРТ у пациентов с тяжелой патозооспермией. По-видимому, тяжелый мужской фактор бесплодия не является критическим фактором в этиологии образования анеуплоидных эмбрионов. Это может быть связано с репаративной способностью ооцитов восстанавливать кариотип до момента активации зиготического генома или с тем фактом, что анеуплоидии отцовского генеза могут приводить к остановке в эмбриональном развитии на более ранних этапах [11]. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния ПГТ-А на результативность программ ВРТ в данной группе пациентов.

Следует отметить, что отсутствие положительного влияния ПГТ-А на исходы программ ВРТ может быть связано и с ограничениями самого метода. Так, наиболее оптимальным среди всех существующих методов ПГТ-А является NGS, а самым безопасным с точки зрения инвазивности способом забора материала – биопсия клеток трофэктодермы. И хотя точность NGS стремится к 99%, не исключается получение ложноположительных результатов [11], что связано, по-видимому, с высокой частотой мозаицизма в эмбрионах человека и доказанной способностью бластоцисты к самокоррекции, то есть к активации апоптоза анеуплоидных клеток в процессе эмбрионального развития [11]. При этом в мозаичных, по результатам ПГТ-А, эмбрионах, доля анеуплоидных клеток в биопсийном материале не всегда отражает истинный хромосомный статус всего эмбриона. Так в исследовании Saifitdinova A.F. et al. (2020) показано, что в различных участках трофэктодермы и в клетках внутренней клеточной массы мозаичного эмбриона доля и вид мозаицизма могут различаться [34]. Согласно предварительным результатам исследования, если в бластоцисте методом ПГТ-А выявлен мозаичный набор хромосом, то вероятность эуплоид-

ного хромосомного набора в других частях эмбриона мала. Следовательно, к переносу мозаичных эмбрионов в полость матки также следует относиться с осторожностью.

Заключение

ПГТ-А находится в фокусе современных научных исследований, направленных на оценку эффективности, безопасности, целесообразности применения в клинической практике и объективности результатов. На сегодняшний день это единственный метод, позволяющий с высокой точностью определить плоидность эмбриона и улучшить выбор эмбриона с оптимальным имплантационным потенциалом. Несмотря на это, роль ПГТ-А в улучшении исходов программ ВРТ все еще обсуждается. В нашем исследовании продемонстрировано улучшение исходов программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста, почти трехкратное уменьшение вероятности ранних репродуктивных потерь у женщин с привычным выкидышем, увеличение частоты клинической беременности у пациенток с повторными неудачными попытками имплантации. Однако не было выявлено статистически значимых улучшений результативности программ ВРТ у супружеских пар с тяжелой патозооспермией. Полученные результаты указывают на целесообразность применения ПГТ-А в отдельных группах пациентов. Однако проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с качественным дизайном позволит дать более полную информацию о роли ПГТ-А в исходах программ ВРТ.

Литература/References

1. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Отчет за 2018 год. Доступно по: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php [Russian Association of Human Reproduction. Report for 2018. Available at: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php (in Russian)].
2. *Кулакова Е.В., Калинина Е.А., Трофимов Д.Ю., Макарова Н.П., Хечумян Л.Р., Дударова А.Х.* Вспомогательные репродуктивные технологии у супружеских пар с высоким риском генетических нарушений. Преимплантационный генетический скрининг. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 21-7. [Kulakova E.V., Kalinina E.A., Trofimov D.Yu., Makarova N.P., Khechumyan L.R., Dudarova A.Kh. Assisted reproductive technologies in married couples at high risk for genetic disorders. Preimplantation genetic screening. Obstetrics and Gynecology. 2017; (8): 21-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.21-7.
3. *Fesahat F., Montazeri F., Hoseini S.M.* Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2020; 49(5): 101723. https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101723.
4. *Киселева Ю.Ю., Кодылева Т.А., Кириллова А.О.* Использование скрининговых тестов на выявление наиболее распространенных мутаций перед программой вспомогательных репродуктивных технологий. Проблемы репродукции. 2017; 23(2): 47-9. [Kiseleva Yu.Yu., Kodyleva T.A., Kirillova A.O. Use of genetic screening tests before ART. Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(2): 47-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201723247-49.
5. *Bhatt S.J., Marchetto N.M., Roy J., Morelli S.S., McGovern P.G.* Pregnancy outcomes following in vitro fertilization frozen embryo transfer (IVF-FET) with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in women with recurrent pregnancy loss (RPL, with recurrent pregnancy loss (RPL): a SART-CORS study. Hum. Reprod. 2021; 36(8): 2339-44. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab117.
6. *Asoglu M.R., Celik C., Serefoglu E.C., Findikli N., Bahceci M.* Preimplantation genetic testing for aneuploidy in severe male factor infertility. Reprod. Biomed. Online. 2020; 41(4): 595-603. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.015.
7. *Rubio C., Bellver J., Rodrigo L., Castillón G., Guillén A., Vidal C.* et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. Fertil. Steril. 2017; 107(5): 1122-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.011.
8. *Munné S., Kaplan B., Frattarelli J.L., Child T., Nakhuda G., Shamma F.N.* et al.; STAR Study Group. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. Fertil. Steril. 2019; 112(6): 1071-9.e7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. Протокол лечения. М.; 2019. [Ministry of Health of the Russian Federation. Female infertility (modern approaches to diagnosis and treatment). Clinical guidelines. Treatment protocol. Moscow; 2019. (in Russian)].
10. *Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В.* Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2018; 4: 78-84. [Beik E.P., Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. Role of preimplantation genetic screening in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs in late reproductive-aged patients. Obstetrics and Gynecology. 2018; (4): 78-84. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.78-84.
11. *Greco E., Litwicka K., Minasi M.G., Cursio E., Greco P.F., Barillari P.* Preimplantation genetic testing: where we are today. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(12): 4381. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21124381.
12. *Dhillon R.K., Hillman S.C., Morris R.K., McMullan D., Williams D., Coomarasamy A.* et al. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities, in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2014; 121(1): 11-21. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12382.
13. *Philipp T., Philipp K., Reiner A., Beer F., Kalousek D.K.* Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. Hum. Reprod. 2003; 18(8): 1724-32. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg309.
14. *McQueen D.B., Lathi R.B.* Miscarriage chromosome testing: Indications, benefits and methodologies. Semin. Perinatol. 2019; 43(2): 101-4. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.007.
15. *Liu L., Zhou F., Lin X., Li T., Tong X., Zhu H., Zhang S.* Recurrent IVF failure with elevated progesterone on the day of hCG administration. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 171(1): 78-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.025.
16. *Тетруашвили Н.К.* Привычный выкидыш. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 70-87. [Tetruashvili N.K. Reccurent miscarriage. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2017; (4): 70-87. (in Russian)].
17. *Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R.* Recurrent implantation failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018;.16(1): 121. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2.
18. *Idelevich A., Vilella F.* Mother and embryo cross-communication. Genes. 2020; 11(4): 376. https://dx.doi.org/10.3390/genes11040376.
19. *Tong J., Niu Y., Wan A., Zhang T.* Next-Generation Sequencing (NGS)-based preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of trophectoderm biopsy for Recurrent Implantation Failure (RIF) patients: a retrospective study. Reprod. Sci. 2021; 28(7): 1923-9. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00519-0.

20. *Rodrigo L., Meseguer M., Mateu E., Mercader A., Peinado V., Bori L.* et al. Sperm chromosomal abnormalities and their contribution to human embryo aneuploidy. Biol. Reprod. 2019; 101(6): 1091-101. https://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioz125.
21. *Saei P., Bazrgar M., Gourabi H., Kariminejad R., Eftekhari-Yazdi P., Fakhri M.* Frequency of sperm aneuploidy in oligoasthenoteratozoospermic (OAT) patients by comprehensive chromosome screening: a proof of concept. J. Reprod. Infertil. 2021; 22(1): 57-64. https://dx.doi.org/10.18502/jri.v22i1.4996.
22. *Киселева Ю.Ю., Азова М.М., Кодылева Т.А., Ушакова И.В., Кириллова А.О., Екимов А.Н., Ракитько А.С., Володяева Т.О., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н.* Результаты преимплатационного генетического скрининга эмбрионов у супружеских пар с фрагментацией ДНК сперматозоидов. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 104-8. [Kiseleva Yu.Yu., Azova M.M., Kodyleva T.A., Ushakova I.V., Kirillova A.O., Ekimov A.N., Rakitko A.S., Volodyaeva T.O., Mishieva N.G., Abubakirov A.N. Results of preimplatation genetic screening of embryos in married couples with sperm DNA fragmentation. Obstetrics and Gynecology. 2017; (8): 104-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.104-8.
23. *Киселева Ю.Ю., Азова М.М., Кодылева Т.А., Кириллова А.О., Екимов А.Н., Ракитько А.С., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н.* Увеличение анеуплоидий эмбрионов ассоциировано с пониженной долей морфологически нормальных сперматозоидов. Генетика. 2017; 53(12): 1458-62. [Kiseleva Yu.Yu., Azova M.M., Kodyleva T.A., Kirillova A.O., Ekimov A.N., Rakitko A.S., Mishieva N.G., Abubakirov A.N. Increased aneuploidy embryos associated with a reduced proportion of morphologically normal sperm. Genetics. 2017; 53(12): 1458-62. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.7868/S0016675817120050.
24. *Макарова Н.П., Лобанова Н.Н., Кулакова Е.В., Неша 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.
25. *Sacchi L., Albani E., Cesana A., Smeraldi A., Parini V., Fabiani M.* et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy improves clinical, gestational, and neonatal outcomes in advanced maternal, age patients without compromising cumulative live-birth rate. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(12): 2493-504. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01609-4.
26. *Sato T., Sugiura-Ogasawara M., Ozawa F., Yamamoto T., Kato T., Kurahashi H.* et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: A comparison of live birth rates in patients with, recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. Hum. Reprod. 2019; 34(12): 2340-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez229.
27. *Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziotis E., Tsioulou P., Grigoriadis S., Rapani A.* et al. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs. J. Assist. Reprod. Genet. 2021; 38(8): 1939-57. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-021-02227-9.
28. *Greco E., Bono S., Ruberti A., Lobascio A.M., Greco P., Biricik A.* et al. Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 457913. https://dx.doi.org/10.1155/2014/457913.
29. *Sato T., Sugiura-Ogasawara M., Ozawa F., Yamamoto T., Kato T., Kurahashi H.* et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. Hum. Reprod. 2019; 34(12): 2340-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez229. Erratum in: Hum Reprod. 2020; 35(1): 255.
30. *Pantou A., Mitrakos A., Kokkali G., Petroutsou K., Tounta G., Lazaros L.* et al. The impact of preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) on clinical outcomes in, high risk patients. J. Assist. Reprod. Genet. 2022; 39(6): 1341-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-022-02461-9.
31. *Tarozzi N., Nadalini M., Lagalla C., Coticchio G., Zacà C., Borini A.* Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(10): 2047-55. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01584-w.
32. *Mazzilli R., Cimadomo D., Vaiarelli A., Capalbo A., Dovere L., Alviggi E.* et al. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with, preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles. Fertil. Steril. 2017; 108(6): 961-72.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.033.
33. *Lin X.H., Guo M.X., Wu D.D., Lu Y., Zhang J.L., Zhou C.L.* et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in severe male factor infertility: protocol for a multicenter randomised, controlled trial. BMJ Open. 2022; 12(7): e063030. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063030.
34. *Saifitdinova A.F., Saifitdinova A.F., Glotov O.S., Polyakova I.V., Bichevaya N.K., Loginova Ju.A., Kuznetsova R.A.* et al. Mosaicism in preimplantation human embryos. Integrative Physiology. 2020; 1(3): 225-30. https://dx.doi.org/10.33910/2687- 1270-2020-1-3-225-230.

Поступила 30.11.2022
Принята в печать 02.03.2023
Received 30.11.2022
Accepted 02.03.2023

Сведения об авторах:
Перминова Светлана Григорьевна, д.н.н., доцент, в.н.с. научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, perisvet@list.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Савостина Гузель Венеровна, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, savostina2324@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Екимов Алексей Николаевич, врач-лабораторный генетик, руководитель группы преимплантационного генетического скрининга лаборатории молекулярно-генетических методов, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_ekimov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Белова Ирина Сергеевна, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. irsenb@inbox.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Гузель Венеровна Савостина, savostina2324@gmail.com

Authors' information:
Svetlana G. Perminova, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at Reproductology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, perisvet@list.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Guzel V. Savostina, PhD Student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, savostina2324@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Alexey N. Ekimov, Laboratory Geneticist at the Laboratory of Molecular Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, a_ekimov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Irina S. Belova, PhD Student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, irina-belova00@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Guzel V. Savostina, savostina2324@gmail.com

А.А. СОЛОМАТИНА, П.Д. ИСМАЙИЛОВА, Л.Е. БРЕУСЕНКО,
С.В. ШТЫРОВ, М.Ю. ТЮМЕНЦЕВА, С.В. РЕГУЛ, З.З. ХАЛИФАЕВА

ЗНАЧИМОСТЬ ТРЕХМЕРНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ДИФФУЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА

Кафедра акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Цель: *На основании оценки функционального состояния эндометрия определить тактику ведения у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза.*

Материалы и методы: *Обследованы 104 пациентки, которые ранжированы по группам: первую группу составили 58 наблюдаемых с диффузной формой аденомиоза, во вторую группу вошли 46 исследуемых с узловой формой. Всем пациенткам выполнено трехмерное ультразвуковое исследование органов малого таза. Изучали толщину, объем и эхоструктуру эндометрия, показатели объемного кровотока: индекс васкуляризации (VI%); потока (FI) и сосудистого потока (VFI).*

Результаты: *Диффузная и узловая формы аденомиоза ассоциированы с изменениями толщины, эндометриального паттерна, а также показателей гемодинамики в терминальных ветвях маточных артерий (гиповаскуляризацией, увеличением углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока). Выраженное истончение слизистой оболочки матки, особенно у пациенток с узловой формой аденомиоза, имеет связь с высоким сопротивлением кровотока в терминальных маточных сосудах, а значит и с нарушением функционального состояния эндометрия, сопровождающееся снижением имплантационного потенциала.*

Заключение: *Пациенткам с экстремальным истончением эндометрия и узловой формой аденомиоза целесообразно рекомендовать консультацию репродуктолога для решения вопроса о применении вспомогательных репродуктивных технологий. Трехмерное ультразвуковое исследование является дополнительным объективным методом оценки объема эндометрия и гемодинамики в объеме на уровне базальных и спиральных артерий.*

Ключевые слова: *трехмерное ультразвуковое исследование, узловая форма аденомиоза, диффузная форма аденомиоза, эндометрий, VOCAL.*

Вклад авторов: Соломатина А.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, окончательное утверждение версии для публикации; Исмайилова П.Д. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Бреусенко Л.Е., Штыров С.В., Тюменцева М.Ю., Регул С.В., Халифаева З.З. – сбор и обработка материала.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено этическим комитетом 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: Соломатина А.А., Исмайилова П.Д., Бреусенко Л.Е., Штыров С.В., Тюменцева М.Ю., Регул С.В., Халифаева З.З. Значимость трехмерного ультразвукового исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 83-90
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.268

A.A. SOLOMATINA, P.D. ISMAIILOVA, L.E. BREUSENKO, S.V. SHTYROV,
M.YU. TYUMENTSEVA, S.V. REGUL, Z.Z. KHALIFAEVA

THE SIGNIFICANCE OF THREE-DIMENSIONAL ULTRASOUND IN THE ASSESSMENT OF THE STATE OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH DIFFUSIVE AND NODULAR FORMS OF ADENOMYOSIS

Academician G.M. Savelyeva Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To determine management tactics for patients with diffuse and nodular adenomyosis, by assessing the their functional state of the endometrium.*

Materials and methods: *Examinations were made in 104 patients who were ranged by groups Group 1 comprised 58 examinees with diffuse adenomyosis; Group 2 included 46 examinees with the nodular form. All the patients underwent three-dimensional ultrasound of pelvic organs. The investigators studied the thickness, volume and echostructure of the endometrium, indicators of volumetric blood flow: vascularization index (VI%); flow (FI) and vascular flow (VFI).*

Results: *The diffuse and nodular forms of adenomyosiosis are associated with the changes in the the thickness, the endometrial pattern, as well as with the hemodynamic parameters in the terminal branches of uterine arteries (hypovascularization, an increase in the angle-independent indices of blood flow velocity curves. The obvious uterine mucosal thinning particularly in patients with nodular adenomyosis, and which means the association with the disturbed endometrial functional state accompanied by a reduction in the implantation potential.*

Conclusion: *The patients with obvious endometrial thinning and the nodular form of adenomyosis, it is advisable to recommend a a reproductologist's consultation to decide whether assisted reproductive technologies should be used. Three-dimensional ultrasound is an additional objective method for estimating the volume of the endometrium and hemodynamics in volume at the level of the basal and spiral arteries.*

Keywords: *three-dimentional ultrasound study anemia, nodular adenomyosis, diffuse adenomyosis , VOCAL.*

Authors' contributions: Solomatina A.A. – the concept and design of the investigation, editing, the final approval version for publication; Ismaiilova P.D. – the concept and the design of the investigation, material collection and processing, statistical data processing, editing; Breusenko L.E., Shtyrov S.V., Tyumentseva M.Yu., Regul S.V., Z.Z. Khalifaeva Z.Z. – material collection and 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 of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Solomatina A.A., Ismaiilova P.D., Breusenko L.E., Shtyrov S.V., Tyumentseva M.Yu., Regul S.V., Khalifaeva Z.Z. The significance of three-dimensional ultrasound in the assessment of the state of the endometrium in patients with diffuse and nodular forms of adenomyosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 83-90 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.268

Эндометриоз тела матки остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Значимость проблемы аденомиоза обусловлена целым рядом факторов: распространенностью данной патологии среди женщин репродуктивного возраста, частым развитием тяжелых клинических проявлений, высокой частотой развития бесплодия, неблагоприятным влиянием данного заболевания на репродуктивные исходы, а также значительным снижением качества жизни пациенток [1–5].

С современных позиций аденомиоз является доброкачественным заболеванием, характеризующимся прорастанием эндометрия в миометрий, что приводит к увеличению матки. Описанная неоплазия стромального компонента и эндометриальных желез матки окружена гипертрофированными и гиперпластическими мышечными волокнами [3, 5].

Большинство авторов сходятся во мнении, что наличие аденомиоза ассоциировано с морфофункциональными нарушениями железистого слоя матки, которые характеризуются снижением нидационной способности последнего [6]. Нарушение имплантации определяет регенераторно-пластическая недостаточность слизистой матки, которую в последнее время принято называть эндометриопатией [7, 8].

Возможности неинвазивной оценки свойств эндометрия на сегодняшний день по-прежнему ограничены использованием ультразвукового исследования.

Сегодня в клиническую работу внедрен мониторинг оценки эндометриального кровотока на основании данных не только двухмерной серошкальной эхографии, но и объемного энергетического допплера [9]. Новые технологии, такие как трехмерная визуализация, определение объема эндометрия и его васкуляризации в приложении VOCAL позволяют с иных позиций анализировать эхографические признаки состоятельности эндометрия.

Цель исследования: на основании оценки функционального состояния эндометрия определить тактику ведения у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза.

Материалы и методы

Представленная работа является проспективным клиническим исследованием, включающим 104 пациентки фертильного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза.

Всем обследуемым предоставлена письменная и устная информация о методах исследования. Пациенты дали согласие на участие в исследовании, протокол которого одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст от 19 до 42 лет, наличие аденомиоза, подтвержденного эхографически, отсутствие приема гормональных препаратов и использования внутриматочной контрацепции в течение полугода до начала обследования, индекс массы тела 18,5–30 кг/м^2.

Критериями исключения служили пациентки с пороками развития матки, миомой матки, вос-

палительными заболеваниями матки и придатков, злокачественными опухолями, с эндокринными заболеваниями, лактацией, беременностью.

Функциональная состоятельность слизистого слоя матки оценивалась по следующим ультразвуковым критериям: толщина эндометрия (М-эхо), эхогенность М-эха, идентификация неравномерности смыкания передней и задней стенок матки, наличие включений различной ультразвуковой плотности в проекции базального слоя эндометрия. Особого внимания заслуживала очаговая и диффузная альтерация субэндометриальной зоны мышечного слоя матки.

При цветовом дуплексном сканировании оценивался интраорганный кровоток, внимание уделяли анализу интенсивности гемодинамики, распределению локусов перфузии и численной оценке кровотока (пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое соотношение (С/Д) в терминальных ветвях маточных сосудов радиальных, базальных и спиральных артерий.

После двухмерной серошкальной визуализации с цветовым допплеровским картированием (ЦДК) проводилась 3D реконструкция с пространственной реконструкцией кровотока в заданном объеме тканей (эндо- и миометральных зон) при помощи сертифицированной программы VOCALTM (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Работа выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного класса с использованием трансвагинального датчика, работающего в диапазоне 3,7–9.3 мГц.

В мануальном режиме проводилось очерчивание границ эндометрия от внутреннего зева до дна матки с ротацией через сагиттальный срез с шагом 9 градусов, демаркационной линией служило мио-эндометриальное соединение. На основании данных, полученных в режиме трехмерного энергетического допплера, проводилась калькуляция количественных параметров в автоматическом режиме в виде гистограмм, отображающих индексы объемного кровотока в эндометриальной и субэндометриальной (режим SHELL с окантовкой по наружному контуру в 5 мм) зонах.

Проводилась оценка индексов кровотока: индекс васкуляризации (VI-%), выраженный в процентах, измеряет количество цветных вокселей в исследуемом объеме, представляя кровеносные сосуды в ткани. Индекс потока (FI) является средним значением цвета всех цветных вокселей, представляющим среднюю интенсивность цвета. Индекс сосудистого потока (VFI) представляет собой среднее значение цвета всех серо-цветных вокселей, которое отображает комбинированное представление васкуляризации и интенсивности потока.

Руководствуясь вышеизложенными критериями в рамках нашего исследования, наблюдаемые (n=104) распределены на 2 группы: I группу составили 58 пациенток с диффузной формой аденомиоза, во II группу включены 46 пациенток с узловой формой аденомиоза.

Группа контроля состояла из 30 здоровых женщин в возрасте от 19 до 42 лет, которые имели регулярный менструальный цикл, не принимали комбинированные эстроген-гестагенные препараты в течение последних трех лет и обратились в нашу клинику с целью подбора гормональной контрацепции.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программ IBM® SPSS Statistics версии 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2016.

Использованы методы:

1. Описательная статистика. Количественные значения сравниваемых групп представлены как среднее (стандартное отклонение при нормальном распределении полученных данных) – M (SD), медиана и нижний и верхний квартили при ненормальном распределении данных Me (Q1; Q3). Качественные характеристики представлены в виде частоты абсолютной n, относительной n/N и процентной доли.

2. Проверка соответствия распределения данных нормальному распределению с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова

3. Анализ различий в двух независимых группах с использованием критерия Т Стьюдента (TS) при нормальном распределении данных или непараметрический критерий Манна–Уитни (U) при ненормальном.

4. Анализ различий в трех группах с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (W)

5. Различия между качественными признаками с использованием непараметрического критерия хи-квадрат (χ^2)

6. Связь между количественными признаками с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

7. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leqslant 0,05$).

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток варьировал от 18 до 42 лет. Средний возраст пациенток с диффузной формой аденомиоза значимо ниже – 31,8 (2,6) среднего возраста больных узловой формой – 33,1 (1,9) лет (TS=-2,45; p=0,02<0,05). Индекс массы тела статистически различался (U=986; p=0,023<0,05), составляя по медиане 20,6 (19,39; 21,703) кг/м^2 для диффузной и 21,2 (20,52; 22,14) кг/м^2 для узловой формы аденомиоза.

Основным нарушением менструальной функции у каждой третьей наблюдаемой являлось удлинение менструального цикла до 41 дня. Изменения в когорте исследуемых не зависели от формы эндометриоза тела матки.

Частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия у пациенток II группы (с узловой формой аденомиоза) была в 1,5 и в 1,8 выше, чем у пациенток I группы (с диффузной формой аденомиоза), составляя 5/46 (10,9%) и 9/46 (19,6%) исследуемых, соответственно, в группе с узловой

формой аденомиоза, и 4/58 (6,9%) и 6/58 (10,3%) – в группе с диффузной формой аденомиоза. Тем не менее, значимых различий между частотой встречаемости первичного и вторичного бесплодия у пациенток с диффузной и узловой формой не выявлено (χ^2=2,561; p=0,278>0,05).

Длительность инфертильности варьировала от 1 года до 7 лет. Стаж бесплодия у наблюдаемых II группы по медиане 6 (5;7) лет значительно превышал (U=191; p<0,001) длительность бесплодия исследуемых пациенток с диффузной формой с медианой 3 (1;3) года.

Частота встречаемости экстрагенитальной патологии в группах с диффузной 20/58 (34,5%) и узловой 16/46 (34,78%) формами аденомиоза статистически не различалась (χ^2=0,001; p=0,975>0,05).

Известно, что одним из критериев оценки восприимчивости эндометрия является толщина М-эхо и ультразвуковая картина – узор [10, 11]. Ранее в наших работах введена дифференцировка эндометрия на умеренно тонкий (толщина варьирует от 6,0 до 8,0 мм) и экстремально тонкий (3,0–5,9 мм). В настоящем исследовании для удобства восприятия и понимания степени несостоятельности слизистого слоя матки мы аналогичным образом руководствовались вышеописанной градацией [12].

В связи с несоответствием распределения изучаемых переменных нормальному распределению для сравнения ультразвуковых показателей восприимчивости эндометрия, полученных в двух и трехмерном режимах, у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза, а также в группе сравнения использован критерий Краскела–Уоллиса. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Ультразвуковой скрининг во вторую фазу цикла у наблюдаемых I группы (диффузная форма) зафиксировал толщину эндометрия 9,3 (8,79; 9,85) мм, коррелирующую со средними популяционными значениями, которая варьировала в пределах 7,0–14,0 мм. Соответствуя средней фазе секреции, эндометрий имел повышенную эхогенность и каплевидную форму, сужающуюся по направлению к цервикальному каналу. Гиперэхогенная линия смыкания переднего и заднего листка эндометрия приобретала прерывистый вид.

У 19/58 (32,8%) пациенток с диффузной формой отмечалась неудовлетворительная ультразвуковая картина: визуализировался умеренно тонкий эндометрий, по средним значениям 6,4 (0,9) мм. Зафиксирована асинхрония трансформации эндометрия с днем цикла, что характеризовалось четкой тонкой гиперэхогенной полоской в центре срединного отражения, а также усиленным отражением на границе слизистого и мышечного слоев. Эхографическая картина эндометрия отличалась задержкой развития и/или недостаточной трансформацией функционального слоя эндометрия.

У каждой третьей обследуемой с умеренно тонким эндометрием с диффузной формой аденомиоза ультразвуковая картина слизистой матки визуализировалась в виде прерывистой линией между передним и задним листками. В камбиальном неотторгаемом слое отмечались включения, как повышенной, так и пониженной эхогенности, что зачастую характе-

Таблица 1. Ультразвуковые показатели функционального состояния эндометрия в 2D режиме у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Ультра-звуковые показатели		I группа, n=58	II группа, n=46	Контрольная группа	W	p
Толщина эндометрия, мм		9,3 (2,3) 8,79; 9,85	7,39 (1,3) 6,81;7,71	10,88 (1,2) 10,39; 11,55	104,93**	<0,001
Радиальные артерии	ПИ	1,07 (2,3) 1,02; 1,14	1,82 (1,3) 1,76; 1,89	1,32 (1,2) 1,27; 1,39	111,48**	<0,001
	ИР	0,699 (2,3) 0,69; 0,71	0,79 (1,3) 0,76; 0,84	0,68 (1,2) 0,67; 0,71	86,51**	<0,001
	С/Д	3,18 (2) 3,05; 3,36	3,93 (1,3) 3,63; 4,21	3,02 (2) 2,91; 3,43	68,05**	<0,001
Базальные артерии	ПИ	0,64 (2,3) 0,61; 0,68	0,93 (1,3) 0,88; 0,97	0,71 (1,2) 0,67; 0,76	96,81**	<0,001
	ИР	0,47 (2) 0,45; 0,496	0,68 (1,3) 0,65; 0,71	0,48 (2) 0,43; 0,503	89,97**	<0,001
	С/Д	1,985 (2,3) 1,92; 2,05	2,32 (1,3) 2,26; 2,36	1,88 (1,2) 1,82; 1,92	103,36**	<0,001
Спиральные артерии	ПИ	0,51 (2,3) 0,49; 0,53	0,6 (1,3) 0,57; 0,63	0,495 (1,2) 0,46; 0,53	87,43**	<0,001
	ИР	0,43 (2,3) 0,42; 0,45	0,56 (1,3) 0,51; 0,61	0,495 (1,2) 0,46; 0,53	86,31**	<0,001
	С/Д	1,82 (2) 1,69; 1,95	2,07 (1,3) 1,97; 2,25	1,795 (2) 1,71; 1,89	48,39**	<0,001

Примечание: ПИ – пульсационный индекс; ИР – индекс резистентности; С/Д – систоло-диастолоическое соотношение; W – значение критерия Краскела–Уоллиса; p – уровень значимости.
(1) – различия значимы с I группой (диффузная форма аденомиоза);
(2) – различия значимы с II группой (узловая форма аденомиоза);
(3) – различия значимы с контрольной группой;
(2,3) – различия значимы с II и контрольной группами;
(1,2) – различия значимы с I и II группами;
(1,3) – различия значимы с I и с контрольной группами;
** Различия значимы на уровне p<0,01.

Таблица 2. Ультразвуковые показатели функционального состояния эндометрия в 3D режиме у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Ультразвуковые показатели		I группа, *n*=58	II группа, *n*=46	Контрольная группа *n*=30	W	*p*
Объем эндометрия, см³		2,61(2) 2,41; 2,82	1,81(1,3) 1,63; 1,94	2,87(2) 2,21; 3,37	77,69**	<0,001
Базальные артерии	VI, %	5,77(2,3) 4,99; 6,76	1,95(1,3) 1,23; 2,96	6,2(1,2) 5,6; 7,18	83,65**	<0,001
	FI	29,08(2) 21,4; 36,19	11,94(1,3) 5,86; 15,97	27,04(2) 24,8; 29,73	70,09**	<0,001
	VFI	5,26(2,3) 4,77; 6,05	6,43(1,3) 4,52; 7,62	4,02(1,2) 3,1; 4,87	26,91**	<0,001
Спиральные артерии	VI, %	25,49(2,3) 22,38; 27,995	11,8(1,3) 8,96; 15,16	27,59(1,2) 27,78; 28,93	88,47**	<0,001
	FI	18,07 14,23; 28,21	18,795(3) 12,16; 27,13	23,47(2) 19,41; 26,42	5,19**	0,07
	VFI	4,44(2,3) 3,95; 4,87	2,08(1,3) 1,999; 2,21	5,37(1,2) 5,05; 5,86	103,31**	<0,001

Примечание: VI – индекс васкуляризации; FI – индекс потока; VFI – индекс потока васкуляризации. W – значение критерия Краскела–Уоллиса; *p* – уровень значимости.
(1) – различия значимы с I группой (диффузная форма аденомиоза);
(2) – различия значимы с II группой (узловая форма аденомиоза);
(3) – различия значимы с контрольной группой;
(2,3) – различия значимы с II и контрольной группами;
(1,2) – различия значимы с I и II группами;
(1,3) – различия значимы с I и с контрольной группами;
** Различия значимы на уровне *p*<0,01.

ризует нарушения нидационного потенциала эндометрия [13].

Персонализированная оценка позволила выявить, что у 12/19 (63,16%) пациенток с умеренно тонким эндометрием в истории болезни имелись данные о неразвивающиеся беременности; 7/19 (36,84%) перенесли гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание по поводу аномального маточного кровотечения; согласно патоморфологическому исследованию верифицирована простая железистая гиперплазия.

Исследуемые с экстремально тонким эндометрием в обсуждаемой группе не выявлены.

На современном этапе нидационный потенциал эндометрия оценивается с учетом перфузионных значений концевых артерий бассейна маточной артерии [14]. Терминальные ветви кровотока идентифицированы у преобладающего числа пациенток: радиальные артерии зафиксированы у каждой исследуемой, базальные артерии лоцировались у 49/58 (84,5%), спиральные – у 27/58 (46,5%). Эндометриальная и субэндометриальная перфузия отсутствовала у 9/58 (15,5%); в анамнезе у данных пациенток имелись указания на старший репродуктивный возраст и внутриматочные вмешательства.

Количественная оценка индексов перфузии эндометриального кровотока позволяет прогнозировать функциональную состоятельность железистого слоя матки. Нами выявлен высокий импеданс углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока эндометриальной перфузии, составляя медиану для радиальных артерий: ИР Me=0,699 (0,69; 0,71); С/Д Me=3,18 (3,05; 3,36); для базальных артерий: ИР Me=0,47 (0,45; 0,496); С/Д Me=1,985 (1,92; 2,05); для спиральных: ИР Me=0,43 (0,42; 0,45); С/Д Me=1,82 (1,69; 1,95).

Эхографический скрининг наблюдаемых II группы (узловая форма) выявил, что только у 8/46 (17,4%) пациенток толщина эндометрия колебалась от 8,9 до 11,6 мм, что соответствовало значениям контрольной группы.

Эхогенный интерфейс эндометрия у большинства наблюдаемых пациенток – 28/46 (60,8%) не имел структурности; толщина в среднем составила 7,39 (6,81;7,71) мм, что расценено нами как умеренно тонкий эндометрий. Узор характеризовался низкой однородной эхогенностью. Соприкосновение слизистых передней и задней стенок визуализировалось в виде четкой гиперэхогенной полоски.

У 10/46 (21,7%) пациенток отмечено экстремальное истончение эндометрия, что не соответствовало фазе менструального цикла. М-эхо находилось в пределах 3,4–5,7 мм – 4,7 (0,8) мм. Подобную эхографичекую структуру следует отнести к гипопластическим эндометриопатиям, снижающими способность эндометрия к нидации яйцеклетки [13]. У данных пациенток отмечены ультразвуковые признаки хронического эндометрита, что выражалось неровностью и прерывистостью внутреннего контура эндометрия, наличием анэхогенных кистозных включений до 2–3 мм.

У 7/10 (70%) наблюдаемых с экстремально-истонченным эндометрием зафиксирована эхо-картина фиброзирования и кальциноза в эндо-миометральной зоне, характеризующаяся гиперэхогенными зонами с акустическим эффектом. В истории болезни указанных пациенток имелись данные о перенесенных внутриматочных вмешательствах (инструментальное удаление остатков плодного яйца, выскабливания слизистой матки).

Локусы кровотока в проекции радиальных артерий идентифицированы у всех исследуемых II группы (узловая форма аденомиоза). При сопоставлении как качественных, так и количественных показателей гемодинамики радиальных артерий

между исследуемыми группами, нами не выявлено достоверной разницы, что говорит о малой информативности и нецелесообразности анализа перфузии сосудов данного калибра.

В режиме энергетической допплерометрии кровоток в базальных артериях определялся у 24/46 (52,2%), в спиральных – у 10/46 (21,7%) пациенток. Зоны кровотока в терминальных ветвях маточных артерий у 12/46 (26,1%) не зарегистрированы. Толщина М-эха не превышала 6,5 мм, по среднему 4,3 (0,8 мм). При качественной оценке интенсивности и симметричности перфузии обращало на себя внимание неравномерное распределение локусов перфузии в проекции спиральных артерий. Подобное ухудшение качественных характеристик кровотока при ЦДК возможно объяснить снижением кровоснабжения эндометрия, что может снижать частоту наступления беременности и ее вынашивания с благоприятным исходом.

При ультразвуковом исследовании с ЦДК в базальных и спиральных артериях в среднюю фазу секреции отмечено увеличение ИР, а также С/Д в 1,2–1,4 раза у каждой второй пациентки – 24/46 (52,2%) с узловой формой в сравнении с группой больных с диффузной формой эндометриоза тела матки. Для базальных артерий ИР Me=0,68 (0,65; 0,71); С/Д Me=2,32 (2,26; 2,36). Перфузионные значения спиральных артерий соответствовали: ИР Me=0,56 (0,51; 0,61) С/Д Me=2,07 (1,97; 2,25).

В изучаемых группах, согласно результатам, полученным с использованием трехмерного ультразвукового сканирования, выявлены значимые различия функциональной состоятельности слизистой матки. Считаем важным отметить, что при межгрупповом попарном сравнении с использованием критерия Манна–Уитни зафиксированы статистически значимые различия объема эндометрия у пациенток с узловой и с диффузной формой (U=13; $p<0,001$). Объем функционального слоя матки во II группе – 1,81 (1,63; 1,94) см^3 был значительно ниже в сравнении с аналогичным показателем наблюдаемых I группы – 2,61 (2,41; 2,82); при этом обозначенный показатель в I группе значимо не разнился с данными в группе контроля (U=688; $p=0,11>0,05$).

Нами зафиксированы достоверные различия в характеристиках кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах у пациенток с диффузной и узловой форм аденомиоза. Описанные нарушения могут ассоциироваться с недостаточностью нидационного потенциала слизистой матки.

Для проверки связи показателей функционального состояния слизистой матки в 2D и 3D режимах использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в таблице 3.

Сонографические индикаторы функциональной несостоятельности слизистой матки тесно связаны с гиповаскуляризацией эндометриальной и субэндометриальной зон. Стоит отметить также, что объем слизистой матки имеет отрицательную обратную связь с ПИ, ИР и С/Д в радиальных, базальных и спиральных артериях.

Индекс потока базальных артерий имеет корреляционную связь с толщиной эндометрия (R=0,54; $p<0,001$). Связь индекса потока спиральных артерий с толщиной эндометрия (R=0,11; $p=0,21>0,05$) отсутствует.

Увеличение ИР и его монотонность в течение фазы секреции, увеличение С/Д в терминальных ветвях бассейна маточных артерий следует интер-

Таблица 3. Значения коэффициента корреляции Спирмена (уровня значимости) двух- и трехмерных ультразвуковых индикаторов функционального состояния слизистой матки

Ультразвуковые показатели		Объем эндометрия, см^3	Базальные артерии			Спиральные артерии		
			VI, %	FI	VFI	VI, %	FI	VFI
Толщина эндометрия, мм		0,62** 0,00	0,64** 0,00	0,54** 0,00	-0,35** 0,00	0,67** 0,00	0,11 0,21	0,81** 0,00
Радиальные артерии	ПИ	-0,597** 0,00	-0,58** 0,00	-0,55** 0,00	0,14 0,11	-0,62** 0,00	-0,04 0,68	-0,53** 0,00
	ИР	-0,603** 0,00	-,64** 0,00	-0,599** 0,00	0,29** 0,00	-0,67** 0,00	-0,12 0,15	-0,66** 0,00
	С/Д	-0,47** 0,00	-0,52** 0,00	-0,44** 0,00	0,26** 0,00	-0,61** 0,00	-0,15 0,08	-0,57** 0,00
Базальные артерии	ПИ	-0,61** 0,00	-0,65** 0,00	-0,595** 0,00	0,13 0,14	-0,62** 0,00	-0,1 0,23	-0,58** 0,00
	ИР	-0,603** 0,00	-0,66** 0,00	-0,599** 0,00	0,26** 0,00	-0,72** 0,00	-0,12 0,18	-0,66** 0,00
	С/Д	-0,67** 0,00	-0,65** 0,00	-0,53** 0,00	0,37** 0,00	-0,71** 0,00	-0,13 0,15	-0,76** 0,00
Спиральные артерии	ПИ	-0,65** 0,00	-0,68** 0,00	-0,57** 0,00	0,28** 0,00	-0,67** 0,00	-0,14 0,11	-0,77** 0,00
	ИР	-0,51** 0,00	-0,51** 0,00	-0,55** 0,00	0,13 0,14	-0,56** 0,00	-0,07 0,45	-0,42** 0,00
	С/Д	-0,43** 0,00	-0,51** 0,00	-0,44** 0,00	0,18* 0,04	-0,51** 0,00	-0,03 0,76	-0,54** 0,00

Примечание: ПИ – пульсационный индекс; ИР – индекс резистентности; С/Д – систоло-диастолическое соотношение; VI – индекс васкуляризации; FI – индекс потока; VFI – индекс потока васкуляризации.

* Связь достоверна на уровне значимости $p<0,05$.

** Связь достоверна на уровне значимости $p<0,01$.

претировать, как нарушение восприимчивости эндометрия. Снижение перфузии в концевых ветвях маточных артерий или ее отсутствие обусловлено нарушением ангиогенеза в эндометрии и связано с альтерацией эндомиометральной переходной зоны в следствие инвазивных процессов эндометрия. Гиповаскуляризация, по-видимому, обусловлена морфологическими нарушениями неоангиогенеза, характерными для аденомиоза. Известно, что сосуды в эндометриоидных гетеротопиях представлены артериями мышечного типа, большая часть которых склерозирована [10]. Сужение и облитерация артериальных сосудов, сопровождающиеся вследствие пролиферации соединительной ткани дистрофическими и склеротическими изменениями сосудистой стенки, характеризуются повышением сосудистой резистентности и ишемией тканей.

Следовательно, аденомиоз влияет на функциональное состояние слизистой матки, что может быть одним из факторов эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Вовлеченность эндометрия в патогенетические механизмы инфертильности при эндометриозе проявляется в ухудшении показателей кровотока в слизистой матки.

Заключение

Таким образом, выраженное снижение толщины эндометрия, особенное при узловой форме аденомиоза, ассоциировано с высоким индексом кровотока в терминальных сосудах маточных артерий, что выражается нарушением состоятельности состояния эндометрия, сопровождающееся снижением имплантационного потенциала. Данному контингенту пациенток целесообразно рекомендовать консультацию репродуктолога для решения вопроса о применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Использование эхографии в трехмерном режиме с функцией энергетической допплерографии является дополнительным методом оценки объема эндометрия и объемного кровотока на уровне базальных и спиральных артерий.

Комплексный анализ предикторов нарушения рецептивности эндометрия повышает эффективность оценки функциональной состоятельности эндометрия у пациенток с аденомиозом в репродуктивном возрасте. Эхография в трехмерном режиме – инновационный, а значит, новый метод, диктующий необходимость дополнительной разработки критериев оценки эндометриопатий.

Литература/References

1. *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.
2. *Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M.S., Carmona F., Fraser I.S.* et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. Hum. Reprod. Update. 2020; 26(3): 392-411. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz049.
3. *Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В.* Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 86-94. [Dzhamalutdinova K.M., Kozachenko I.F., Shchegolev A.I., Fayzullina N.M., Adamyan L.V. Clinical and morphological features of nodular and diffuse forms of adenomyosis. Obstetrics and Gynecology. 2017; (9): 86-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94.
4. *Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю., Кононов С.Н.* Трудности диагностики узловой и диффузной форм аденомиоза. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 69-72. [Shklyar A.A., Adamyan L.V., Kogan E.A., Paramonova N.B., Kozachenko I.F., Gavrilova T.Yu., Kononov S.N. Difficulties in diagnosing nodular and diffuse adenomyosis. Obstetrics and Gynecology. 2015; (3): 69-72. (in Russian)].
5. *Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю.* Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. Проблемы репродукции. 2015; 21(1): 74-9. [Shklyar A.A., Adamyan L.V., Kogan E.A., Paramonova N.B., Kozachenko I.F., Gavrilova T.Yu. The clinical and morphological features of nodular and diffuse forms of adenomyosis. Russian Journal of Human Reproduction. 2015; 21(1): 74-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20152174-79.
6. *Alcalde A.M., Martínez-Zamora M.Á., Gracia M., Ros C., Rius M., Carmona F.* Assessment of quality of sexual life in women with adenomyosis. Women Health. 2021; 61(1): 520-6. https://dx.doi.org/10.1080/03630242.2021.1920557.
7. *Коган Е.А., Калинина Е.А., Колотовкина А.В., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В.* Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружно-генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2014; 8: 47-52. [Kogan E.A., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V., Faizullina N.M., Adamyan L.V. The morphological and molecular substrate of impaired endometrial receptivity in infertile patients with external genital endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2014; (8): 47-52. (in Russian)].
8. *Кузнецова М.В., Пшеничнюк Е.Ю., Бурменская О.В., Асатурова А.В., Трофимов Д.Ю., Адамян Л.В.* Исследование экспрессии генов в эутопическом эндометрии женщин с эндометриоидными кистами яичников. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 93-102. [Kuznetsova M.V., Pshenichnyuk E.Yu., Burmenskaya O.V., Asaturova A.V., Trofimov D.Yu., Adamyan L.V. Study of gene expression in the eutopic endometrium of women with endometrioid ovarian cysts. Obstetrics and Gynecology. 2017; (8): 93-102. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.93-102.
9. *Alcazar J.L.* Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. Reprod. Biol. Endocrinol. 2006; 4: 56. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-4-56.
10. *Руденко Ю.А., Кулагина Е.В., Кравцова О.А., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Ибрагимова А.Р., Иванова Т.В., Ильченко О.А., Тюмина О.В., Рябов Е.Ю.* Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследования. Гены и клетки. 2019; 14(3): 142-6. [Rudenko Yu.A., Kulagina E.V., Kravtsova O.A., Tselkovich L.S., Balter R.B., Ibragimova A.R., Ivanova T.V., Ilchenko O.A., Tyumina O.V., Ryabov E.Yu. The readiness of the endometrium for extracorporeal fertilization: prognosis by the data of ultrasound and morphological study. Genes and Cells. 2019; 14(3): 142-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.23868/201906025.
11. *Park H., Lee H.J., Kim H.G., Ro Y.M., Shin D., Lee S.R., Kim S.H., Kong M.* Endometrium segmentation on transvaginal ultrasound image using key-point discriminator. Med. Phys. 2019; 46(9): 3974-84. https://dx.doi.org/1010.1002/mp.13677.
12. *Соломатина А.А., Михалева Л.М., Хамзин И.З., Братчикова О.В., Тюменцева М.Ю., Чабиева Л.Б., Кочеткова А.М., Хованская Т.Н.* Овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия у пациенток после органосберегающих операций по поводу эндометриоидных образований яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(1): 64-70. [Solomatina A.A., Mikhaleva L.M., Khamzin I.Z., Bratchikova O.V., Tyumentseva M.Yu., Chabieva L.B., Kochetkova A.M.,

Khovanskaya T.N. Ovarian reserve and endometrial reseptivity in patients after organ-sparing surgeries for ovarian endometriotic cycts. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(1): 64-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/1010.20953/1726-1678-2021-1-64-70.

13. *Буланов М.Н.* Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 2 частях. 4 изд. М.: Видар-М; 2017. [Bulanov M.N. Ultrasound gynecology. Course of lectures in 2 parts. 4th ed. Moscow: Vidar-M; 2017. (in Russian)].

14. *Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю.* Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 22(5): 61-9. [Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Ershova I.Yu. Modern approaches to endometrial receptivity assessment (a review). Russian Journal of Human Reproduction. 2016; 22(5): 61 9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201622561-69.

Поступила 14.11.2022
Принята в печать 21.03.2023
Received 14.11.2022
Accepted 21.03.2023

Сведения об авторах:
Соломатина Антонина Андреевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)432-09-89, 9200690@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3802-7343, eLibrary SPIN: 7681-9893; ID РИНЦ (Author ID): 524620, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Исмайлова Парвана Джабир кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(909)683-98-89, velieva.95@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Бреусенко Лариса Евгеньевна, к.м.н., с.н.с. кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России +7(985)998-87-08, 9988708@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Штыров Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(985)763-01-22, 7630122@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тюменцева Марина Юрьевна, к.м.н., с.н.с. кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(916)196-54-71, andtium@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Регул Светлана Валерьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(915)157-57-33, reggym@bk.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Халифаева Зарема Зиядиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(963)999-76-66, khalifaeva29@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Автор, ответственный за переписку: Исмайлова Парвана Джабир кызы, velieva.95@mail.ru

Authors' information:
Antonina A. Solomatina, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)432-09-89, 9200690@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3802-7343, eLibrary SPIN: 7681-9893; RSCI ID (Author ID): 524620, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Parvana D. Ismaiilova, PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(909)683-98-89, velieva.95@mail.ru, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Larisa E. Breusenko, PhD, Senior Reseacher, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(985)998-87-08, 9988708@mail.ru, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Sergey V. Shtyrov, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(985)763-01-22, 7630122@mail.ru, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Marina Yu. Tyumentseva, PhD, Senior Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(916)196-54-71, andtium@yandex.ru, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Svetlana V. Regul, PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(915)157-57-33, reggym@bk.ru, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Zarema Z. Khalifaeva, PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(963)999-76-66, khalifaeva29@mail.ru, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Corresponding author: Parvana D. Ismaiilova, velieva.95@mail.ru

С.Д. РШТУНИ, Н.В. ЗАРЕЦКАЯ, М.В. КУЗНЕЦОВА. Л.А. МАРЧЕНКО

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ CGG ПОВТОРОВ В ГЕНЕ *FMR1* ОТ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ

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

Актуальность: *В последние годы особый клинический интерес представляет потенциал передачи последующему поколению аномального числа триплетных CGG повторов в гене FMR1 в качестве биомаркера наследования преждевременного старения яичников.*

Цель: *Анализ особенностей здоровья детей, рожденных от матерей с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), имеющих нарушение числа тринуклеотидных CGG повторов в гене FMR1.*

Материалы и методы: *В проспективное одноцентровое исследование серии непоследовательных случаев были включены 90 женщин в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст составил 33,5 года) с ПНЯ, которым было проведено определение CGG повторов в гене FMR1. На втором этапе исследования было проведено изучение числа CGG тринуклеотидов 27 детей, рожденных от носительниц аномального числа триплетных CGG повторов в гене FMR1.*

Результаты: *В 66,7% случаев у потомства были выявлены различные числовые нарушения в гене FMR1. В 7,4% случаев (2/27) наблюдается неблагоприятный исход наследования за счет формирования у сыновей синдрома Мартина–Белл вследствие экспансии тринуклеотидных повторов от носительниц премутационных аллелей. Стабильное наследование премутации в гене FMR1 наблюдается в 22,2% случаев (6/27), при этом, у девочек в сравнении с матерями отмечается тяжелый фенотип ПНЯ с ранним дебютом заболевания.*

Заключение: *Носительницам премутационных аллелей в гене FMR1 показано медико-генетическое консультирование с последующим решением вопроса о достижении беременности за счет донорских яйцеклеток или эмбрионов в программе ВРТ.*

Ключевые слова: *FMR1, CGG повторы, премутация в гене FMR1, синдром Мартина–Белл, преждевременная недостаточность яичников.*

Вклад авторов: Рштуни С.Д. – обзор литературы; Марченко Л.А., Рштуни С.Д. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Кузнецова М.В., Рштуни С.Д. – сбор и обработка материала; Зарецкая Н.В., Кузнецова М.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (регистрационный номер 5 от 14.04.2016 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: Рштуни С.Д., Зарецкая Н.В., Кузнецова М.В. Марченко Л.А. Особенности наследования тринуклеотидных CGG повторов в гене FMR1 от женщин с преждевременной недостаточностью яичников: серия случаев. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 91-98
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.285

S.D. RSHTUNI, N.V. ZARETSKAYA, M.V. KUZNETSOVA, L.A. MARCHENKO

TRINUCLEOTIDE CGG REPEATS IN THE GENE *FMR1* INHERITED FROM WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE: CASE SERIES

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

Background: *In recent years, the potential of transmission of an abnormal number of CGG triplet repeats in the FMR1 gene to the next generation as a biomarker for inheritance of early ovarian ageing has been of particular clinical interest.*

Objective: *Analysis of health characteristics in children born to mothers with premature ovarian failure (POF), who had an abnormal number of trinucleotide CGG repeats in the FMR1 gene.*

Materials and methods: *A prospective, single-center, non-consecutive case series study included 90 women aged 18 to 39 years (the mean age was 33,5 years) with POF who underwent FMR1 gene testing to identify CGG repeats*

in FMR1 gene. The second stage of the study was quantitative assessment of the number of CGG trinucleotide repeats in 27 children born to the carriers of an abnormal number of triplet CGG repeats in the FMR1 gene.
Results: *In 66.7% of cases, various FMR1 disorders were detected in offspring. In 7.4% of cases (2/27), adverse outcomes of inheritance of trinucleotide repeat expansion from premutation allele carriers were observed resulting in formation of Martin–Bell syndrome in sons. Stable inheritance of the FMR1 premutation was observed in 22.2% of cases (6/27), while severe phenotype of POF with early onset of the disease was observed in girls versus their mothers.*
Conclusion: *It is advisable that FMR1 premutation allele carriers should get genetic counseling that could help them to make decision about the use of assisted reproductive techniques (ART) to achieve pregnancy with donor oocytes or embryos.*

Keywords: *FMR1, CGG repeats, FMR1 premutation, Martin–Bell syndrome, premature ovarian failure (POF).*

Authors' contributions: Rshtuni S.D. – literature review; Marchenko L.A., Rshtuni S.D. – the concept and design of the study, writing the text of the article; Kuznetsova M.V., Rshtuni S.D. – material collection and processing; Zaretskaya N.V., Kuznetsova M.V. – article editing.
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 Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation (Registration No.5 of April 14, 2016).
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: Rshtuni S.D., Zaretskaya N.V., Kuznetsova M.V., Marchenko L.A. FMR1 inherited from women with premature ovarian failure: case series. Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 91-98 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.285

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – мультифакторная патология, в этиопатогенезе которой существенная роль принадлежит генетическим нарушениям [1, 2]. Моногенные формы ПНЯ наследуются в соответствии с законом Менделя. При этом, в большинстве случаев имеет место аутосомно- рецессивный тип наследования с низким риском повторения у потомства. В настоящее время известно более 20 моногенных форм ПНЯ, зарегистрированных в международной медицинской базе наследственных заболеваний OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, менделевское наследование у человека), среди которых ведущая роль принадлежит гену *FMR1* [3]. Известно, что наибольшее значение для прогноза потомства представляют Х-сцепленные рецессивные формы синдрома ПНЯ. Ген *FMR1* (fragile mental retardation) – ген умственной отсталости картирован на длинном плече Х хромосомы в локусе Xq27.3. В 5' нетранслируемой области его 1-го экзона содержатся тринуклеотидные CGG повторы [4, 5].

Ген *FMR1* экспрессируется в ооците, в гранулезных и лютеиновых клетках, а также в нейронах [5]. Недостаточность выработки белка FMRP (fragile X mental retardation protein) вследствие мутации в гене *FMR1* лежит в основе патологии фолликулогенеза, приводя к ановуляции. При этом, в ЦНС наблюдается расстройство нейрогенеза с исходом в когнитивные нарушения и умственную отсталость. Экспансия тринуклеотидных CGG-повторов (более 200) сопровождается аномальным метилированием и отсутствием экспрессии гена *FMR1* [6]. Вышеуказанная нестабильность тринуклеотидов может приводить к формированию нескольких генетических синдромов – преждевременная недостаточность яичников I типа (Premature Ovarian Failure 1), синдром Мартина–Белл (FRAXA, Х-сцепленная умственная отсталость) и синдром тремора и атаксии (Fragile X associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS).

Согласно российским и международным рекомендациям, всем женщинам с ПНЯ и их родственницам, в настоящее время следует определять CGG повторы в гене *FMR*1 [7 ,8].

В практике гинекологов в Российской Федерации за норму принят средний диапазон распределения CGG повторов от 28 до 36 тринуклеотидов [9]. Согласно данным Американского колледжа медицинской генетики (ACMG), рассматриваются три варианта нарушений числа CGG повторов в гене *FMR1* – «истинная» мутация (синдром ломкой Х-хромосомы, число повторов более 200), премутация гена *FMR1* (55–199 тринуклеотидов) и их значения в пределах «серой зоны» (45–54 повторов) [10]. Помимо вышеуказанной классификации, по данным Gleicher N. et al., аллели менее 28 тринуклеотидов расцениваются как «короткие повторы», в то время как диапазон в пределах 37–44 – как удлинение CGG повторов [11].

Частота встречаемости премутации в гене *FMR1* имеет выраженные половые различия, у женщин 1:180–1:259, в то время как, у мужчин 1:230–1:810 случаев [12]. При семейной преждевременной недостаточности яичников ее распространенность составляет 11,5%, а при спорадической форме – 3,2% [10, 13]. Впервые в 1994 г. Schwartz C.E. et al. в многоцентровом исследовании продемонстрировали, что у носительниц премутации в гене *FMR1* менопауза наступала в возрасте до 40 лет в три раза чаще, чем в группе контроля [14]. В 2004 г. обнаружено, что у больных с увеличением длины триплетных повторов в гене *FMR1*, вплоть до премутации

гена, выявлено статистически значимое повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижение уровней ингибина А и В, не соответствующие их возрастной норме в сочетании со снижением овариального резерва. При этом, только в 16–25% случаев у носительниц премутации гена *FMR1* развивается ПНЯ [15]. На протяжении последних десяти лет Gleicher N. et al. также доказано формирование ПНЯ как при коротких триплетных повторах гена *FMR1*, так и у носительниц тринуклеотидов в пределах «серой зоны» [11]. Таким образом, на сегодняшний день в качестве биомаркера прогнозирования преждевременного старения яичников, возможно, использовать наличие числовых нарушений CGG повторов в гене *FMR1*.

В доступной литературе крайне мало исследований, посвященных анализу особенностей формирования репродуктивного, соматического и неврологического статуса у детей, рожденных от матерей с ПНЯ носительниц аномального числа в гене *FMR1*.

Цель исследования: оценка особенностей здоровья детей, рожденных от матерей с ПНЯ с учетом наследования аномального числа CGG повторов в гене *FMR1*.

Материалы и методы

Проспективное одноцентровое исследование серии непоследовательных случаев проведено на базе отделения гинекологической эндокринологии и института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В исследование были включены 90 женщин с ПНЯ, проходившие обследование и/или лечение, в соответствии с нашей клинической деятельностью. Набор пациентов проводился с 2018 по 2021 гг. Диагноз ПНЯ был установлен на основании Российских клинических рекомендаций [8]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, регистрационный номер 5 от 14.04.2016 г. От каждой пациентки было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией, из них 19 пациенток подписали согласие на обследование детей.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ПНЯ; возраст женщин на момент постановки диагноза от 18 до 39 лет; кариотип 46 XX.

Критерии исключения из исследования: отсутствие детей у женщин с ПНЯ.

Критерии невключения из исследования: наличие первичной или ятрогенной гипер-, нормо- и гипогонадотропной аменореи.

Для верификации диагноза ПНЯ оценивалось функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на основании определения уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Антимюллеров гормон (АМГ) определяли в сыворотке крови количественно методом ферментно-усиленного двухступенчатого иммуноанализа сэндвич-типа с помощью набора AMH Gen II ELISE (Beckman Coulter, США).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате 2000 Toshiba SSA-240 (Япония) трансвагинальным конвексным датчиком частотой 7,5 МГц.

Кариотип исследовали по общепринятому методу Seabright (G-окраска).

Методика определения числа повторов CGG в гене *FMR1* с помощью амплификации промоторной области гена, включающей CGG-область, была выполнена методом ПЦР с использованием флуоресцентно меченых праймеров и определения точной длины ПЦР-продуктов фрагментным анализом на генетическом анализаторе серии 31xx Applied Biosystems (набор реактивов «ДНК-Технология») в соответствии с протоколом «Стандартные операционные процедуры (СОП) по определению количества повторов CGG в гене *FMR1*».

Результаты

В исследование вошли 90 женщин с ПНЯ, их средний возраст составил 33,5 лет. Средний возраст дебюта заболевания – 31 год. Средние значения гормонального обследования 90 женщин с ПНЯ составили для ФСГ – 61,88 мМЕд/мл, Е2 – 44,7 пмоль/л, АМГ – 0,13 нг/мл.

На первом этапе работы всем женщинам с установленным диагнозом ПНЯ было проведено определение CGG повторов в гене *FMR1* (табл. 1).

У 45/90 пациенток (50%) выявлялись различные числовые нарушения тринуклеотидов по отношению к нормативным показателям. При этом, у 8/90 (8,9%) женщин выявлена премутация в гене, у 4/90 (4,4%) – тринуклеотидные повторы находились в пределах «серой зоны» и у 33/90 (36,7%) пациенток обнаружены короткие повторы. В двух случаях у носительниц премутации в гене *FMR1* детей не было, в связи с чем, в дальнейшем, они были исключены из исследования. На втором этапе исследования проводилось генетическое тестирование 27 детей, рожденных от 19 носительниц аллелей с аномальным числом CGG повторов.

В первой серии случаев анализировались варианты наследования потомством аномальных тринуклеотидных повторов от матерей с премутацией в гене *FMR1* и их репродуктивный статус. Результаты FMR1-тестирования матерей-носительниц премутации и их потомства представлены в таблице 2. У 6 носительниц премутационных аллелей менархе было своевременным и до дебюта заболевания регулярный ритм менструации, а также сохраненная детородная функция, что подтверждалось наступлением 18 беременностей, 12 из которых закончились рождением 7 мальчиков и 5 девочек; в остальных 6 случаях было произведено искусственное прерывание беременностей по желанию женщин. Детородная функция у женщин, входящих в данную серию случаев была реализована до 30 лет (в среднем 27,6 лет). Средний возраст дебюта забо-

левания составил 32 года. Первый аллель у матерей находился в диапазоне от 20 до 30, второй – от 80 до 86 триплетных повторов.

При анализе наследования числовых нарушений гена *FMR1* у детей, рожденных от носительниц премутации выявлено следующее их распределение: у сына (1/12 детей, 8,3%), выявлены триплетные повторы в пределах нормальных значений за счет наследования первого материнского аллеля. У 3 дочерей (3/12, 25%) наблюдались короткие повторы, при этом, первый аллель они унаследовали от матери, а второй, вероятно, от отцов. При детальном изучении анамнеза выявлено, 2 девочки находились в препубертатном периоде, у третьей – менархе было своевременным и до настоящего времени регулярный ритм менструации. У 2 девочек и 4 мальчиков (6/12, 50%) обнаружено наследование от матерей премутации в гене *FMR1*. Число триплетных CGG повторов колебалось от 78 до 106, при этом, их увеличение в процессе наследования наблюдалось у 4 детей, у 1 – сокращение и в одном случае – стабильная передача. При детальном изучении анамнеза выявлено, что у 1 мальчика половое созревание в соответствии с возрастом. Трое мальчиков находились в препубертатном периоде, дополнительно у одного из них были выявлены числовые хромосомные аномалии по типу синдрома Клайнфельтера. У 2 дочерей отмечен тяжелый яичниковый фенотип ПНЯ с очень ранним дебютом заболевания в 17 и 18 лет (через 4–5 лет после менархе). Обращает на себя внимание, что у их матерей дебют заболевания наступил значительно позже (через 19 и 21 год после менархе). У 2 сыновей (2/12, 16,7%) была обнаружена экспансия тринуклеотидов до полной мутации гена *FMR1*, родились мальчики с синдромом Мартина–Белл с типичными клиническими (психопатические и речевые нарушения в виде двигательной расторможенности, признаки аутизма) и фенотипическими проявлениями заболевания (долихоцефалия, выступающий лоб, удлиненное лицо, массивный подбородок, крупные ушные раковины, эпикант, крупные кисти и стопы, гипермобильность суставов, макроорхизм).

Во второй серии случаев анализировались варианты наследования потомством аномальных тринуклеотидных повторов от матерей с тринуклеотидами в пределах «серой зоны» в гене *FMR1* и их репродуктивный статус. Результаты генетического обследования матерей с повторами в пределах «серой зоны» и их потомства представлены в таблице 3. У всех обследованных нами пациенток носительниц триплетных аллелей в пределах «серой зоны» менархе было своевременным, до дебюта заболевания ритм менструаций регулярный и сохраненная детородная функция, что подтверждалось наступлением 7 беременностей, 4 из которых закончились рождением 2 мальчиков и 2 девочек. Средний возраст на момент родов – 25,5 лет. Изучение числа триплетных повторов у детей выявило следующее их распределение, в 50% (2/4) в пределах популяционной нормы, в 50% (2/4) – наследование, коротких тринуклеотидных повторов. Все дети, рожденные в данной серии случаев, находились в препубертатном периоде без диагностированных неврологических и психических нарушений.

В третьей серии случаев анализировались варианты наследования потомством аномальных три-

Таблица 1. Распределение средних значений CGG повторов в гене *FMR1* у пациенток с ПНЯ (*n*=90)

Показатели / Число повторов	Кол-во пациентов	1 аллель	2 аллель
Норма (28–36)	45 (50%)	32,33	32,18
Короткие повторы (<28)	33 (36,7%)	22,16	31,66
«Серая зона» (45–54)	4 (4,4%)	22,23	46,12
Премутация (55–199)	8 (8,9%)	22,12	84,11

Таблица 2. FMR1-тестирование детей (*n*=12), рожденных от матерей с ПНЯ – носительниц премутационных аллелей (*n*=6)

№ пациента	Пробанд	Дебют заболевания матерей	Число CGG	Потомство	Возраст	Число CGG	Особенности фенотипа
1	мать	32 года	30/86	Сын Сын	8 лет 6 лет	78 30	
2	мать	33 года	30/84	Дочь К. Дочь Т.	39 лет 36 лет	20/106 20/30	ПНЯ в 18 лет
3	мать	31 год	30/83	Дочь А.	18 лет	30/83	ПНЯ в 17 лет
4	мать	29 лет	22/80	Дочь А. Сын Г.	5 лет 11 лет	22/29 >200	С-м Мартина–Белла
5	мать	32 года	20/86	Дочь Н. Сын Л.	11 лет 9 лет	20/30 >200	С-м Мартина–Белла
6	мать	36 лет	30/83	Сын О. Сын Л. Сын Д.	13 лет 9 лет 3 года	91 31/91 90	47XXY, с-м Кляйнфельтера

Таблица 3. FMR1-тестирование детей (*n*=4), рожденных от матерей с ПНЯ – носительниц аллелей в пределах «серой зоны» (*n*=3)

№ пациента	Пробанд	Дебют заболевания матерей	Число CGG	Потомство	Возраст	Число CGG
1	мать	34 года	20/45	Дочь Дочь	8 лет 4 года	20/24 20/30
2	мать	29 лет	30/46	Сын	9 лет	29
3	мать	30 лет	21/48	Сын	11 лет	34

Таблица 4. FMR1-тестирование детей (n=10), рожденных от матерей с ПНЯ – носительниц коротких триплетных повторов» (n=11)

№ пациента	Пробанд	Дебют заболевания матерей	Число CGG	Потомство	Возраст	Число CGG
1	мать	32 года	20/35	Дочь	15 лет	30/36
2	мать	31 год	21/36	Сын	8 лет	20
3	мать	37 лет	24/32	Дочь	14 лет	24/24
4	мать	29 лет	23/29	Дочь	8 лет	29/30
5	мать	30 лет	24/33	Дочь Сын	11 лет 13 лет	23/31 23
6	мать	34 года	24/32	Дочь	12 лет	32/34
7	мать	31 год	20/29	Дочь	8 лет	30
8	мать	38 лет	24/32	Сын	10 лет	34
9	мать	39 лет	23/30	Дочь	19 лет	22/23 ПНЯ с 18 лет
10	мать	31 год	24/29	Сын	10 лет	32

нуклеотидных повторов от матерей с короткими повторами в гене *FMR1* и их репродуктивный статус. Результаты генетического обследования матерей с короткими повторами в гене *FMR1* и их потомства представлены в таблице 4. У всех обследованных нами пациенток носительниц триплетных аллелей в пределах укороченных повторов менархе было своевременным, до дебюта заболевания ритм менструаций регулярный и сохраненная детородная функция, что подтверждалось наступлением 17 беременностей 11 из которых закончились рождением 4 мальчиков и 7 девочек, остальные беременности закончились искусственным их прерыванием по желанию женщин. Средний возраст пациенток на момент родов составил 29,7 лет. У матерей первый аллель попадал в диапазон от 20 до 24 CGG повторов, второй – от 29 до 36 тринуклеотидов. Стабильная передача коротких повторов была выявлена у 3 дочерей и 2 сыновей (5/11, 45,5%), у 4 девочек и 2 мальчиков (6/11, 54,5%) триплетные повторы были в пределах реферeсных значений. Из 11 детей 7 находятся в препубертатном периоде, у 3 – половое созревание в соответствии с возрастом. Все дети без диагностированной соматической и неврологической патологии. У 1 дочери 19 лет (1/11, 9,1 %) был диагностирован тяжелый фенотип ПНЯ в возрасте 18 лет, в то время как у матери, дебют заболевания отмечен в 31 год.

Обсуждение

На протяжении многих лет носительство премутации в гене *FMR1* не связывали с развитием каких-либо соматических заболеваний. Однако, в последние десятилетия доказано, что у носительниц премутации возможно развитие коморбидной патологии, в структуре которой в 16–25% случаев встречается ПНЯ. При этом, помимо нарушений репродуктивной системы могут развиваться аутоиммунная патология, Х-ассоциированный тремор-атаксический синдром, а также нейрокогнитивные и эмоционально-личностные расстройства. В связи с вышеизложенным, обсуждение полученных нами результатов по оценке особенностей здоровья детей, рожденных от матерей с ПНЯ носительниц аномального числа тринуклеотидных CGG повторов в гене *FMR1*, представляет собой определенную как научную, так и практическую значимость.

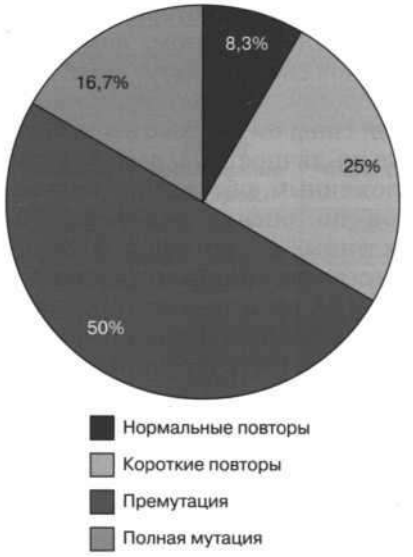
По данным многочисленных литературных источников, доказано, что риск экспансии CGG повторов в последующем поколении до состояния полной мутации возрастает по мере увеличения у матерей числа тринуклеотидов в гене *FMR1*. Согласно данным Nolin S.L. et al., при обследовании 936 женщин с различными числовыми повторами в гене *FMR1* в рамках премутационного

диапазона был рассчитан риск формирования в последующем поколении полной мутации с учетом длин материнских повторов. При диапазоне CGG тринуклеотидов в пределах 55–59 (n=26) он составил 3,7%, в интервале числовых повторов 80–89 (n=133) – 57,8%, при 90–99 тринуклеотидов (n=118) риск достигал 80%. Максимальный риск (94–100%) наблюдался при длине CGG повторов от 100 до 109 (n=26). Вышеуказанное исследование, к сожалению, было проведено без учета овариального резерва женщин и развития в последующем у них ПНЯ [16]. По нашим данным, у матерей с ПНЯ с триплетными повторами в рамках премутации 22/80 и 20/86 экспансия CGG тринуклеотидов с исходом в полную мутацию и рождением мальчиков с синдромом Мартина–Белл в течение одного поколения выявлена в 16,7% случаев, что в 3,7 раза ниже при сопоставимых числовых повторах в вышеуказанной работе [16] (рисунок).

В то же время, частота формирования синдрома Мартина–Белл в нашем исследовании соотносится с результатами работы Beke A. et al., в которой показано, что у 9 женщин с ПНЯ при носительстве премутации в гене *FMR1*, синдром Мартина–Белл у потомства был диагностирован еще реже, в 11,1% случаев [17].

В конце XX в. было выявлено, что в норме тринуклеотидные CGG повторы в гене *FMR1* прерываются AGG тринуклеотидами, чаще всего в положениях 10 и 20, что обеспечивает стабильность их передачи. В случае отсутствия AGG прерываний или их недостаточного числа триплетные CGG повторы становятся крайне нестабильными с возможностью выраженной экспансии и формирования синдрома Мартина–Белл в последующем поколении [18]. Однако, к сожалению, расширенный анализ гена *FMR1* с одновременным определением CGG и AGG тринуклеотидов матерям с премутацией в гене *FMR1* нами выполнен не был.

Рисунок. Распределение CGG повторов в гене FMR1 у детей, рожденных от носительниц премутационных алллей в гене FMR1



В ходе нашей работе в 50% случаев (6/12) мы наблюдали стабильное наследование детьми премутации в гене *FMR1* от женщин с ПНЯ. У 2 дочерей с премутацией отмечался тяжелый фенотип ПНЯ, с дебютом заболевания в 17 и 18 лет, в то время как в работе Табеевой и соавт. при обследовании 200 пациенток с ПНЯ средний возраст дебюта заболевания составил 29,4±7,66 лет [19].

В последние годы в литературе активно обсуждается роль коротких CGG повторов в гене *FMR1*, при которых наблюдаются расстройства репродуктивной и нервной систем [11]. В нашей работе в 36,7% случаев выявлены носительницы коротких повторов. В 2014 г. Mailick M.R. et al. было представлено уникальное долгосрочное исследование, включающее 10 317 человек, за которыми наблюдали в течение 54 лет. К концу исследования возраст респондентов достиг 72 лет и на финальном этапе работы 3469 (51,5%) женщинам было проведено определение CGG повторов в гене *FMR1*, в ходе которого выявлено 20,8% носительниц коротких повторов, что в 1,8 раз реже в сравнении с нашими пациентками с ПНЯ. Авторы отметили, что у женщин, носительниц коротких повторов в гене *FMR1* в 2 раза чаще диагностировался рак молочной железы и в 4 раза – рак эндометрия, чем у носительниц нормальных CGG повторов. У их потомства значительно чаще диагностировалась тяжелая умственная отсталость в сравнении с популяционными данными (отношение шансов 1,68, p<0,05). В то время как у мужчин носителей коротких повторов преобладал тремор-атаксический синдром [20]. По нашим данным, при стабильной передаче коротких CGG повторов в 9,1% случаев, у дочери выявлен тяжелый фенотип ПНЯ с дебютом заболевания в 18 лет.

Известно, что триплетные повторы в пределах «серой зоны» подвержены экспансии в последующих поколениях, однако, в нашем исследовании, ввиду крайне ограниченной выборки, данный феномен подтвержден не был [21, 22].

В результате проведенного исследования доказано, что для детей, рожденных от матерей с различными вариантами аномальных CGG тринуклеотидов в гене *FMR1* характерны следующие варианты наследования числовых повторов:

1) нормальные триплетные CGG повторы обнаружены в 33,3% (9/27) случаев;

2) короткие повторы встречались в 37% (10/27). При стабильной передаче коротких повторов в 9,1% случае выявлен тяжелый фенотип ПНЯ у дочери.

3) премутации гена *FMR*1 обнаружена в 22,2% (6/27) с формированием у девочек тяжелого фенотипа ПНЯ.

4) расширение повторов до полной мутации с рождением мальчиков с синдромом Мартина–Белл выявлено в 7,5% (2/27).

В настоящее время развитие молекулярно-генетических технологий позволяет пациенткам-носительницам премутации и гетерозиготной мутации в гене *FMR1* планировать рождение биологически родного ребенка. При обсуждении репродуктивного прогноза им принято рекомендовать медико-генетическое консультирование, при котором паци-

ентка с ПНЯ получает информацию о возрастных ограничениях детородного потенциала (желательна реализация беременности до 30 лет), о высоком риске рождения мальчика с синдромом Мартина–Белл и возможностях преимплантационного генетического тестирования эмбрионов (определение пола эмбриона и селекция его в пользу женского) [23]. Также пациентки должны быть информированы, что при спонтанном наступлении беременности им показано проведение пренатальной (дородовой) диагностики, которая может включать: определение пола плода с 10 недель беременности путем проведения неинвазивного пренатального скрининга ДНК плода (НИПС) по крови матери; ультразвуковую диагностику врожденных аномалий и половой принадлежности плода; инвазивную пренатальную диагностику кариотипа (в том числе, пола) и мутаций в гене *FMR1* у плода путем биопсии хориона в 10–13 недель, или амниоцентеза в 16–20 недель беременности.

Однако, селекция эмбриона/плода по половой принадлежности в пользу женского пола, не всегда позволяет избежать появления на свет девочки с репродуктивными проблемами, унаследованными от матери. Ресурсом для уточнения характера наследования тринуклеотидных повторов может быть более детальное исследование влияния локусов прерывания AGG [24]. Требует дальнейшего исследования неоднозначная роль коротких повторов в развитии ПНЯ и рисках для потомства. Учитывая наличие множества других моногенных форм ПНЯ пациенткам «серой зоны» и с нетипичными проявлениями, может быть рекомендован поиск мутаций в других генах, ассоциированных с ПНЯ, методом полноэкзомного секвенирования.

Ограничения исследования. Небольшая выборка пациентов. Отсутствие результатов тестирования CGG повторов в гене *FMR1* отцов. Отсутствие результатов исследования на локусы AGG вкраплений.

Заключение

Неблагоприятный исход для потомства наблюдается в серии случаев от матерей носительниц премутационных аллелей в гене *FMR1*, что традиционно давало основания для рекомендаций таким женщинам достижения беременности за счет донорских яйцеклеток или эмбрионов в программе вспомогательных репродуктивных технологии. Таким образом, в случае планирования беременности у этой категории пациенток клинический генетик должен учитывать точное количество CGG повторов в гене *FMR1*, а также AGG прерываний, чтобы получить надежные результаты для индивидуальной оценки риска.

По нашему мнению, необходимо проведение генеалогического анализа пациенток с ПНЯ носительниц аномального числа CGG повторов в гене *FMR1* с учетом генетического тестирования их родственников 1–2 степени родства для определения вариантов наследования. Для обнаружения на раннем этапе фенотипических особенностей у потомства целесообразно проведение коллегиального консультирования, включая педиатра, детского гинеколога, генетика и невролога с целью необходимости назначения детям поведенческой или медикаментозной терапии.

Литература/References

1. *Qin Y., Jiao X., Simpson J.L., Chen Z.-J.* Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(6): 787-808. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv036.
2. *França M.M., Mendonca B.B.* Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2022; 36(1): 101594. https://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2021.101594.
3. *Bouilly J., Beau I., Barraud S., Bernard V., Azibi K., Fagart J.* et al. Identification of multiple gene mutations accounts for a new genetic architecture of primary ovarian insufficiency. J. Clin. Endocr. Metab. 2016; 101(12): 4541-50. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2152.
4. *Tabolacci E., Nobile V., Pucci C., Chiurazzi P.* Mechanisms of the FMR1 repeat instability: how does the CGG sequence expand? Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(10): 5425. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23105425.
5. *Eichler E.E., Richards S., Gibbs R.A., Nelson D.L.* Fine structure of the human FMR1 gene. Hum. Mol. Genet. 1993; 2(8): 1147-53. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/2.8.1147.
6. *Chen L.S., Tassone F., Sahota P., Hagerman P.J.* The (CGG)n repeat element within the 5' untranslated region of the FMR1 message provides both positive and negative cis effects on in vivo translation of a downstream reporter. Hum. Mol. Genet. 2003; 12(23): 3067-74. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg331.
7. *Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B.* et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum. Reprod. 2016; 31(5): 926-37. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew027.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Аменорея и олигоменорея. М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Amenorrhea and oligomenorrhea. Moscow; 2021. (in Russian)].
9. *Шамилова Н.Н., Марченко Л.А., Долгушина Н.В., Кузнецова Е.Б., Залетаев Д.В.* Роль генетических и аутоиммунных нарушений в развитии преждевременной недостаточности яичников. Акушерство и гинекология. 2012; 4-2: 67-72. [Shamilova N.N., Marchenko L.A., Dolgushina N.V., Kuznetsova E.B., Zaletayev D.V. Role of genetic and autoimmune disorders in the development of premature ovarian failure. Obstetrics and Gynecology. 2012;(4-2): 67-72. (in Russian)].
10. *Spector E., Behlmann A., Kronquist K., Rose N.C., Lyon E., Reddi H.V.*; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med. 2021; 23(5): 799-812. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01115-y.
11. *Gleicher N., Barad D.H.* The FMR1 gene as regulator of ovarian recruitment and ovarian reserve. Obstet. Gynecol. Surv. 2010; 65(8): 523-30. https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181f8bdda.
12. *Dombrowski C., Lévesque S., Morel M.L., Rouillard P., Morgan K., Rousseau F.* Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10572 males from the general population: loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile X syndrome alleles. Hum. Mol. Genet. 2002; 11(4): 371-8. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/11.4.371.
13. *Bussani C., Papi L., Sestini R., Baldinotti F., Bucciantini S., Bruni V., Scarselli G.* Premature ovarian failure and fragile X premutation: a study on 45 women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 11(2): 189-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.06.003.
14. *Schwartz C.E., Dean J., Howard-Peebles P.N., Bugge M., Mikkelsen M., Tommerup N.* et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile

X carriers: a multicenter study. Am. J. Med. Genet. 1994; 51(4): 400-2. https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320510419.

15. *Welt C.K., Smith P. C., Taylor A.E.* Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89(9): 4569-74. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0347.
16. *Nolin S.L., Brown W.T., Glicksman A., Houck G.E. Jr, Gargano A.D., Sullivan A.* et al. Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72(2): 454-64. https://dx.doi.org/10.1086/367713.
17. *Beke A., Piko H., Haltrich I., Karcagi V., Rigo J. Jr, Molnar M.J., Fekete G.* Study of patterns of inheritance of premature ovarian failure syndrome carrying maternal and paternal premutations. BMC Med. Genet. 2018; 19(1): 113. https://dx.doi.org/10.1186/s12881-018-0634-5.
18. *Eichler E.E., Holden J.J., Popovich B.W., Reiss A.L., Snow K., Thibodeau S.N.* et al. Length of uninterrupted CGG repeats determines instability in the FMR1 gene. Nat. Genet. 1994; 8(1): 88-94. https://dx.doi.org/10.1038/ng0994-88.
19. *Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А., Позднякова А.А., Марченко Л.А.* Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 16-21. [Tabeeva G.I., Shamilova N.N., Zhakhur N.A., Pozdnyakova A.A. Marchenko L.A. Premature ovarian failure is a mystery of the 21st century. Obstetrics and Gynecology. 2013; (12): 16-21. (in Russian)].
20. *Mailick M.R., Hong J., Rathouz P., Baker M.W., Greenberg J.S., Smith L., Maenner M.* Low - normal FMR1 CGG repeat length: phenotypic associations. Front. Genet. 2014; 5: 309. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2014.00309.
21. *Fernandez-Carvajal I., Lopez Posadas B., Pan R., Raske C., Hagerman P.J., Tassone F.* Expansion of an FMR1 grey-zone allele to a full mutation in two generations. J. Mol. Diagn. 2009; 11(4): 306-10. https://dx.doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080174.
22. *Terracciano A., Pomponi M.G., Marino G.M., Chiurazzi P., Rinaldi M.M., Dobosz M., Neri G.* Expansion to full mutation ofa FMR1 intermediate allele over two generations. Eur. J. Hum. Genet. 2004; 12(4): 333-6. https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201154.
23. *Rajan-Babu I.-S., Lian M., Cheah F.S.H., Chen M., Tan A.S.C., Prasath E.B., Loh S.F., Chong S.S.* FMR1 CGG repeat expansion mutation detection and linked haplotype analysis for reliable and accurate preimplantation genetic diagnosis of fragile X syndrome. Expert Rev. Mol. Med. 2017; 19: e10. https://dx.doi.org/10.1017/erm.2017.10.
24. *Ardui S., Race V., de Ravel T., Van Esch H., Devriendt K., Matthijs G., Vermeesch J.R.* Detecting AGG interruptions in females with a FMR1 premutation by long-read single-molecule sequencing: A 1 year clinical experience. Front. Genet. 2018; 9: 150. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00150.

Поступила 30.11.2022
Принята в печать 23.03.2023
Received 30.11.2022
Accepted 23.03.2023

Сведения об авторах:
Ритуни Сандра Джониевна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)200-33-11, rshtunisandra@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зарецкая Надежда Васильевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической генетики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)603-79-24, znadezda@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кузнецова Мария Владимировна, к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярно-генетических методов Института репродуктивной генетики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)170-26-80, mkarja@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Марченко Лариса Андреевна, д.м.н., профессор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)547-60-58, l_marchenko@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Sandra D. Rshtuni, postgraduate student, Department of Endocrinological Gynecology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, rshtunisandra@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Nadezhda V. Zaretskaya, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Genetics, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, znadezda@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Maria V. Kuznetsova, PhD (Bio), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Methods of the Institute of Reproductive Genetics, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, mkarja@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Larisa A. Marchenko, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Endocrinological Gynecology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, l_marchenko@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

ОБМЕН ОПЫТОМ

М.О. ШЕНГЕЛИЯ, О.Н. БЕСПАЛОВА, Т.Э. ИВАЩЕНКО,
Н.И. ФРАНК, И.Ю. СУЛТАНОВ, Ю.А. НАСЫХОВА, А.С. ГЛОТОВ

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА HLA I КЛАССА (G) У БЕРЕМЕННЫХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: *Система HLA I класса контролирует взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма и определяет распознавание своих и чужеродных (в том числе измененных собственных) клеток, запуская и реализуя иммунный ответ: при процессе имплантации, трансплантации чужеродных органов и тканей, аутоиммунных заболеваниях, развитии онкологических заболеваний. Так, на основании данных мировой и отечественной литературы была продемонстрирована способность белковых продуктов экспрессии гена HLA-G модулировать пролиферацию клеток иммунной системы, а также силу и специфичность иммунного ответа.*

Цель: *Провести молекулярно-биологическое исследование 9 полиморфных аллелей гена HLA-G в группе беременных в I триместре гестации в популяции Северо-Западного региона РФ и определить связь с отягощенным акушерским анамнезом.*

Материалы и методы: *Проведено исследование образцов ДНК 180 жителей Северо-Западного региона РФ на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» г. Санкт-Петербурга за период с 2019 по 2022 гг.: 1-я группа – 33 беременных с репродуктивными нарушениями (один выкидыш и более, неразвивающаяся беременность, неудачи вспомогательных репродуктивных технологий); 2-я (контрольная) группа – 29 беременных без отягощенного акушерского анамнеза; группу сравнения составили 118 человек из популяции Северо-Западного региона РФ, в которой был проведен ассоциативный анализ полиморфных аллелей гена HLA-G (725*C/G, 3741*ins/del 14 п.н) и группы аллелей HLA-G*01:01, G*01:02, G*01:03, G*01:04, G*01:05N, G*01:06 и G*01:07.*

Результаты: *При анализе полиморфизма 3741*ins/del 14 п.н. частота генотипа Del/Del составила 13/33 (39,40%) у беременных с репродуктивными нарушениями против 5/29 (17,24%) в группе контроля (p=0,052), а аллель Ins был определен в 1,4 раза чаще в группе без отягощенного акушерского анамнеза (20/33 (60,6%) и 24/29 (82,8%) соответственно, p=0,056). Согласно рассчитанному коэффициенту, отношения шансов носителя сочетанного генотипа Del/Del и C/C определяются в 9 раз чаще среди пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе по сравнению с контролем (OR=8,96; 95% ДИ 1,05–76,74). Отмечено, что в 1-й группе аллель HLA-G*01:05N был определен в 3,5 раза чаще, чем в популяционной выборке.*

Выводы: *Полученные данные позволяют судить об ассоциации аллелей гена HLA-G с отягощенным акушерским анамнезом и могут быть важны для оценки риска ранних репродуктивных потерь, а также для разработки новых стратегий профилактики и лечения данного осложнения беременности.*

Ключевые слова: *ген HLA-G, популяция Северо-Западного региона РФ, самопроизвольный выкидыш, репродуктивные потери.*

Вклад авторов: Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э. – концепция и дизайн исследования; Шенгелия М.О., Франк Н.И., Султанов И.Ю. – сбор и обработка материала; Шенгелия М.О. – статистическая обработка данных; Беспалова О.Н., Шенгелия М.О. – написание текста; Беспалова О.Н., Насыхова Ю.А., Глотов А.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена к публикации в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №АААА-А20-120041390025-9 «Разработка диагностических критериев прогнозирования ранних репродуктивных потерь на основании экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса G, E, C».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».
Согласие пациентов на публикацию: От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Шенгелия М.О., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Франк Н.И., Султанов И.Ю., Насыхова Ю.А., Глотов А.С. Анализ полиморфных аллелей гена HLA I класса (G) у беременных Северо-Западного региона Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 99-108
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.270

M.O. SHENGELIA, O.N. BESPALOVA, T.E. IVASHCHENKO,
N.I. FRANK, I.YU. SULTANOV, YU.A. NASYKHOVA, A.S. GLOTOV

ANALYSIS OF HLA CLASS I GENE (G) POLYMORPHIC ALLELES IN PREGNANT WOMEN IN THE NORTH-WEST REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

Background: *The HLA class I system controls the interaction of all immunocompetent cells of the body and determines the recognition of its own and foreign (including altered own) cells, by triggering and realizing an immune response: during the implantation process, in the transplantation of foreign organs and tissues, in autoimmune diseases, and in the development of cancers. Thus, the data available in the world and Russian literature have demonstrated the ability of protein products of HLA-G gene expression to modulate the proliferation of immune system cells, as well as the strength and specificity of the immune response.*

Objective: *To conduct a molecular biological study of nine HLA-G gene polymorphic alleles in the group of pregnant women in the first trimester and in the population of the North-West Region of the Russian Federation and to identify the relationship to their family obstetric history.*

Materials and methods. *In 2019 to 2022, the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology (Saint Petersburg) examined DNA samples from 180 dwellers in the North-West Region of the Russian Federation. Group 1 consisted of 33 pregnant women with reproductive disorders (one or more miscarriages, non-developing pregnancy, ART failures); Group 2 (control) included 29 pregnant women without their family obstetric history; a comparison group comprised 118 people from the population of the North-West Region of the Russian Federation, in which the investigators carried out an associative analysis of HLA-G gene polymorphic alleles (725*C/G, 3741*ins/del 14 bp) and HLA-G*01 alleles (01, G*01:02, G*01:03, G*01:04, G*01:05N, G*01:06 and G*01:07).*

Results: *The analysis of 3741*ins/del 14 bp polymorphism showed that the Del/Del genotype frequency was 13/33 (39.40%) in pregnant women with a history of reproductive losses, 5/29 (17.24%) in the control group; p = 0.052), and the allele Ins was detected 1,4 times more often in the group without a family obstetric history (20/33 (60.6%) and 24/29 (82.8%), respectively; p=0.056). According to the calculated odds ratio, the carriers of the combined Del/Del and C/C genotype were detected 9 times more frequently among patients with a history of reproductive losses compared to the controls (OR=8.96, CI 1.05;76.74). In Group 1, the HLA-G*01:05N allele was noted to be detected 3.5 times more often than in the population sample.*

Conclusion: *The findings may judge an association between HLA-G gene alleles and a family obstetric history and may be important in assessing the risk of early reproductive losses and in developing new prevention and treatment strategies for this pregnancy complication.*

Keywords: *HLA-G gene, population of the North-West region of the Russian Federation, spontaneous miscarriage, reproductive losses.*

Authors' contributions: Bespalova O.N., Ivashchenko T.E. – concept and design of the investigation; Shengelia M.O., Frank N.I., Sultanov I.Yu. – material collection and processing; Shengelia M.O. – statistical data processing; Bespalova O.N., Shengelia M.O. – writing the text; Bespalova O.N., Nasykhova Yu.A., Glotov A.S. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.
Funding: The article has been prepared for publication within the framework of State Assignment No. AAAA-A20-120041390025-9 "Development of diagnostic criteria for predicting early reproductive losses based on the expression of major histocompatibility complex class I antigens G, E, C" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Local Ethics Committee, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.
Patient Consent for Publication: Voluntary informed consent was obtained from each of the participants included in the investigation.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the conclusions of this investigation are available upon request from the corresponding author after approval by the principal investigator.

For citation: Shengelia M.O., Bespalova O.N., Ivashchenko T.E., Frank N.I., Sultanov I.Yu., Nasykhova Yu.A., Glotov A.S. Analysis of HLA class I gene (G) polymorphic alleles in pregnant women in the North-West Region of the Russian Federation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 99-108 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.270

Известно, что под контролем системы человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte Antigens, HLA) I класса находится взаимодействие иммунной системы в целом и всех иммунокомпетентных клеток организма в частности [1]. На всех сроках гестации как на вневорсинчатых клетках трофобласта (EVT), так и на материнских лейкоцитах в децидуальной ткани на границе системы «мать–плацента–плод» существует уникальная комбинация экспрессии HLA. Известно, что на вневорсинчатом

трофобласте экспрессируются полиморфные неклассические антигены HLA I класса (HLA-E, HLA-F, HLA-G), а также происходит продукция небольшого количества классического полиморфного HLA-C, который может служить источником полного распознавания материнскими иммунными клетками [2]. Эти гены высокополиморфны, и их белковые продукты экспрессии обладают рядом функций, таких как процессинг и представление антигенов, индукция смещения от провоспалительного к клеточноопосредованному ответу, ингибирование рецепторов натуральных киллеров (NK-клеток) с последующим снижением иммунного ответа на границе системы «мать–плацента–плод» с обеспечением иммунной толерантности к плоду [3]. Молекулы HLA класса Ib, наиболее изученной из которых является HLA-G, обладают другими функциями, по сравнению с классическими молекулами HLA класса I, являясь иммуномодулирующими, толерогенными и противовоспалительными [4].

Известно, что ген *HLA-G* экспрессируется в тканях, ограниченных в первую очередь иммуно-привилегированными участками, такими как плацента [5, 6]. Так, его экспрессия напрямую оказывает влияние на ремоделирование тканей и сосудов, а секретируемые молекулы sHLA-G (растворимой формы HLA-G) клеток вневорсинчатого трофобласта регулируют эндоваскулярную и децидуальную инвазию, что в последующем защищает эмбрион от атаки материнскими клетками иммунной системы [4, 7, 8]. Таким образом, при нарушении данного процесса возникает риск прерывания беременности на ранних сроках, часто клинически проявляющийся симптомокомплексом угрожающего выкидыша или неразвивающейся беременностью.

Причины ранних репродуктивных потерь крайне разнообразны. Установлено, что генетический фактор является одной из ведущих причин невынашивания беременности на ранних сроках. Генетические причины невынашивания беременности включают в себя не только хромосомные перестройки, но и наличие наследственной предрасположенности [9]. Невынашивание беременности является мультифакториальным заболеванием – результатом действия «функционально ослабленных» аллелей множества генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов [10].

Полиморфизм гена, или полиморфные аллели гена, представляет собой многообразие нуклеотидных последовательностей гена [11]. В настоящее время в мировой и отечественной литературе хорошо изучен аллельный полиморфизм более 100 генов, относящихся к «генной сети невынашивания беременности», которые затрагивают различные системы при функционировании организма. Данные полиморфные варианты генов могут являться как триггерами развития патологического процесса, так и предрасполагающими факторами для его формирования.

В мировой и отечественной литературе описаны ассоциации гена *HLA-G* с акушерскими патологиями, такими как бесплодие, невынашивание беременности и неудачи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), прямая связь с повышенным риском развития преэклампсии и синдрома задержки роста плода [6, 12, 13]. Известно, что полиморфные варианта гена могут затрагивать как его кодирующие, так и некодирующие области. Широко изученным полиморфизмом в некодирующей области была инсерция/делеция 14 пар нуклеотидов (п.н.) в экзоне 8 в положении 3741 (rs66554220), которая определяет альтернативный сплайсинг *HLA-G*, оказывая влияние на стабильность матричной РНК (мРНК) гена *HLA-G* [14]. По сравнению с генотипами 3741*ins/del 14 п.н. и 3741*del/del 14 п.н. гомозиготный генотип (+14 п.н./+14 п.н.) был связан с более низкими уровнями мРНК и растворимой формы *HLA-G* [15]. Было заключено, что полиморфизм *HLA-G* 3741*ins/del 14 п.н. может играть важную роль в модуляции экспрессии *HLA-G*, и женщины с привычными потерями плода и повторными неудачами имплантации при ВРТ могут иметь более высокую частоту пациенток со вставкой размером 14 п.н. В ряде эпидемиологических исследований изучалась связь между полиморфизмом 3741*ins/del 14 п.н. *HLA-G* и повторными неудачами имплантации [16–18]. Аллель с 3741*Ins/Ins и Ins/Del ассоциирован с пониженным количеством мРНК *HLA-G* с более низкими концентрациями мембран-ассоциированных и растворимых форм продуктов экспрессии гена *HLA-G*. По данным мировой и отечественной литературы установлена ассоциация аллеля 3741*ins/-14 п.н. с развитием синдрома привычной потери плода [19].

Доказано, что нулевая аллель *HLA-G*01:05N* встречается в 25% случаев у пациенток с угрожающим выкидышем среди населения Восточного Азербайджана, по сравнению с группой контроля (25 и 3,2% соответственно, $p<0,001$). Также результаты Naghavian E. et al. в своем исследовании продемонстрировали, что 59% женщин с привычным невынашиванием беременности в Мазандаране имели гетерозиготный аллель *HLA-G*01:05N* [20]. Отмечено значительное увеличение частоты аллеля *HLA-G*01:05N* среди женщин с привычным невынашиванием беременности в Иранской популяции (5,1% в группе с привычным невынашиванием беременности и 0% в группе контроля, $p=0,015$) [21].

В настоящее время активно изучается полиморфизм однонуклеотидной замены C на G (-725*C>G-rs1233334) в промоторной области гена, которая находится на расстоянии 19 п.н. от активного ISRE сайта и на расстоянии 10 п.н. от нефункционального гамма-интерферон-активируемого сайта [22, 23]. Известно, что аллельный полиморфизм -725*G/- ассоциирован с увеличением риска невынашивания беременности [24], тогда как анализ экспрессии гена на клеточной культуре трофобласта показал повышенный уровень транскрипции гена *HLA-G*, несущего -725*G/- аллель [25].

Так как в различных популяциях генетическая структура населения имеет свои уникальные особенности, изучение полиморфизма гена *HLA-G* в популяции Северо-Западного региона Российской Федерации не теряет своей актуальности и в настоящее время.

Цель исследования: провести молекулярно-биологическое исследование 9 полиморфных аллелей гена *HLA-G* в группе беременных в I триместре гестации и популяции Северо-Западного региона РФ и определить связь с отягощенным акушерским анамнезом.

Материалы и методы

Проведено исследование, включавшее 62 беременных и 118 человек из популяции Северо-Западного региона РФ на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург) за период с 2019 по 2022 гг. Молекулярно-генетический анализ был выполнен в Отделе геномной медицины научно-исследовательского института. С целью анализа полиморфных аллелей гена *HLA* I класса (G) у беременных в I триместре гестации были сформированы 2 группы: 1-я группа – 33 беременных с отягощенным акушерским анамнезом (один выкидыш и более, неразвивающаяся беременность, неудачи ВРТ), 2-я (контрольная) группа – 29 беременных без отягощенного акушерского анамнеза.

В популяционную группу (сравнения) вошли 118 человек (65 мужчин и 53 женщины) в возрасте от 20 до 40 лет, без хронических заболеваний на момент забора крови на станции переливания крови НИИ АГиР им. Д.О. Отта, проживающих в Северо-Западном регионе РФ, оценка генетической структуры по гену *HLA-G* которых была изучена и опубликована ранее [26].

Критериями включения являлись: возраст от 20 до 44 лет, 6–13 недель гестации, как отсутствие репродуктивных нарушений (роды в анамнезе или первые роды без установленного диагноза бесплодие), так и наличие отягощенного акушерского анамнеза (1 самопроизвольный выкидыш и более, неразвивающаяся беременность, неудачи ВРТ). Критериями исключения являлись: антифосфолипидный синдром, прегестационный сахарный диабет, носительство генов, ассоциированных с тромбофилией высокого риска, беременность, наступившая с помощью ВРТ при использовании донорской яйцеклетки, отказ женщины от участия в исследовании, тяжелая экстрагенитальная патология (врожденные или приобретенные пороки сердца, гипертоническая болезнь II стадии и более, хронические заболевания в стадии обострения, ОРВИ, новая коронавирусная инфекция).

Материалом для генетического исследования служила венозная кровь. Ее образцы получали путем пункции локтевой вены, забор проходил в одноразовые пластиковые пробирки с 2,5% раствор ЭДТА (в соотношении 1:10) консервантом. Выделение ДНК проводили стандартным методом фенол-хлороформ с модификациями.

Олигонуклеотидные праймеры подбирали путем использования программы Oligo v.6.31 (Molecular Biology Insights Inc., США), тогда как последовательность фрагментов гена *HLA-G* была получена из интернет-баз HLA Informatic Group, Anthony Nolan Research Institute (США).

Для определения полиморфных аллелей *HLA-G*01:01*, *HLA-G*01:02*, *HLA-G*01:03*, *HLA-G*01:04*, *HLA-G*01:05N*, *HLA-G*01:06* и *HLA-G*01:07* была разработана собственная система праймеров (за основу брали олигонуклеотидные последовательности французских ученых) [27].

Аллели *HLA-G*0101G0107* представляют собой сочетания замен в одной нуклеотидной последовательности в кодирующей области гена: *HLA-G*01:01* (31A, 54A, 110C, 130CC, 258C), *HLA-G*01:02* (31A, **54G**, 110C, 130CC, 258C), *HLA-G*01:03* (31T, 54A, 110C, 130CC, 258C), *HLA-G*01:04* (31A, 54A, **110A**, 130CC, 258C), *HLA-G*01:05N* (31A, 54A, 110C, **130CA**, 258C), *HLA-G*01:06* (31A, 54A, 110C, 130CC, **258T**), *HLA-G*01:07* (31A, 54A, 110A, 130CC, **258T**).

Для проведения мультиаллельспецифичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) праймеры подбирали таким образом, чтобы концевой 3' нуклеотид праймера соответствовал анализируемой однонуклеотидной замене, и ПЦР шла только при полной комплементации праймера с анализируемой ДНК, что позволяет судить о присутствии изучаемого аллеля. Структура олигопраймеров и идентифицируемые аллели представлены на рисунке.

Для идентификации полиморфизма 3741*ins/del 14 п.н. использованы последовательности праймеров, приведенные в работе ученых из Бразилии в 2008 г. [28].

Рисунок. Структура олигопраймеров и идентифицируемые аллели

	Структура олигопраймеров	*Распол. кодонов*	*Размер ампл.*	*Амплифицируемые аллели*						
				0101	0102	0103	0104	0105N	0106	0107
G2–5'	5'-TATTTCAGCGCCGCCGTGTC-3'	2-10								
G2–3'31A	5'-CGAACCGCACGAACTGCGT-3'	31-37	91	+	+		+	+	+	+
G2–3'31T	5'-TGTTCGAACCGCACGAACTGCGA-3'	31-37	95			+				
G2–3'54G	5'-TTCCCCAATACTCCGGCCCCTCCC-3'	54-60	166		+					
G2–3'54A	5'-CAATACTCCGGCCCCTCCT-3'	54-60	161	+		+	+	+	+	+
G3–5'	5'-CCCTCCAGTGGATGATTGGCTG-3'	93-99								
G3–3'110A	5'-GTAGGCATACTGTTCATACCCGCGGAT-3'	110-116	74				+			+
G3–3'110C	5'-GCATACTGTTCATACCCGCGGAG-3'	110-116	71	+	+	+		+	+	
G3–3'130CA	5'-GCGGTCCAGGAGCGCAGT-3'	129-135	124					+		
G3–3'130CC	5'-CGCTGCG(A)GTCCAGGAGCGCAGG-3'	129-135	128	+	+	+	+		+	+
G4–5'	5'-CCCACCACCCTGTCTTTGAC-3'	190-197								
G4–3'258T	5'-CTCATGCTGCACATGGCACA-3'	258-264	224						+	
G4–3'258C	5'-CAGCCCCTCATGCTGCACATGGCACG-3'	258-264	230	+	+	+	+	+		+
G1–5'	5'-TCGGGCGGGTCTCAACCT-3'	3' конец интрона 1								
G2–3'239T	5'-CGCGGCCGGGCCGGA-3'	13-18	83							+

Анализ полиморфизма -725*C/G проводили с использованием олигопраймеров, позволяющих создать искусственный сайт рестрикции для фермента Pce I (F: 5'-TGA ACC AGC CCT CCT AAT AA3', R: 5-'ACC GAT TAG ATT CCT GA TCA TTC AGG GGT TAC CAA3'). Для анализа замены -725*C>G проводили гидролиз продукта ПЦР эндонуклеазой Pce I согласно рекомендациям фирмы-изготовителя («Сибэнзим», Новосибирск).

Для амплификации использовали программируемые термоциклеры фирм «ДНК-технология» (Москва). После окончания ПЦР специфичность амплификации и количество ДНК проверяли методом электрофореза в 7,5% полиакриламидном геле (ПААГ).

ПААГ окрашивали водным раствором бромистого этидия (0,5 мкг/мл), просматривали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе Macrovue (Pharmacia LKB, Великобритания) и фотографировали с использованием системы видео-гель-документации (Vilber Lourmat).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ STATISTICA 10 (StatSoft) и IBM SPSS Statistics (версия 26).

Перед описанием количественных данных была проведена проверка распределения. В данном случае проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро–Уилка для выборок с числом наблюдений 50 и менее. Все необходимые условия, которые должны соблюдаться в нормально распределенных совокупностях, для использования параметрических методов (*t*-критерий Стьюдента) были соблюдены с обоснованием их применимости, к которым относятся нормальное распределение признаков и равенство дисперсий в сравниваемых группах – максимальная близость значений средней арифметической, показатели измерены в количественной шкале, соблюдено правило «трех сигм». Так, все выборки соответствовали критериям нормального распределения. При проведении попарного сравнения групп применялась поправка на множественные сравнения – поправка Бонферрони – перерасчет уровня значимости *p* для множественных парных сравнений. При использовании поправки Бонферрони традиционный уровень ошибки 1 типа делится на количество сравнений для получения нового критического уровня значимости. Число пар сравнения рассчитывается по формуле:

$$m=n(n-1)/2,$$

где n – количество групп – 3.

Для данного исследования было определено критическое значение *t*-критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости. Так, при сравнении 3 групп различия между двумя средними величинами считали статистически значимыми при новом критическом уровне 0,05/3=0,017.

Достоверность различий частот определяли с помощью метода χ^2 с учетом поправки Йейтса для парных сравнений с контрольной группой по стандартной формуле. В случае наличия достоверных отличий между контролем и исследуемой группой использовали также коэффициент отношения шансов (ОШ). Значение ОШ применительно к нашим данным показывает, во сколько раз вероятность наличия данного генотипа у пациентов с репродуктивными потерями превышает вероятность его наличия в контрольной группе или же во сколько раз выше вероятность иметь то или иное заболевание, обладая определенным генотипом.

Расчет частот аллелей производился исходя из закона Харди–Вайнберга. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки первых двух групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Так, возраст женщин статистически не различался и варьировал в пределах от 20 до 44 лет (табл. 1). Средний возраст пациенток в 1-й и 2-й группах составил 33,4 (5,6) и 32,8 (5,3) года, ИМТ составил 24,2 (5,4) и 23,1 (5,1) кг/м^2 соответственно.

При анализе гинекологического анамнеза всех обследованных у каждой 3-й беременной из группы 1 был установлен хронический эндометрит в анамнезе, что имело статистически значимые отличия от контрольной группы (10/33 (30,3%) и 1/29 (3,4%), p=0,006 соответственно) (табл. 1).

Пациентки из группы с отягощенным акушерским анамнезом в 9 раз чаще имели в анамнезе внутриматочные вмешательства – выскабливания и гистероскопии – по сравнению с контрольной группой, где данную процедуру выполнила только каждая 10-я женщина (28/33 (84,8%), 3/29 (10,3%) соответственно, $p<0,001$).

Другими патологиями были синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз, полип эндометрия, хронический сальпингоофорит и инфекции, передающиеся половым путем. Статистических различий по частоте гинекологической патологии в группах обследования не получено ($p>0,05$).

Среди осложнений в I триместре беременности в обеих группах на 1-м месте более чем в 50% случаев выявлена угроза ее прерывания. Рвота беременных наблюдалась в 2,2 раза чаще среди беременных из группы 1 по сравнению с контрольной группой (10/33 (30,3%), 4/29 (13,8%) соответственно, p=0,121). Другие осложнения I триместра (анемия беременных легкой степени, инфекция мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз и ОРВИ) встречались в единичных случаях.

При анализе течения угрожающего выкидыша среди пациенток были выявлены особенности. Жалобы на тянущие боли внизу живота наблюдались у всех пациенток с угрожающим выкидышем из контрольной группы, тогда как в группе 1 только 76,4% беременных отмечали данный симптом у себя (16/16 (100%), 13/17 (76,4%) соответственно, p=0,115; табл. 1). Так, у пациенток из 1-й группы отслойка плодного яйца встречалась статистически чаще по сравнению с группой контроля (10/17 (58,8%), 1/16 (6,25%) соответственно, p=0,006). Таким образом,

степень тяжести клинических проявлений угрозы прерывания беременности у пациенток с отягощенным репродуктивным анамнезом была значительно выше, чем у пациенток 2-й группы.

При анализе частот аллелей гена *HLA-G* в группе 1 каждая 10-я беременная являлась носителем аллеля *HLA-G*01:02* в отличие от группы сравнения (0/29 (0%)). Отмечено, что в группе с невынашиванием беременности частота аллеля *HLA-G*01:05N* была определена в 3,5 раза чаще, чем в популяционной выборке (табл. 2).

При анализе основных аллелей гена как в кодирующих *(HLA-G*01:01–01:07)*, так и в некодирующих участках (-725*C>G и 3741*ins/del 14 п.н.), отмечено, что статистически значимые различия наблюдались между группой 1 и популяционной выборкой по аллелю *HLA-G*01:02* (3/33 (9,1%) и 0/118 (0%) соответственно, p=0,010), по аллелю -725*G/- (11/33 (33,3%) и 18/118 (15%) соответственно, p=0,020) и по аллелю 3741*del14/- (27/33 (81,8%) и 70/118 (59%) соответственно, p=0,030).

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфизма 3741*ins/del 14 п.н. гена *HLA-G* среди двух групп беременных выявлено статистически значимое отличие между носителями гетерозиготных вариантов гена в группе 1 и контрольной (14/33 (42,4%) и 20/29 (68,9%) соответственно, p=0,037) (табл. 3). Отмечено, что частота генотипа Del/Del была установлена в 2,3 раза чаще в группе 1 по сравнению с группой контроля (13/33 (39,4%) и 5/29 (17,2%) соответственно, p=0,052). Частота аллеля Ins была установлена в 1,4 раза чаще в группе без репродуктивных нарушений (20/33 (60,6%) и 24/29 (82,7%), p=0,056) (табл. 2).

Согласно рассчитанному коэффициенту ОШ, носители сочетанного генотипа Del/Del и C/C были определены в 9 раз чаще среди пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе в отличие от группы контроля (ОШ=8,96; 95% ДИ 1,05–76,74), что имело статистически значимые отличия в двух группах (8/33 (24,2%) и 1/29 (3,45%) соответственно, p=0,021; табл. 4). Так, среди всех 63 возмож-

Таблица 1. Характеристика пациенток исследуемых групп

Параметры	Группа 1 с отягощенным акушерским анамнезом (n=33)	Группа 2 контрольная (n=29)	p-value
Характеристика групп			
Возраст, годы, M (SD)	33,4 (5,6)	32,8 (5,3)	>0,05
ИМТ, кг/м², M (SD)	24,2 (5,4)	23,1 (5,1)	>0,05
Самостоятельная беременность, абс. (%)	29/33 (87,8%)	28/29 (96,5%)	0,211
Анамнез			
Первобеременные, абс. (%)	**0/33 (0%)**	**16/29 (55,2%)**	**<0,001**
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	**28/33 (84,8%)**	**0/29 (0%)**	**<0,001**
Самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	**10/33 (30,3%)**	**0/29 (0%)**	**0,004**
Аборты, абс. (%)	4/33 (12,1%)	3/29 (10,3%)	0,856
Привычное невынашивание беременности, абс. (%)	**26/33 (78,8%)**	**0/29 (0%)**	**0,001**
Внутриматочные вмешательства, абс. (%)	**28/33 (84,8%)**	**3/29 (10,3%)**	**<0,001**
Хронический эндометрит, абс. (%)	**10/33 (30,3%)**	**1/29 (3,4%)**	**0,006**
Наружный генитальный эндометриоз, абс. (%)	2/33 (6,1%)	3/29 (10,3%)	0,537
Синдром поликистозных яичников, абс. (%)	2/33 (6,1%)	2/29 (6,9%)	0,894
Аутоиммунный тиреоидит, абс. (%)	3/33 (9,1%)	6/29 (20,7%)	0,196
Наследственная тромбофилия высокого риска, абс. (%)	1/33 (3,1%)	0/29 (0%)	0,345
Течение I триместра беременности			
Угрожающий выкидыш, абс. (%)	17/33 (51,5%)	16/29 (55,2%)	0,774
Тянущие боли среди пациенток с угрожающим выкидышем, абс. (%)	**13/17 (76,4%)**	**16/16 (100%)**	**0,039**
Ретрохориальная гематома среди пациенток с угрожающим выкидышем, абс. (%)	**10/17 (58,8%)**	**1/16 (6,25%)**	**0,006**
Рвота беременных, абс. (%)	10/33 (30,3%)	4/29 (13,8%)	0,121
Антифосфолипидный синдром, абс. (%)	0/33 (0%)	0/29 (0%)	1,000
Бессимптомная бактериурия, абс. (%)	1/33 (3,1%)	2/29 (6,9%)	0,480
Бактериальный вагиноз, абс. (%)	7/33 (21,2%)	4/29 (13,8%)	0,446
ОРВИ, абс. (%)	3/33 (9,1%)	3/29 (10,3%)	0,108

Примечание: для анализа средних величин применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони (различия между двумя средними величинами считали статистически значимыми при новом критическом уровне 0,05/3=0,017), для оценки частот и долей – критерий χ^2. M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Частоты аллелей гена *HLA-G* в сравниваемых группах, абс. (%)

Аллель	Группа 1 с отягощенным акушерским анамнезом (*n*=33)	Группа 2 контрольная (*n*=29)	Популяционная выборка (*n*=118)	*p*-value
0101	26/33 (78,8%)	28/29 (84,8%)	102/118 (86,5%)	*p*=0,420
0102	**3/33 (9,1%)**	2/29 (6,9%)	**0/118 (0%)**	p_{1-3}=**0,010**
0103	1/33 (3,1%)	**4/29 (13,8%)**	**3/118 (2,5%)**	p_{1-2}=0,278 p_{2-3}=**0,040**
0104	6/33 (18,2%)	**7/29 (24,1%)**	**10/118 (8,5%)**	p_{2-3}=**0,042**
0105N	3/33 (9,1%)	2/29 (6,9%)	3/118 (2,5%)	p_{1-3}=0,231
0106	1/33 (3,1%)	0/29 (0%)	0/118 (0%)	*p*=0,495
0107	0/33 (0%)	0/29 (0%)	0/118 (0%)	*p*=1,000
-725*C/-	31/33 (93,9%)	26/29 (89,6%)	101/118 (85%)	*p*=0,327
-725*G/-	**11/33 (33,3%)**	14/29 (48,3%)	**18/118 (15%)**	p_{1-2}=0,349 p_{1-3}=**0,020**
3741*del14/-	**27/33 (81,8%)**	25/29 (86,2%)	**70/118 (59%)**	p_{1-3}=**0,030**
3741*ins14/-	**20/33 (60,6%)**	**24/29 (82,8%)**	**48/118 (41%)**	p_{1-2}=**0,052** p_{1-3}=0,067 p_{2-3}<**0,001**

Таблица 3. Частота генотипов *HLA-G* в некодирующих участках (3741*ins14/del14 и -725*C>G) среди беременных I триместра

Генотипы *HLA-G*	Группа с отягощенным акушерским анамнезом (*n*=33)	Контроль (*n*=29)	Достоверность		
	n (%)	*n* (%)	ОШ	ДИ	*p*-value
3741*ins/del 14 п.н					
Ins/Ins	6/33 (18,18%)	4/29 (13,79%)	1,39	0,35;5,51	0,640
Ins/Del	**14/33 (42,42%)**	**20/29 (68,97%)**	**0,33**	1,06;8,59	**0,037**
Del/Del	*13/33* ***(39,40%)***	*5/29* ***(17,24%)***	**3,12**	0,95;10,25	***0,052***
-725*C/G					
C/C	22/33 (66,67%)	15/29 (51,72%)	1,87	0,67;5,21	0,232
C/G	9/33 (27,27%)	11/29 (37,93%)	0,614	0,21;1,79	0,371
G/G	2/33 (6,06%)	3/29 (10,35%)	0,56	0,09;3,61	0,537

Таблица 4. Распределение по генотипам *HLA-G* в некодирующих участках (3741*ins14/del14 и -725*C>G) среди беременных I триместра

Сочетание генотипов *HLA-G*		Группа с отягощенным акушерским анамнезом (*n*=33)	Контроль (*n*=29)	Достоверность		
		n (%)	*n* (%)	ОШ	ДИ	*p*-value
3741*ins/del 14 п.н	725*C/G					
Ins/Ins	C/C	5/33 (15,15%)	3/29 (10,34%)	1,55	0,34;7,13	0,574
Ins/Ins	C/G	1/33 (3,04%)	1/29 (3,45%)	0,87	0,05;14,65	0,926
Ins/Ins	G/G	0/33 (0%)	0/29 (0%)	0	0	1,000
Ins/Del	C/C	9/33 (27,27%)	11/29 (37,94%)	0,614	0,21;1,79	0,371
Ins/Del	C/G	3/33 (9,09%)	5/29 (17,24%)	0,479	0,11;2,21	0,340
Ins/Del	G/G	2/33 (6,06%)	4/29 (13,79%)	0,403	0,07;2,38	0,305
Del/Del	C/C	**8/33 (24,24%)**	**1/29 (3,45%)**	**8,96**	1,05;76,74	**0,021**
Del/Del	C/G	5/33 (15,15%)	4/29 (13,79%)	1,12	0,27;4,62	0,880
Del/Del	G/G	0/33 (0%)	0/29 (0%)	0	0	1,000

ных сочетаний генотипов -725*C>G, 3741*ins/del 14 п.н. и аллелей гена *HLA-G (HLA-G*01:01–01:07)* отмечено, что наиболее часто встречающимся сочетанием в группе с отягощенным акушерским анамнезом является 3741del14/del14, -725*C/C, *HLA-G*01:01* и 3741ins14/del14, -725*C/C, *HLA-G*01:01*.

По данным мировой литературы известно, что ген *HLA-G* обладает иммуномодулирующими свойствами [29], и изучение роли его полиморфизма позволит в будущем определить индивидуальный подход при назначении синтетической молекулы *HLA-G* в терапевтических целях [30]. По данным ряда исследователей, в зависимости от вариативных последовательностей в нуклеотидной цепи кодирующей области локуса гена *HLA-G* наблюдается 44 различных аллеля, частота которых, по-видимому, варьирует от популяции к популяции [31–33]. С помощью количественного анализа недавно было сообщено, что аллельные варианты гена *HLA-G*, такие как 01:05N, 01:06, 01:04:01, 01:01:08 и т.д., связаны с более низким уровнем продукции sHLA-G, известных как «низкосекреторные» аллели, и, таким образом, могут способствовать развитию привычного невынашивания беременности на ранних сроках гестации [34].

Кроме того, по данным Ober et al., аллель 725*G/- ассоциирован с привычным невынашиванием беременности, что противоречит данным о том, что этот однонуклеотидный полиморфизм связан с высоким уровнем экспрессии растворимой формы белковых продуктов экспрессии *HLA-G* [24]. В нашей работе статистически значимых различий в полиморфизме гена *HLA-G* -725*C/G между беременными с репродуктивными потерями в анамнезе и группой контроля выявлено не было.

В 2019 г. был опубликован систематический метаанализ статей, посвященных связи генотипа *HLA-G* и привычного невынашивания беременности [35]. Авторы пришли к выводу, что среди женщин, проживающих на территории Европейского союза, с генотипом 3741*ins/del 14 п.н. значительно чаще установлен диагноз привычного невынашивания беременности, хотя на основании ряда исследований имеются противоречивые данные, опровергающие заключение метаанализа [4, 14, 36]. В нашей работе отмечено, что генотип 3741*ins/del 14 п.н. встречался в 2,3 раза чаще в группе с невынашиванием беременности по сравнению с группой контроля.

Согласно данным группы польских ученых было установлено, что риск осложнений во время беременности зависит от аллелей *HLA-G*0101*, *HLA-G*0108* и *HLA-G*0106* и не зависит от 3741*ins/del 14 п.н. полиморфизм в 3'UTR гена *HLA-G* [37].

Заключение

Полиморфные варианты гена *HLA-G*, ассоциированные с пониженным количеством мРНК HLA-G, приводят к более низким концентрациям как растворимых, так и нерастворимых форм *HLA-G*, а также имеют ассоциации с развитием синдрома привычной потери плода и способны повышать риск данного осложнения I триместра беременности, поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки их влияния на данную патологию и разработки новых стратегий профилактики на большей выборке пациентов.

Это позволит идентифицировать группы пациентов высокого риска, которым необходимы более тщательное наблюдение, персонифицированный подход к планированию и ведению беременности и более оптимизированному лечению.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют судить об ассоциации аллелей гена *HLA-G* с отягощенным акушерским анамнезом и могут быть важны для оценки риска развития ранних потерь беременности, а также для разработки новых стратегий профилактики и лечения данного осложнения беременности, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература/References

1. *Moffett A., Chazara O., Colucci F.* Maternal allo-recognition of the fetus. Fertil. Steril. 2017; 107(6): 1269-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.001.
2. *Djurisic S., Hviid T.V.* HLA cass Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. Front. Immunol. 2014; 5: 652. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00652.
3. *Баклейчева М.О., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э.* Роль экспрессии HLA I класса (G, E и C) в ранних репродуктивных потерях. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 30-6. [Bakleicheva M.O., Bespalova O.N., Ivashchenko T.E. Role of class I HLA (G, E, and C) expression in early reproductive losses. Obstetrics and Gynecology. 2020; (2): 30-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.30-36.
4. *Nilsson L.L., Djurisic S., Hviid T.V.F.* Controlling the immunological crosstalk during conception and pregnancy: HLA-G in reproduction. Front. Immunol. 2014; 5: 198. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00198.
5. *Nilsson L.L., Scheike T., Langkilde C.H., Jørgensen N., Hornstrup M.B., Perin T.L.* et al. Examining extended human leukocyte antigen-G and HLA-F haplotypes: the HLA-G UTR-4 haplotype is associated with shorter time to pregnancy in an infertility treatment setting when both female and male partners are carriers. Fertil. Steril. 2020; 114(3): 628-39. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.052.
6. *Persson G., Melsted W.N., Nilsson L.L., Hviid T.V.F.* HLA class Ib in pregnancy and pregnancy-related disorders. Immunogenetics. 2017; 69(8-9): 581-95. https://dx.doi.org/10.1007/s00251-017-0988-4.
7. *Dahl M., Djurisic S., Hviid T.V.* The many faces of human leukocyte antigen-G: relevance to the fate of pregnancy. J. Immunol. Res. 2014; 2014: 591489. https://dx.doi.org/10.1155/2014/591489.
8. *Gregori S., Amodio G., Quattrone F., Panina-Bordignon P.* HLA-G Orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche. Front. Immunol. 2015; 6: 128. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00128.
9. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2005. 304с. [Sidelnikova V.M. Habitual pregnancy loss. Moscow: Triada-X; 2005. 304p. (in Russian)].
10. *Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Беспалова О.Н., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Демин Г.С., Баранов В.С.* Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии. Молекулярная медицина. 2007; 3: 19-26. [Ivashchenko T.E., Shved N.Yu., Bespalova O.N., Tarasenko O.A., Malysheva O.V., Dentin G.S., Baranov V.S. Genetic bases of predisposition to obstetric and gynecological diseases. Molecular Medicine. 2007; (3): 19-26. (in Russian)].

11. *Майборода А.А.* Генетический полиморфизм: теория и практика. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014; 8: 125-9. [Majboroda A.A. Genetic polymorphism: theory and practice. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014; (8): 125-9. (in Russian)].
12. *Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Поздеев Н.М., Овчинников В.В.* Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13(2): 111-8. [Kisileva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Pozdeev N.M., Ovchinnikov V.V. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. Obsterics, Gynecology and Reproduction. 2019; 13(2): 111-8. (in Russian)].
13. *Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Нерсесян С.Л., Оленникова Р.В., Филипенко М.Л., Глушков А.Н.* Изучение связи полиморфизма гена HLA-G, внутриматочной инфекции и невынашивания беременности у женщин. Медицинская иммунология. 2021; 23(2): 369-80. [Gordeeva L.A., Voronina E.N., Polenok E.G., Mun S.A., Nersesyan S.L., Olennikova R.V., Filipenko M.L., Glushkov A.N. Stude of relationships between HLA-G gene polymorphism, intrauterine infection and reccurent miscarriage in women. Medical Immunology. 2021; 23(2): 369-80. (in Russian)].
14. *Hviid T.V., Hylenius S., Rorbye C., Nielsen L.G.* HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. Immunogenetics. 2003; 55(2): 63-79. https://dx.doi.org/10.1007/s00251-003-0547-z.
15. *Hviid T.V., Rizzo R., Christiansen O.B., Melchiorri L., Lindhard A., Baricordi O.R.* HLA-G and IL-10 in serum in relation to HLA-G genotype and polymorphisms. Immunogenetics. 2004; 56(3): 135-41. https://dx.doi.org/10.1007/s00251-004-0673-2.
16. *Nardi Fda S., Slowik R., Michelon T., Manvailer L.F., Wagner B., Neumann J.* et al. High amounts of total and extracellular vesicle derived soluble HLA-G are associated with HLA-G 14-bp deletion variant in women with embryo implantation failure. Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 75(6): 661-71. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12507.
17. *Lashley L.E., van der Westerlaken L.A., Haasnoot G.W., Drabbels J.J., Spruyt-Gerritse M.J., Scherjon S.A.* et al. Maternal HLA-C2 and 14 bp insertion in HLA-G is associated with recurrent implantation failure after in vitro fertilization treatment. Tissue Antigens. 2014; 84(6): 536-44. https://dx.doi.org/10.1111/tan.12452.
18. *Enghelabifar M., Allafan S., Khayatzadeh J., Shahrokh Abadi K., Hasanzadeh Nazarabadi M., Moradi F.* et al. Association of the maternal 14-bp insertion/deletion polymorphism in the histocompatibility leukocyte antigen G gene with recurrent implantation failure. Iran. J. Reprod. Med. 2014; 12(9): 641-6.
19. *Rousseau P., Le Discorde M., Mouillot G., Marcou C., Carosella E.D., Moreau P.* The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. Hum. Immunol. 2003; 64(11): 1005-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2003.08.347.
20. *Naghavian E., Abediankenari S., Rahmani Z., Nazari Z., Chabaki M., Alizadeh A.* et al. Association of HLA-G null allele polymorphism in women with threatened abortion in comparison with control. J. Mazandaran. Univ. Med. Sci. 2014; 24: 2-7.
21. *Arjmand F., Ghasemi N., Mirghanizadeh S.A., Samadi M.* The balance of the immune system between HLA-G and NK cells in unexplained recurrent spontaneous abortion and polymorphisms analysis. Immunol. Res. 2016; 64(3): 785-90. https://dx.doi.org/10.1007/s12026-015-8771-9.
22. *Ober C., Billstrand C., Kuldanek S., Tan Z.* The miscarriage-associated HLA-G -725G allele influences transcription rates in JEG-3 cells. Hum. Reprod. 2006; 21(7): 1743-8. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del036.
23. *Moreau P., Mouillot G., Rousseau P., Marcou C., Dausset J., Carosella E.D.* HLA-G gene repression is reversed by demethylation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100(3): 1191-6. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0337539100.
24. *Ober C., Aldrich C.L., Chervoneva I., Billstrand C., Rahimov F., Gray H.L., Hyslop T.* Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72(6): 1425-35. https://dx.doi.org/10.1086/375501.
25. *Donadi E.A., Castelli E.C., Arnaiz-Villena A., Roger M., Rey D., Moreau P.* Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cell. Mol. Life Sci. 2011; 68(3): 369-95. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-010-0580-7.
26. *Аленичев А.С., Насыхова Ю.А., Иващенко Е.Э., Баранов В.С.* Характеристика генетической структуры популяции Северо-Западного региона РФ по гену HLA-G. Экологическая генетика. 2014; 12(2): 74-80. [Alenichev A.S., Nasykhova Y.A., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Population genetic structure for gene HLA-G in Northwest Russia. Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2014; 12(2): 74-80. (in Russian)].
27. *Moreau P., Contu L., Alba F., Lai S., Simoes R., Orrù S.* et al. HLA-G gene polymorphism in human placentas: possible association of G*0106 allele with preeclampsia and miscarriage. Biol. Reprod. 2008; 79(3): 459-67. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.108.068874.
28. *Veit T.D., Vianna P., Scheibel I., Brenol C.V., Brenol J.C., Xavier R.M.* et al. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. Tissue Antigens. 2008; 71(5): 440-6. https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01019.x.
29. *Zhuang B., Shang J., Yao Y.* HLA-G: An important mediator of maternal-fetal immune-tolerance. Front. Immunol. 2021; 12: 744324. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.744324.
30. *LeMaoult J., Daouya M., Wu J., Loustau M., Horuzsko A., Carosella E.D.* Synthetic HLA-G proteins for therapeutic use in transplantation. FASEB J. 2013; 27(9): 3643-51. https://dx.doi.org/10.1096/fj.13-228247.
31. *Arnaiz-Villena A., Juarez I., Suarez-Trujillo F., López-Nares A., Vaquero C., Palacio-Gruber J., Martin-Villa J.M.* HLA-G: Function, polymorphisms and pathology. Int. J. Immunogenet. 2021; 48(2): 172-92. https://dx.doi.org/10.1111/iji.12513.
32. *Aruna M., Sudheer P.S., Andal S., Tarakeswari S., Reddy A.G., Thangaraj K., Singh L., Reddy B.M.* HLA-G polymorphism patterns show lack of detectable association with recurrent spontaneous abortion. Tissue Antigens. 2010; 76(3): 216-22. https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01505.x.
33. *Sipak-Szmigiel O., Cybulski C., Lubinski J., Ronin-Walknowska E.* HLA-G polymorphism in a Polish population and reproductive failure. Tissue Antigens. 2008; 71(1): 67-71. https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00942.x.
34. *Gazit E., Slomov Y., Goldberg I., Brenner S., Loewenthal R.* HLA-G is associated with pemphigus vulgaris in Jewish patients. Hum. Immunol. 2004; 65(1): 39-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2003.09.019.
35. *Monti M., Lupoli R., Sosa Fernandez L.M., Cirillo F., Di Minno M.N.D.* Association of human leukocyte antigen-G 14 bp polymorphism with recurrent pregnancy loss in European countries: a meta-analysis of literature studies. Fertil. Steril. 2019; 112(3): 577-85.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.003.
36. *Fan W., Li S., Huang Z., Chen Q.* Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family-based studies. J. Assist. Reprod. Genet. 2014; 31(2): 173-84. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-013-0155-2.
37. *Sipak O., Ryl A., Grzywacz A., Laszczyńska M., Zimny M., Karakiewicz B.* et al. The relationship between the HLA-G polymorphism and sHLA-G levels in parental pairs with high-risk pregnancy. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16(9):1546. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph16091546.

Поступила 15.11.2022
Принята в печать 09.02.2023
Received 15.11.2022
Accepted 09.02.2023

Сведения об авторах:
Шенгелия Маргарита Олеговна, н.н.с., НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(911)273-65-38, bakleicheva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0103-8583.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(911)995-00-96, shiggerra@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6542-5953, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Иващенко Татьяна Эдуардовна, д.б.н., профессор, в.н.с. Медико-генетического центра (отдела геномной медицины), НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(981)420-04-17, tivashchenko2011@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8549-6505, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Франк Надежда Игоревна, медицинская сестра Медико-генетического центра, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(904)331-37-57, ncotta@mail.ru, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Султанов Искендер Юрьевич, лаборант-исследователь лаборатории геномики с группой биоресурсных коллекций, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(921)893-14-23, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Насыхова Юлия Алмазовна, к.б.н., заведующая лабораторией геномики с группой биоресурсных коллекций, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(911)761-97-15, yulnasa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3543-4963, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Глотов Андрей Сергеевич, д.б.н., заведующий Медико-генетическим центром, НИИ АГиР им. Д.О. Отта, +7(921)322-53-80, anglotov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7465-4504, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская Линия, д. 3.
Автор, ответственный за переписку: Маргарита Олеговна Шенгелия, bakleicheva@gmail.com

Authors' information:
Margarita O. Shengelia, Junior Researcher, D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(911)273-65-38, bakleicheva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0103-8583, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Olesya N. Bespalova, Dr. Med Sci., Deputy Director for Research, D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(911)995-00-96, shiggerra@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6542-5953, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Tatyana E. Ivashchenko, Dr. Dio. Sci., Professor, Leading Researcher at the Medical Genetic Center (Department of Genomic Medicine), D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(981)420-04-17, tivashchenko2011@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8549-6505, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Nadezhda I. Frank, nurse at the Medical Genetic Center, D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(904)331-37-57, ncotta@mail.ru, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Iskender Yu. Sultanov, laboratory assistant-researcher at the Laboratory of genomics with a group of bioresource collections, D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(921)893-14-23, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Yulia A. Nasykhova, Ph.D. (Bio), Head of the Genomics Laboratory with a group of bioresource collections, D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(911)761-97-15, yulnasa@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3543-4963, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Andrey S. Glotov, Dr. Bio. Sci., Head of the Medical Genetic Center, D.O. Ott, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(921)322-53-80, anglotov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7465-4504, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3.
Corresponding author: Margarita O. Shengelia, bakleicheva@gmail.com

Э.М. ДЖОБАВА, И.Г. КНЫШЕВА, Д.П. АРТИЗАНОВА

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ И КЛЮЧЕВЫЕ ТОЧКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ООО Клиника «Креде Эксперто», Москва, Россия

Дефицит железа различной степени выраженности остается одним из самых распространенных осложнений беременности.

Цель: *Представить собственный опыт применения препарата, содержащего фумарат железа и фолиевую кислоту, для лечения и профилактики дефицита железа у беременных в различные сроки беременности.*

Материалы и методы: *Обследованы 90 беременных с различной степенью дефицита железа. В 1-ю группу включены 30 беременных в I триместре беременности, во 2-ю группу – 30 беременных во II триместре беременности, в 3-ю группу – 30 беременных в III триместре беременности. Все пациентки получали фумарат железа в сочетании с фолиевой кислотой в течение 21 дня.*

Результаты: *При обследовании выявлена высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта. Выявлены наиболее низкие стартовые показатели концентрации железа среди пациенток, паритет беременностей и родов у которых был 2 и выше (16,6% в 1-й группе, 20% – во 2-й группе и 20% – в 3-й группе). Значительно чаще дефицит железа установлен у беременных в III триместре. Наиболее выраженный эффект был получен среди пациенток 1-й и 2-й группы, начавших терапию на более ранних сроках беременности, в отличие от пациенток 3-й группы. При анализе гематологических и феррокинетических показателей отмечен наиболее выраженный прирост гемоглобина, сывороточного железа, ОЖСС, гематокрита, медленнее нарастал уровень ферритина.*

Заключение: *Мы полагаем, что препарат, содержащий фумарат железа и фолиевую кислоту, может эффективно применяться для профилактики и лечения различных стадий дефицита железа во время беременности, начиная с I триместра. Более ранняя дотация железа (в том числе профилактическая, на стадии предлатентного дефицита железа и латентного дефицита железа) позволяет получить быстрый и выраженный положительный эффект.*

Ключевые слова: *беременность, анемия, дефицит железа, ферритин, Ферретаб комп.*

Вклад авторов: Джобава Э.М. – написание статьи; Кнышева И.Г. – редактирование статьи; Артизанова Д.П. – сбор и обработка материала, анализ данных (историй болезни).
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Джобава Э.М., Кнышева И.Г., Артизанова Д.П. Дефицит железа во время беременности: эффективность терапии и ключевые точки клинической практики. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 109-112
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.64

E.M. DZHOBAVA, I.G. KNYSHEVA, D.P. ARTIZANOVA

IRON DEFICIENCY DURING PREGNANCY: EFFECTIVENESS OF THERAPY AND KEY POINTS FOR CLINICAL PRACTICE

Crede Experto Clinic LLC, Moscow, Russia

Iron deficiency of varying degrees of severity remains one of the most common complications of pregnancy.

Objective: *To present our own experience of using a preparation containing ferrous fumarate and folic acid for the treatment and prevention of iron deficiency in pregnant women during various stages of gestation.*

Materials and methods: *The study included 90 pregnant women with varying degrees of iron deficiency. Group 1 included 30 first trimester pregnant women, group 2 consisted of 30 second trimester pregnant women, and group 3 included 30 third trimester pregnant women. All patients took ferrous fumarate in combination with folic acid for 21 days.*

Results: *The examination revealed a high incidence of diseases of the gastrointestinal tract. The lowest initial indicators of iron concentration were revealed in patients whose gravidity and parity were ⩾ 2 (16.6% in group 1, 20% in group 2 and 20% in group 3). Iron deficiency was found most frequently in pregnant women in their third trimester. The most remarkable effect was noted in patients of the 1st and 2nd groups who started therapy*

at earlier stages of pregnancy in comparison with the patients of the 3rd group. The analysis of hematological and ferrokinetic indicators showed that hemoglobin, serum iron, TIBC, hematocrit increased significantly, and the level of ferritin increased slowly.

Conclusion: *The preparation containing ferrous fumarate and folic acid can be effectively used for the prevention and treatment of various stages of iron deficiency during pregnancy starting from the first trimester. Quick and marked positive effect can be obtained by early iron supplementation (including preventive supplementation, pre-latent iron deficiency and latent iron deficiency).*

Keywords: *pregnancy, anemia, iron deficiency, ferritin, Ferretab comp.*

Authors' contributions: Dzhobava E.M. – writing the article; Knysheva I.G. – editing the article; Artizanova D.P. – collecting and processing the material, data analysis.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article was prepared without sponsorship.
Patients' Consent for Publication: All patients signed an informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dzhobava E.M., Knysheva I. G., Artizanova D.P. Iron deficiency during pregnancy: effectiveness of therapy and key points for clinical practice. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 109-112 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.64

Дефицит железа у беременных по-прежнему занимает одну из ведущих позиций в рутинной клинической практике врача акушера-гинеколога. Анемия во время беременности может вызвать неблагоприятные перинатальные исходы, включая преждевременные роды, преждевременное излитие плодных оболочек и повышенную материнскую и фетальную смертность. Физиологическая (дилюционная) анемия и железодефицитная анемия являются двумя наиболее распространенными ненаследственными формами анемии, а некоторые случаи могут быть результатом сопутствующих заболеваний, таких как диабет [1]. В рутинной клинической практике врача, ведущего беременность, важно помнить, что анемия – это не всегда дефицит именно железа, или не только железа. Хотя, безусловно, именно дефицит железа у беременных является ведущей причиной и самой частой. Анемии бывают связаны с дефицитами: меди, лития, тиамина, рибофлавина, витаминов B_{12}, B_9, молибдена, марганца, белка, витамина С. И это далеко не полный список. Поскольку витаминами и микроэлементами, участвующими в регуляции системы кроветворения, являются также кальций, магний, кобальт, витамины К, B_6, B_5, D, E, омега-3, омега-6 жирные кислоты [2, 3].

Помимо дефицитных анемий, необходимо учитывать и другие более редкие виды анемий, ассоциированных в части случаев с генетическими факторами, или с хроническими/острыми заболеваниями, влияющими на систему кроветворения. А в части случаев и с особенностями беременности, такими как неадекватная продукция эритропоэтина – как физиологическая особенность во время беременности. Также необходимо помнить об анемии хронического воспаления, которая протекает с нормальным или высоким уровнем ферритина и в современных условиях получила довольно широкое распространение [1, 4].

Дефицит железа (ДЖ) у беременных может развиваться на любом сроке гестации вследствие повышенного расходования и/или недостаточного поступления железа в организм. При этом необходимо помнить, что уже давно существуют четко разработанные нормы и градации по дефициту железа у беременных, где выделяют предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный (МДЖ) варианты ДЖ [6]. Частота железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных в мире в среднем колеблется от 25 до 50%. В развивающихся странах ее распространенность у женщин репродуктивного возраста составляет 40–50%, а в развитых – до 18–20% [1, 3]. Различные авторы полагают, что к концу беременности ДЖ развивается у всех без исключения беременных [1, 3, 6].

Материалы и методы

Проведено наблюдательное исследование 90 беременных с различными формами ДЖ (ПДЖ, ЛДЖ, МДЖ), наблюдавшихся в нашей клинике по беременности. Они были разделены на 3 группы (I, II, III) в соответствии с триместрами беременности по 30 человек в каждой группе.

Критериями исключения были беременные с ВИЧ, получавшие антиретровирусную терапию, а также беременные с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе.

Всем беременным проводилось клиническое обследование и наблюдение в соответствии с существующими федеральными клиническими протоколами [5].

Подавляющее большинство беременных исследуемых групп относились к группе высокого риска развития осложнений.

Так, гестационный сахарный диабет был выявлен у 38/90 (42,2%) беременных, гипотиреоз, проявившийся во время беременности, – у 31/90 (34,4%) беременной. Привычное невынашивание беременности в анамнезе имели 76/90 (84,4%) беременных, из которых у 32/76 (42%) невынашивание проявилось антенатальной гибелью плода как минимум в одном эпизоде потери беременности.

Предшествующее этой беременности первичное или/и вторичное бесплодие отметили 65/90 (72,2%)

беременных; при этом методы вспомогательных репродуктивных технологий были использованы у 34/65 (52,3%) из них.

Для выявления варианта ДЖ мы оценивали уровень сывороточного ферритина (СФ), сывороточного железа (СЖ), трансферрина, общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС), показатели клинического анализа крови: гемоглобин (Hb), эритроциты (Э), гематокрит (Ht), показатель MCV (средний объем эритроцита), MCHC (среднее количество гемоглобина в эритроците). Для оценки варианта ДЖ (ПДЖ, ЛДЖ, МДЖ) мы использовали критерии федерального клинического протокола [6].

После выявления ДЖ и верификации его варианта (ПДЖ, ЛДЖ, МДЖ) мы проводили коррекцию наиболее активной, биодоступной пероральной формой железа – железа фумарат (эквивалентно 50 мг железа элементного) в комбинации с фолиевой кислотой 500 мкг (препарат «Ферретаб комп.») по схеме согласно инструкции по применению – 1 таблетка в сутки. Мы назначали прием в 16 ч, за 2 ч до приема пищи, запивая водой с лимоном. Учитывая наличие фолиевой кислоты в составе препарата, являющейся кофактором для метаболизма железа мы пересматривали в индивидуальном порядке всю нутрицевтическую поддержку, дабы не превышать суммарные дозировки фолатов, рекомендованные во время беременности. Нутрицевтическая поддержка беременности осуществлялась в расширенном варианте, согласно клиническому протоколу «Нормальная беременность», поскольку в исследовании не было беременных не относящихся к группам риска по дефициту факторов питания [5]. Мы оценивали эффективность терапии фумаратом железа через 21 день по лабораторным показателям.

Результаты

Средний возраст беременных в группах исследования составил от 27 до 49 лет (35±0,5 лет).

При обследовании выявлена высокая частота патологии желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречался хронический гастрит. Его частота среди пациенток I, II и III групп составила 13/30 (43,3%), 15/30 (50%) и 13/30 (43,3%) соответственно. У этих же пациенток (с патологией желудочно-кишечного тракта) отмечались наиболее низкие стартовые показатели обмена железа.

При анализе репродуктивной функции мы отметили наиболее низкие стартовые показатели уровня железа среди пациенток, паритет беременностей и родов, у которых был 2 и выше (5/30 (16,6%) – в I группе, 6/30 (20%) – во II группе и 6/30 (20%) – в III группе).

Исходя из показателей исходных нарушений обмена железа, можно утверждать, что в целом группы были однородны по степени выраженности дефицита железа перед началом терапии, однако мы отметили следующие особенности.

ПДЖ ожидаемо чаще встречался среди первично обратившихся беременных в I триместре беременности по сравнению с беременными II и III триместрах беременности. Так в I группе ПДЖ был выявлен у 25/30 (83,3%), во II группе – у 18/30 (60%), и в III группе – у 7/30 (23,3%) беременных.

ЛДЖ был выявлен у 4/30 (10%) беременных I группы, у 8/30 (26,7%) беременных II группы, у 15/30 (50%) беременных III группы.

МДЖ был диагностирован всего у 1/30 (3,3%) беременных I группы, в отличии от 4/30 (13,3%) пациенток II группы и 8/30 (26,7%) пациенток III группы, где встречался значительно чаще.

Анализируя результаты полученных данных (таблица) отметили наиболее выраженный эффект был получен среди пациенток I и II группы, начавших терапию на более ранних сроках беременности, в отличие от пациенток III группы. Вероятно, это связано, как со сроком беременности и выраженностью ДЖ, так и с более выраженным дефицитом кофакторов усвоения железа у пациенток в III триместре беременности (витамины группы В, белок и т.д.), а также особенностью пищеварения с увеличением срока беременности [2].

Таблица. Сравнительная динамика показателей обмена железа у исследуемых пациенток до и после лечения

Показатели обмена железа до начала медикаментозной терапии	I группа (*n*=30)		II группа (*n*=30)		III группа (*n*=30)	
Стадии терапии	***До лечения***	***После лечения***	***До лечения***	***После лечения***	***До лечения***	***После лечения***
Гемоглобин, Hb, г/л	121±2,3	128±2,2*	115±3,9	119±3,9*	108 ±3,8	111±2,6
Сывороточное железо, мкмоль/л	13± 0,8	16± 1,3*	11± 1,8	15± 1,1*	8± 1,3	10± 1,7
Сывороточный ферритин, мкг/л	25 ±1,8	27±1,5	22 ±2,1	25±1,9	17±2,1	19±1,8
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	58 ±1,6	55 ±1,3	60± 1,8	57 ±1,3	63 ±1,8	58 ±1,7
Эритроциты, × 10^{12}/л	4,2 ±0,9	4,3 ±1,1	4,1 ±0,9	4,3 ± 1,3	3,8 ±1,5	4,2 ± 1,3
Гематокрит, Ht %	36,3±1,1	37,1±1,3	34,3±1,8	36,2±1,7	32,3± 1,6	36,1 ±1,3
Средний объем эритроцита (MCV) ,фл	88±1,7	90±1,9	85±0,9	89±1,3	83±1,6	87±1,4
Среднее количество гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	32,5 ±1,3	34,5±1,1	31,1±1,8	33,3 ±2,0	28,1 ±1,3	33,1 ± 1,8

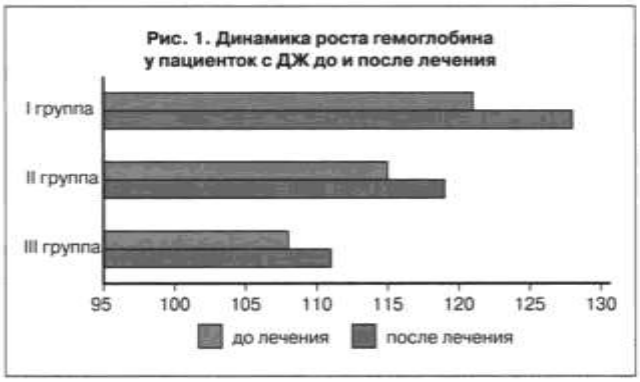


Рис. 1. Динамика роста гемоглобина у пациенток с ДЖ до и после лечения

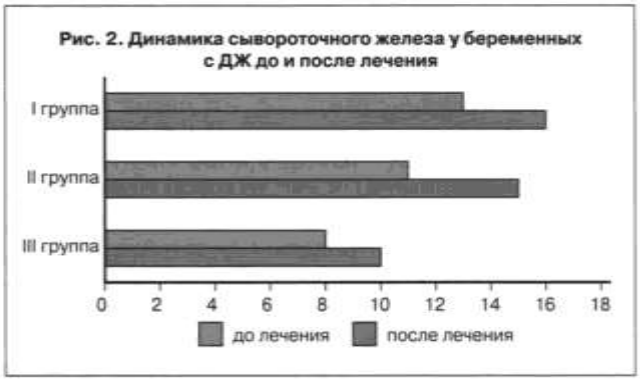


Рис. 2. Динамика сывороточного железа у беременных с ДЖ до и после лечения

При анализе гематологических и феррокинетических показателей отмечен наиболее выраженный прирост гемоглобина (рис. 1), сывороточного железа (рис. 2), ОЖСС, гематокрита. Немного медленнее нарастал уровень ферритина. Мы полагаем, что для объективной оценки динамики роста ферритина необходимо так же оценивать концентрацию белка в сыворотке крови и уровень кофакторов усвоения железа и формирования морфологии эритроцитов (витамин С, фолиевая кислота, медь, цинк, литий). Необходимо отметить, что пациенток с анемией, при которой мы выявили снижение количества эритроцитов и изменение их морфологических характеристик (анизоцитоз, микроцитоз) изначально было крайне малое количество (отсутствие таких женщин в I группе, 1 и 3 беременных, во II и III группах соответственно) (таблица).

Следует отметить хорошую клиническую переносимость фумарата железа у беременных с ДЖ. Побочные эффекты в виде диспепсии (изменение вкусовых ощущений) были отмечены всего у 1/30 (3,3%) пациенток I группы, 2/30 (6,6%) беременных II группы и у 4/30 (10%) пациенток III группы. Ситуаций, потребовавших бы отмены препарата, и усугубления патологии ЖКТ у женщин с гастритами в анамнезе не было.

Заключение

По результатам проведенного наблюдательного исследования мы полагаем, что препарат, содержащий фумарат железа и фолиевую кислоту, может эффективно применяться для профилактики и лечения различных стадий дефицита железа во время беременности начиная с I триместра. Более ранняя дотация железа (в том числе профилактическая, на стадии ПДЖ и ЛДЖ) позволяет получить быстрый и выраженный положительный эффект.

Литература/References

1. *Smith C., Teng F., Branch E., Chu S., Joseph K.S.* Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with anemia in pregnancy. Obstet. Gynecol. 2019; 134(6): 1234-44. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003557.
2. *Peace J.M., Banayan J.M.* Anemia in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Int. Anesthesiol. Clin. 2021; 59(3): 15-21. https://dx.doi.org/10.1097/AIA.0000000000000320.
3. *Elmore C., Ellis J.* Screening, treatment, and monitoring of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum. J. Midwifery Womens Health. 2022; 67(3): 321-31. https://dx.doi.org/10.1111/jmwh.13370.
4. *Kumar A., Sharma E., Marley A., Samaan M.A., Brookes M.J.* Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. BMJ Open Gastroenterol. 2022; 9(1): e000759. https://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Normal pregnancy. Moscow; 2020. (in Russian)].
6. *Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.* Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». 2013. 80с. [Konovodova E.N., Burlev V.A., Serov V.N., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Federal clinical guidelines "Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant and postpartum women. 2013. 80p. (in Russian)].

Поступила 13.03.2023
Принята в печать 28.03.2023
Received 13.03.2022
Accepted 28.03.2023

Сведения об авторах:
Джобава Элисо Мурмановна, д.м.н., медицинский директор клиники, врач акушер-гинеколог, Клиника «Креде Эксперто», super.lis9@yandex.ru, Россия, Москва, Товарищеский пер., д. 10 стр. 1.
Кнышева Инесса Геннадьевна, к.м.н., генеральный директор клиники, врач акушер-гинеколог, Клиника «Креде Эксперто», Россия, Москва, Товарищеский пер., д. 10 стр. 1.
Артизанова Дарья Павловна, врач акушер-гинеколог, Клиника «Креде Эксперто», Россия, Москва, Товарищеский пер., д. 10 стр. 1.

Authors' information:
Eliso M. Dzhobava, Dr. Med. Sci., Medical Director of the clinic, obstetrician-gynecologist, Crede Experto Clinic, super.lis9@yandex.ru, Russia, Moscow, Tovarischesky per., 10/1.
Inessa G. Knysheva, PhD, General Director of the clinic, obstetrician-gynecologist, Crede Experto Clinic, Russia, Moscow, Tovarischesky per., 10/1.
Darya P. Artizanova, obstetrician-gynecologist, Crede Experto Clinic, Russia, Moscow, Tovarischesky per., 10/1.

Ферретаб® комп.

acino

ФУМАРАТ ЖЕЛЕЗА (50 МГ ЭЛЕМЕНТАРНОГО ЖЕЛЕЗА) + ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА 500 МКГ[2]

ЖЕЛЕЗНАЯ ПОДДЕРЖКА организма

ПРЕПАРАТ 3-го ПОКОЛЕНИЯ[1]
для профилактики и лечения железодефицитных состояний[2]

SMART-капсула пролонгированного действия[1,2]

- Минимально короткий интервал для поднятия уровня гемоглобина более 110 г/л – от 10 дней[3]
- Фумарат железа крайне редко вызывает нежелательные эффекты со стороны ЖКТ[3]
- Железо встроено в инертный матрикс мини-таблетки с постепенным высвобождением[1]
- При беременности защищает организм от действия тератогенных факторов[2]

1. Адаптировано. Громова О.А., Торшина И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 672 с. : ил. – DOI: 10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672, с. 535
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферретаб® комп. П N013723/01
3. Адаптировано. Торшин И.Ю. с соавт. Метанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. № 5, 2015, с. 30

Торговое название: Ферретаб® комп. **Регистрационный номер:** П N013723/01. **МНН:** железа фумарат+фолиевая кислота. **Лекарственная форма:** капсулы пролонгированного действия. **Состав:** в 1 капсуле содержатся: 5 минитаблетки с железом фумаратом и 1 мини-таблетка с фолиевой кислотой. Активные вещества: железа фумарат 163,56 мг (эквивалентно 50 мг железа), фолиевая кислота 0,54 мг (эквивалентно 0,5 мг сухого вещества). **Фармакотерапевтическая группа:** железа препарат + витамин. Код АТХ B03 AD 02.
Показания к применению: лечение и профилактика железодефицитных состояний, вызываемых беременностью, нарушением всасывания железа из желудочно-кишечного тракта, длительными кровотечениями, несбалан-сированным и неполноценным питанием. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая гемолитическая анемия, талассемия, гемосидероз, гемохроматоз). Нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия (недостаточность витамина B12). Анемии, которая не вызвана недостатком железа или фолиевой кислоты.
Способ применения и дозы: Ферретаб® комп. принимают внутрь по 1 капсуле в день натощак, обильно запивая жидкостью. При выраженном недостатке железа или фолиевой кислоты нужно увеличить дозу до двух или трех капсул в сутки. Поддерживающее лечение следует продолжать как минимум 4 недели после достижения нормального уровня гемоглобина для нормализации ферритина сыворотки, отражающего запасы железа в организме.
Побочные действия: Ферретаб® комп. хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях возможно временное неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (чувство напряжения и неприятные ощущения в желудке, тошнота, рвота), аллергические реакции, запор.
Особые указания: возможно применение Ферретаб® комп. при беременности и в период грудного вскармливания при наличии показаний. **Форма выпуска:** капсулы пролонгированного действия. **Срок годности:** 3 года.
Условия отпуска: по рецепту. **Производитель готовой лекарственной формы:** «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе, 1, А-8502, Ланнах, Австрия.

FER/RU/122022/546

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

РЕКЛАМА

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ: ООО «Ацино Рус»,
ООО «Ацино Рус», 129110, г. Москва, Олимпийский просп., д. 16, стр. 5, этаж 6, пом. 1
Тел. + 7 (495) 502-92-47, e-mail: quality_rus@acino.swiss, medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

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

медивент

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru
Подробнее на сайте mother-child.ru и medievent.ru

О.В. КАЧАЛИНА, А.А. МАТУЗКОВА

АКТИВИРОВАННАЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ВАГИНИТАМИ И ДИСБИОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Цель: *Изучить влияние препарата активированной глицирризиновой кислоты, спрей 0,1%, на купирование дискомфорта в области вульвы и патологических белей у женщин с неспецифическим (аэробным), кандидозным вульвовагинитом и бактериальным вагинозом.*

Материалы и методы: *Исследование проведено под руководством главного исследователя с участием амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения, оказывающих акушерско-гинекологическую медицинскую помощь, в городах: Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Белгород, Краснодар, Ростов-на Дону, Ставрополь, Екатеринбург, Челябинск, Уфа, Новосибирск, Красноярск, Иркутск, Самара, Саратов, Казань, Нижний Новгород. В исследование были включены 8249 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, предъявлявших жалобы на патологические выделения из половых путей, дискомфорт в области наружных половых органов с клиническими диагнозами «неспецифический (аэробный) вагинит», «кандидозный вульвовагинит» или «бактериальный вагиноз». Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее общий и гинекологический осмотр, бактериоскопию вагинальных мазков, комплексную количественную оценку микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени. Всем пациентам назначалась этиотропная терапия в зависимости от вида возбудителя и клинического диагноза на усмотрение лечащего врача с добавлением препарата активированной глицирризиновой кислоты, спрея 0,1% (Эпиген Интим).*

Результаты: *В результате проведенной комплексной терапии наблюдалось уменьшение симптомов дискомфорта, таких как зуд (с 1,45 до 0,35 балла), жжение (с 1,44 до 0,35 балла), неприятный запах (с 1,31 до 0,51 балла), обильность выделений (с 1,8 до 0,30 балла), сухость слизистых вульвы и влагалища (с 0,44 до 0,16 балла), болезненность при мочеиспускании (с 0,37 до 0,14 балла) и диспареуния (с 0,71 до 0,16 балла). Констатирована нормализация характера выделений, а также их объема (доля пациенток с патологическим объемом выделений снизилась с 3812/8249 (46,6%) до 101/8249 (1,1%)).*

Заключение: *При включении в комплексное лечение пациенток с клиническими проявлениями аэробного вагинита, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза препарата на основе активированной глицирризиновой кислоты 0,1% в форме спрея для местного и наружного применения установлено купирование (исчезновение) жалоб на патологические выделения из половых путей и вульвовагинальный дискомфорт, констатированы хорошая переносимость и безопасность применения.*

Ключевые слова: *неспецифический вульвовагинит, кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз, патологические выделения, зуд, вульвовагинальный дискомфорт, активированная глицирризиновая кислота.*

Вклад авторов: Качалина О.В. – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание статьи; Матузкова А.А. – участие в составлении литературного обзора, работа с источниками.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарность: Авторы выражают благодарность участникам исследования: Росюк Е.А. (Екатеринбург), Смолянко И.В. (Самара), Заводская О.Н. (Самара), Скидан Т.Н. (Москва), Скворцова М.А. (Саратов), Алешина Е.А. (Москва), Бергер А.Л. (Москва), Герасимова (Нелепова) Ю.В. (Москва), Харитонова З.М. (Москва), Гитинова Х.Х. (Москва), Присмакова Н.Г. (Москва), Отюцкая А.В. (Москва), Берестянская И.Б. (Москва), Смагина Е.Н. (Москва), Гояева Р.Ю. (Москва), Самарина Е.А. (Москва), Азимова Д.М. (Уфа), Петросян П.А. (Москва), Коломыцина Н.В. (Москва), Абонеева Н.Г. (Ставрополь), Белоусова В.А. (Ставрополь), Диканская К.В. (Ставрополь), Нажмудинова С.З. (Москва), Спиридонова О.А. (Москва), Липанина Т.С. (Москва), Шешегова Е.Н. (Москва), Феоктистова Т.Ю. (Красноярск), Арбатская Е.В. (Красноярск), Борисова Т.П. (Красноярск), Коваленко И.А. (Новосибирск), Алибекова Н.А. (Москва), Заводская О.Н. (Самара), Неверова Л.Е. (Новосибирск), Косолапова Е.В. (Казань), Бурнашева Ф.А. (Казань), Перминова Е.И. (Новосибирск), Семакина И.В. (Екатеринбург).
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено этическим комитетом «БиоЭтика».
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: Качалина О.В., Матузкова А.А. Активированная глицирризиновая кислота в комплексном лечении пациенток с вагинитами и дисбиозом: результаты многоцентрового исследования. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 115-120
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.26

O.V. KACHALINA, A.A. MATUZKOVA

ACTIVATED GLYCYRRHIZIC ACID IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH VAGINITIS AND DYSBIOSIS: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Objective: *To study the effect of 0.1% activated glycyrrhizic acid spray on the relief of vulvar discomfort and pathological leucorrhoea in women with nonspecific (aerobic), vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis.*
Materials and methods: *The study was conducted under the supervision of the principal investigator with the participation of outpatient healthcare facilities providing obstetric and gynecological care in the cities: Moscow, Saint Petersburg, Voronezh, Belgorod, Krasnodar, Rostov-on-Don, Stavropol, Yekaterinburg, Chelyabinsk, Ufa, Novosibirsk , Krasnoyarsk, Irkutsk, Samara, Saratov, Kazan, and Nizhny Novgorod. The investigation enrolled 8,249 patients aged 18 to 45 years who complained of pathological vaginal discharge, discomfort in the external genital area with a clinical diagnosis of nonspecific (aerobic) vaginitis, vulvovaginal candidiasis, or bacterial vaginosis. All the patients underwent a comprehensive examination, including a physical and gynecological examination, bacterioscopy of vaginal smears, and comprehensive quantitative assessment of the vaginal microflora using a real-time polymerase chain reaction assay. All the patients were prescribed etiotropic therapy depending on the pathogen and clinical diagnosis at the discretion of an attending physician, by adding 0.1% activated glycyrrhizic acid (Epigen Intim) spray.*
Results: *The combination therapy resulted in a reduction of discomfort symptoms, such as itching (from 1.45 to 0.35 scores), burning (from 1.44 to 0.35 scores), unpleasant odor (from 1.31 to 0.51 scores), profuse discharge (from 1.8 to 0.30 scores), vulvar and vaginal mucosal dryness (from 0.44 to 0.16 scores), painful urination (from 0.37 to 0.14 scores), and dyspareunia (from 0.71 to 0.16 scores). The nature of discharge and its volume were stated to normalize (the proportion of patients with an abnormal discharge volume decreased from 3,812/8,249 (46.6%) to 101/8,249 (1.1%)).*
Conclusion: *When included in the combination treatment of patients with clinical manifestations of aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis, the drug based on 0.1% activated glycyrrhizic acid spray for local and topical application was found to relieve (cease) complaints of pathological vaginal discharge and vulvovaginal discomfort and to be safe and well tolerated.*

Keywords: *nonspecific vulvovaginitis, vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, pathological discharge, itching, vulvovaginal discomfort, activated glycyrrhizic acid.*

Authors' contributions: Kachalina O.V. – development of the design of the study, material collection and processing, writing the article; Matuzkova A.A. – participation in the compilation of a literary review, work with the sources.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Acknowledgements: The authors are grateful to the research participants: Rosyuk E.A. (Yekaterinburg), Smolyanko I.V. (Samara), Zavodskaya O.N. (Samara), Skidan T.N. (Moscow), Skvortsova M.A. (Saratov), Aleshina E.A. (Moscow), Berger A.L. (Moscow), Gerasimova (Nelepova) Yu. V. (Moscow), Kharitonova Z.M. (Moscow), Gitinova Kh.Kh. (Moscow), Prismakova N.G. (Moscow), Otyutskaya A.V. (Moscow), Berestyanskaya I.B. (Moscow), Smagina E.N. (Moscow), Goyaeva R.Yu. (Moscow), Samarina E.A. (Moscow), Azimova D.M. (Ufa), Petrosyan P.A. (Moscow), Kolomytsina N.V. (Moscow), Aboneeva N.G. (Stavropol), Belousova V.A. (Stavropol), Dikanskaya K.V. (Stavropol), Nazhmudinova S.Z. (Moscow), Spiridonova O.A. (Moscow), Lipanina T.S. (Moscow), Sheshegova E.N. (Moscow), Feoktistova T.Yu. (Krasnoyarsk), Borisova T.P. (Krasnoyarsk), Kovalenko I.A. (Novosibirsk), Alibekova N.A. (Moscow), Zavodskaya O.N. (Samara), Neverova L.E. (Novosibirsk), Kosolapova E.V. (Kazan), Burnasheva F.A. (Kazan), Perminova E.I. (Novosibirsk), Semakina I.V. (Yekaterinburg).
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee «BioEthic».
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: Kachalina O.V., Matuzkova A.A. Activated glycyrrhizic acid in the combination treatment of patients with vaginitis and dysbiosis:results of a multicenter study. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 115-120 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.26

Основной причиной ухудшения репродуктивного здоровья являются воспалительные заболевания гениталий. Отсутствие своевременной диагностики и оптимального лечения приводит к хроническим воспалительным заболеваниям органов малого таза, бесплодию, невынашиванию беременности. Следует также своевременно выявлять дисбиоз влагалища. Беременные пациентки также нуждаются в обязательном лечении, поскольку на формирование биоценоза и развитие иммунной системы новорожденного большое влияние оказывает микрофлора матери [1–3].

Вагинальная микробиота – это совокупность всех симбиотических микроорганизмов, обитающих на поверхности вагинального эпителия, насчитывающая в норме до 400 видов бактерий и вирусов [4–7]. Помимо микробных агентов, которые при минимальных дозах вызывают у человека заболевание (абсолютные патогены), и микроорганизмов, которые при

наличии в больших количествах не вызывают болезни (непатогенная флора), существует множество условно-патогенных микроорганизмов, занимающих промежуточное положение. Данные виды при определенных условиях обладают выраженной гетерогенностью, приобретают способность к колонизации, могут объединяться в полимикробные ассоциации и, вырабатывая устойчивость к неблагоприятным факторам, защищают друг друга от воздействия антибактериальных препаратов [2, 8, 9].

Условные патогены нередко выявляют в процессе лабораторного обследования при отсутствии каких-либо жалоб; однако они же могут являться причиной различных воспалительных заболеваний гениталий. В некоторых случаях нарушения вагинального биотопа не вписываются в классические критерии диагностики, поскольку могут быть представлены самыми разнообразными вариантами сочетания неспецифического вульвовагинита, бактериального вагиноза и кандидоза [2].

В настоящее время идентификация микробных агентов урогенитального тракта внедрена в рутинную практику. Для оценки вагинальной микробиоты в качестве исследуемого материала используют вагинальное отделяемое, из которого либо готовят мазки для микроскопического исследования, либо делают посевы на бактериологические питательные среды, либо выделяют нуклеиновые кислоты для полимеразной цепной реакции [9, 10].

Однако значительная часть обращений к врачу акушеру-гинекологу с жалобами на дискомфорт, зуд, жжение и т. д. в области наружных половых органов вызвана трудно диагностируемыми и/или не классифицируемыми микробными агентами, что делает невозможным быстрое и эффективное лечение данных состояний и профилактику рецидивов [11].

Этиологически обоснованным методом терапии неспецифических вульвовагинитов и дисбиозов является применение топических форм различных антибактериальных, противогрибковых препаратов и их комбинаций. Для достижения нормоценоза проводится второй этап коррекции – дотация лактофлоры. Тем не менее традиционная тактика зачастую не приводит к быстрому купированию проявлений вульвовагинального дискомфорта; пациентки предъявляют жалобы на наличие зуда, жжения, патологических выделений, неприятного запаха в процессе лечения. Данные жалобы могут сохраняться после лабораторного подтверждения излеченности. В связи с вышеизложенным целесообразно включение препарата, быстро купирующего перечисленные симптомы [8, 12–14], такого как активированная глицирризиновая кислота 0,1% в форме спрея.

Активированная глицирризиновая кислота 0,1% в форме спрея для местного и наружного применения обладает комплексным терапевтическим воздействием: местным противовирусным, противовоспалительным, иммуностимулирующим, противозудным и регенерирующим эффектом. Данное вещество купирует проявления воспаления и стимулирует восстановление кожных покровов и слизистой, поэтому рекомендуется для лечения в комплексной терапии состояний, сопровождающихся снижением местного иммунитета и проявлениями дискомфорта, в том числе неспецифического вульвовагинита, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза [15, 16]. Препарат разрешен к применению во время беременности и в период лактации.

В статье отражен опыт применения активированной глицирризиновой кислоты 0,1% в форме спрея для местного и наружного применения в лечении вышеперечисленных заболеваний в ходе многоцентрового наблюдательного исследования.

Цель исследования: изучить влияние препарата активированной глицирризиновой кислоты, спрей 0,1%, на купирование дискомфорта в области вульвы и патологических белей у женщин с неспецифическим (аэробным), кандидозным вульвовагинитом и бактериальным вагинозом

Материалы и методы

Многоцентровое открытое наблюдательное исследование проведено под руководством главного исследователя Качалиной О.В. с участием амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения, оказывающих акушерско-гинекологическую медицинскую помощь, в городах: Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Белгород, Краснодар, Ростов-на-Дону, Ставрополь, Екатеринбург, Челябинск, Уфа, Новосибирск, Красноярск, Иркутск, Самара, Саратов, Казань, Нижний Новгород. В исследование были включены 8249 (100%) женщин в возрасте от 18 до 45 лет, из которых 3881/8249 (46,4%) – с бактериальным вагинозом, 3200/8249 (38,3%) – с кандидозным вульвовагинитом, 1168/8249 (14,0%) – с неспецифическим вульвовагинитом. Среди обследуемых с данными диагнозами беременными на момент включения были 1018/8249 пациенток (12,2%).

В исследование не были включены пациентки с известной непереносимостью препаратов в составе комплексной терапии, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, делающими невозможным выполнение процедур протокола, со злокачественными новообразованиями внутренних и наружных половых органов на момент исследования и менее 5 лет в анамнезе, выявленными *Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae*, а также участвующие в других клинических исследованиях в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Всем женщинам были проведены сбор жалоб по основным клиническим проявлениям воспалительного процесса наружных гениталий и оценка их интенсивности по балльной системе от 0 до 10 (где 10 – максимальное проявление симптома) (рис. 1). Ведущие жалобы у пациенток были следующими: «обильность выделений» (1,8), «зуд» (1,45), «жжение» (1,44), «неприятный запах» (1,31), «сухость» (0,44), «дизурия» (0,37), «диспареуния» (0,71).

Также был проведен общий и гинекологический осмотр с оценкой объективного статуса и забором биоматериала для определения количественного состава микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции «Фемофлор Скрин».

По данным объективного осмотра у 92,0% (7700/8249) пациенток были патологические выде-

Рис. 1. Дневник оценки динамики субъективных симптомов

Вашему лечащему врачу важно знать, на какой день лечения Вы перестали испытывать зуд и дискомфорт. Пожалуйста, используйте представленную ниже шкалу для оценки интенсивности этих симптомов.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

0 – отсутствуют проявления, 10 – максимальная выраженность проявлений.

1. Пожалуйста, отметьте интенсивность зуда в баллах на момент обращения к врачу. А затем отмечайте каждый день до полного исчезновения зуда.

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Баллы										

2. Пожалуйста, отметьте интенсивность дискомфорта в баллах на момент обращения к врачу. А затем отмечайте каждый день до полного исчезновения дискомфорта.

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Баллы										

ления, у 59,5% (4976/8249) – выделения с неприятным запахом различного характера: творожистые – у 2990/8249 (35,8%), серозные – у 1740/8249 (20,8%), серозно-гнойные – у 1522/8249 (18,2%), слизистые – у 436/8249 (5,2%), гомогенные – у 1585/8249 (19,0%), бели – у 7/8249 (0,1%). У 5169/8249 (61,8%) женщин был зафиксирован отек, у 5433/8249 (65,0%) – гиперемия слизистых. Кровоточивость слизистых наблюдалась у 1438/8249 (17,2%) участниц исследования.

Всем пациенткам, включенным в исследование, назначалась этиотропная терапия, в зависимости от вида возбудителя и клинического диагноза, на усмотрение лечащего врача; также в составе комплексной терапии был назначен препарат активированной глицирризиновой кислоты 0,1% по схеме 3–4 раза в день курсом на 14 дней.

Данное исследование проводилось строго в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации 1964 г. (редакция, одобренная 64-й сессией Генеральной ассамблеи в Форталезе, Бразилия, 2013), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), а также законодательством Российской Федерации.

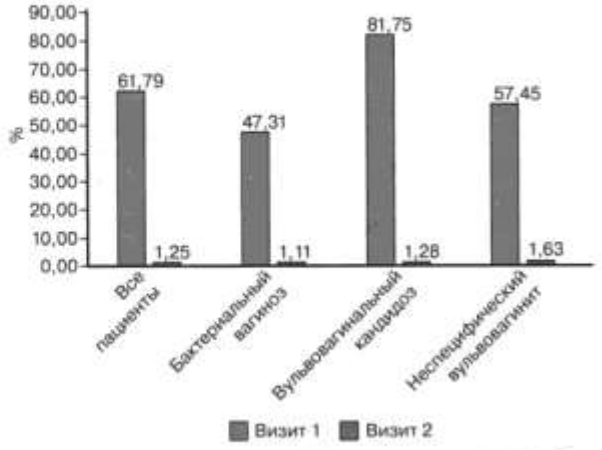
Результаты и обсуждение

По истечении 14 дней курса лечения был проведен повторный прием, который включал оценку динамики жалоб и гинекологический осмотр. Незапланированных посещений по поводу нежелательных явлений во время исследования не отмечено.

На заключительном визите после проведенной терапии на основании оценки динамики жалоб установлено снижение проявлений воспалительного процесса, таких как зуд (с 1,45 до 0,35 балла), жжение (с 1,44 до 0,35 балла), неприятный запах (с 1,31 до 0,51 балла), обильность выделений (с 1,8 до 0,30 балла), сухость (с 0,44 до 0,16 балла), болезненность при мочеиспускании (с 0,37 до 0,14 балла) и болезненность при половом акте (с 0,71 до 0,16 балла).

При осмотре у пациенток зафиксирована положительная динамика на фоне применения активированной глицирризиновой кислоты в форме спрея 0,1% для местного и наружного применения, выразившаяся в снижении доли женщин с отеком слизистых вульвы и влагалища – с 5169/8249 (61,8%) до 103/8249 (1,3%) (рис. 2); кровоточивостью в связи с легкостью травмирования слизистых – с 1438/8249 (17,2%) до 74/8249 (0,9%) (рис. 3), патологическими выделениями – с 7700/8249 (92,0%) до 167/8249 (2,0%) (рис. 4) и неприятным запахом – с 4976/8249 (59,5%) до 102/8249 (1,2%). Изменился характер выделений: сократилось количество пациенток с творожистыми – с 2990/8249 (35,7%) до 140/8249 (1,7%), серозными – с 1740/8249 (20,8%) до 1407/8249 (17,1%), серозно-гнойными – с 1522/8249 (18,2%) до 18/8249 (0,2%) белями; статистически значимо увеличилась доля пациенток с физиологическими слизистыми выделения-

Рис. 2. Динамика отека слизистых



ми – с 436/8249 (5,2%) до 2021/8249 (24,5%), гомогенными выделениями – с 1585/8249 (18,9%) до 4215/8249 (51,1%). Помимо характера выделений, нормализовался также их объем (доля пациенток с патологическим объемом выделений снизилась с 3812/8249 (46,6%) до 101/8249 (1,1%)).

Все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата на основе активированной глицирризиновой кислоты 0,1% в форме спрея для местного и наружного применения. Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зафиксировано не было.

Полученные результаты убеждают нас в необходимости комплексного подхода к пациенткам, предъявляющим жалобы на патологические выделения из половых путей, зуд, жжение, неприятный запах, обильность выделений, сухость, болезненность при мочеиспускании и при половом акте. Учитывая, что активированная глицирризиновая кислота обладает выраженным противозудным, противовоспалительным, иммуностимулирующим эффектами, включение препарата активированной глицирризиновой кислоты позволяет добиться оптимального клинического результата, что не только избавляет пациентку от беспокоящих ее симптомов, но и профилактирует рецидивы инфекционных и дисбиотических процессов.

Заключение

При включении в комплексное лечение пациенток с клиническими проявлениями аэробного вагинита, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза препарата на основе активированной глицирризиновой кислоты 0,1% в форме спрея для местного и наружного применения установлено купирование (исчезновение) жалоб на патологические выделения из половых путей и вульвовагинальный дискомфорт, констатированы хорошая переносимость и безопасность применения.

Литература/References

1. *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.
2. *Донников А.Е., Витвицкая Ю.Г., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Припутневич Т.В., Межевитинова Е.А., Никитина И.В., Абакарова П.Р., Зубков В.В., Рюмина И.И., Гамаюнов Б.Н., Ломова Н.А., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Павлович С.В.* Диагностика инфекций в акушерско- гинекологической и неонатологической практике. Учебное пособие. М.: Центр полиграфических услуг «Радуга»; 2018. 124 с. [Donnikov A.E., Vitvitskaya Yu.G., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Priputnevich T.V., Mezhevitinova E.A., Nikitina I.V., Abakarova P.R., Zubkov V.V., Ryumina I.I., Gamayunov B.N., Lomova N.A., Dolgushina N.V., Kalinina E.A, Pavlovich S.V. Diagnosis of infections in obstetric-gynecological and neonatological practice: a textbook. Moscow: Center for Printing Services "Rainbow"; 2018. 124 p. (in Russian)].
3. *Баранова Е.Е., Батенева Е.И., Галкина И.С., Донников А.Е., Зорина В.В., Тумбинская Л.В., Шигорина Г.Г.* ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем. М.: ООО «ДНК-Технология»; 2013. 63с. [Baranova Ye.Ye., Bateneva Ye.I., Galkina I.S., Donnikov A.Ye., Zorina V.V., Tumbinskaya L.V., Shigorina G.G. Real-time PCR: New technology capabilities in addressing reproductive problems. Moscow: "DNA-Technology" LLC; 2013. 63p. (in Russian)].
4. *Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Исламиди Д.К., Лаврентьева И.В., Зорников Д.Л.* Микробиоценоз влагалища с точки зрения ПЦР в реальном времени. Возможности коррекции дисбиотических нарушений влагалища. Учебное пособие. Екатеринбург; 2018. [Voroshilina E.S., Plotko E.E., Islamidi D.K., Lavrentieva I.V., Zornikov D.L. Microbiocenosis of the vagina in terms of real-time PCR. Possibilities for treating dysbiotic vaginal disorders. Tutorial. Yekaterinburg; 2018. (in Russian)].
5. *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.
6. *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.

7. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С., Буянова Н.В.* Современные аспекты коррекции дисбиотических нарушений в гинекологической практике. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013; 2: 72-6. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S., Buyanova N.V. Current aspects of correction of dysbiotic disorders in gynecologic practice. Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training. 2013; (2): 72-6. (in Russian)].
8. *Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А.* Смешанный вагинит в современных условиях: особенности течения и выбор подходов к лечению. Проблемы репродукции. 2022; 28(4): 137-44. [Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Mixed vaginitis. What's new? Features of the course and therapy of mixed vaginitis. Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(4): 137 44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202228041137.
9. *Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е.* Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 24-31. [Savicheva A.M., Tapilskaya N.I., Shipitsyna E.V., Vorobyeva N.E. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as major vaginal microflora balance disorders: diagnostic and therapeutic characteristics. Obstetrics and Gynecology. 2017; (5): 24-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.5.24-31.
10. *Ворошилина Е.С, Литусов Н.В., Плотко Е.Э., Зорников Д.Л., Хаютин Л.В.* Микробиоценоз влагалища во время беременности. Возможности коррекции дисбиотических состояний. Учебно-методическое пособие для врачей, клинических интернов, ординаторов и студентов. Екатеринбург; 2017. [Voroshilina E.S., Litusov N.V., Plotko E.E., Zornikov D.L., Hayutin L.V. Vaginal microbiocenosis during pregnancy. Possibilities for correcting dysbiotic conditions. Educational and methodological manual for doctors, clinical interns, residents and students. Yekaterinburg; 2017. (in Russian)].
11. *Тапильская Н.И., Долгушина В.Ф., Мингалёва Н.В.* Оценка влияния интимной гигиены гелем «Эпиген Интим» на дискомфорт в области наружных половых органов: результаты наблюдательного исследования. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 172-8. [Tapilskaya N.I., Dolgushina V.F., Mingalyova N.V. Evaluation of the impact of intimate hygiene with Epigen Intim gel on discomfort in the area of external genital organs: results of an observational study. Obstetrics and Gynecology. 2020; (9): 172-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.172-178.
12. *Зароченцева Н.В., Белая Ю.М.* Опыт применения геля Фагогин в составе терапии неспецифического вульвовагинита. Мнение эксперта. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 48-52. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Experience of using Phagogyn gel in the therapy of non- specific vulvovaginitis. Issues of Practical Colposcopy&Genital Infections. 2022; (3): 48-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.46393/27826392_2022_3_48.
13. *Савичева А.М., Шипицина Е.В., Воровьева Н.Е.* Инфекционные заболевания влагалища и современные подходы к их диагностике и лечению. Акушерство и гинекология 2016; 2: 120-6. [Savicheva A.M., Shipitsyna E.V., Vorobyeva N.E. Vaginal infectious diseases and current approaches to their diagnosis and treatment. Obstetrics and Gynecology. 2016; (2): 120-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.120-126.
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. М.; 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Bacterial vaginosis. Moscow; 2022. (in Russian)].
15. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К.* Систематический обзор экспериментальных и клинических исследований по фармакологии глицирризина и его производных. Акушерство и гинекология. 2022; 4: 34-46. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. A systematic review of experimental and clinical studies on the pharmacology of glycyrrhizin and its derivatives. Obstetrics and Gynecology. 2022; (4): 34-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.34-46.
16. *Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Липова Е.В.* Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты при вульвовагинитах, цервицитах и генитальной папилломавирусной инфекции. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 153-8. [Rakhmatulina M.R., Bolshenko N.V., Lipova E.V. Experience of application of activated glycyrrhizic acid in vulvovaginitis, cervicitis, and genital papillomavirus infection. Obstetrics and Gynecology. 2019; (9): 153-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.153-158.

Поступила 31.01.2023
Принята в печать 16.03.2023
Received 31.01.2023
Accepted 16.03.2023

Сведения об авторах:
Качалина Ольга Владимировна, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, yander24@bk.ru, 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.
Матузкова Алина Андреевна, студентка, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, matuzkova27.00@mail.ru, 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1.

Authors' information:
Olga V. Kachalina, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, FDPE, Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, yander24@bk.ru, 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sqr., 10/1.
Alina A. Matuzkova, student, Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, matuzkova27.00@mail.ru, 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sqr., 10/1.


Эпиген
Интим
Забота о здоровье
каждой женщины
ООО «Инвар», 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, 16, стр. 2, этаж 4, пом. I, комн. № 1
Тел.: +7 (495) 544-51-54, www.invar.ru, www.epigen.ru
РЕКЛАМА
Эпиген
Интим
спрей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

О.П. МИКЛИН[1], А.В. ДЫШЛОВАЯ[2], З.С. РУМЯНЦЕВА[1], О.В. ГУДЗЬ[3], П.А. ЕРМАЧКОВА[1], А.Н. КРАВЧЕНКО[1], А.Н. СУЛИМА[1], Н.А. РЕЗНИЧЕНКО[1], С.С. АНИКИН[1]

ПРОЛАПС ГЕНИТАЛИЙ: ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

[1]Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Института «Медицинская Академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия
[2]Отделение гинекологии СП «Перинатальный центр», Симферополь, Россия
[3]Отделение гинекологии ГБУЗ Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 2», Симферополь, Россия

В статье представлен обзор литературы и собственные данные хирургического лечения 78 женщин с пролапсом гениталий в гинекологическом отделении СП «Перинатальный центр» г. Симферополя с 2019 по 2022 гг. Основные жалобы, с которыми пациентки обращались в лечебное учреждение: дискомфорт в области наружных половых органов, периодические ноющие боли внизу живота и в пояснице, ощущение инородного тела во влагалище. Из сопутствующих патологий чаще встречались: варикозное расширение вен нижних конечностей (56%), ишемическая болезнь сердца (38%), ожирение (35%), гипертоническая болезнь (34%). Средняя продолжительность операции, а также кровопотеря и койко-дни были незначительно больше у пациенток в группе влагалищной экстирпации матки. Результаты оценки качества жизни спустя год после операции свидетельствуют о высокой эффективности лечения во всех четырех группах, однако пациентки, перенесшие лапароскопическую промонтофиксацию, показывают наилучшие показатели.

Заключение: *По нашему мнению, использование лапароскопической промонтофиксации является преимущественным методом хирургической коррекции пролапса гениталий. Однако проведенный анализ позволяет судить о том, что все методы коррекции пролапса гениталий продолжают активно применяться в практическом здравоохранении.*

Ключевые слова: *пролапс гениталий, промонтофиксация, экстирпация матки, пластика влагалища.*

Вклад авторов: Миклин О.П., Дышловая А.В. – дизайн исследования; Ермачкова П.А., Кравченко А.Н. – сбор информации из медицинской документации, ее статистический анализ, написание первичного варианта текста статьи; Гудзь О.В., Румянцева З.С., Сулима А.Н. – литературный обзор по изучаемому вопросу, перевод иностранных материалов; Резниченко Н.А., Аникин С.С. – анализ статистических данных, формирование основных тезисов; Миклин О.П., Дышловая А.В., Ермачкова П.А. – формирование окончательного варианта рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Миклин О.П., Дышловая А.В., Румянцева З.С., Гудзь О.В., Ермачкова П.А., Кравченко А.Н., Сулима А.Н., Резниченко Н.А., Аникин С.С. Пролапс гениталий: опыт оперативного лечения. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 122-128
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.277

O.P. MIKLIN[1], A.V. DYSHLOVAYA[2], Z.S. RUMYANTSEVA[1], O.V. GUDZ[3], P.A. YERMACHKOVA[1], A.N. KRAVCHENKO[1], A.N. SULIMA[1], N.A. REZNICHENKO[1], S.S. ANIKIN[1]

GENITAL PROLAPSE: EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT

[1]Obstetrics, Gynecology, and Perinatology Department No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia
[2]Gynecology Unit, Perinatal Center, Simferopol, Russia
[3]Gynecology Unit, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2, Simferopol, Russia

The paper reviews the data available in the literature and those obtained by the authors on the surgical treatment of 78 women with genital prolapse in the Gynecology Unit, Simferopol Perinatal Center, in 2019 to 2022. The common complaints in patients who visited the healthcare facility were external genital organ discomfort, periodic aching pains in the lower abdomen and lower back, and vaginal foreign body sensation. The most common comorbidities were lower extremity varicosities (56%), coronary heart disease (38%), obesity (35%), and hypertension (34%). The mean duration of surgery was slightly longer, as well as blood loss was slightly greater and bed days were slightly more in the vaginal hysterectomy group. The results of assessing the quality of life a year

after surgery indicate the high efficiency of treatment in all the four groups; however, the patients who underwent laparoscopic promontofixation show the best results.

Conclusion: *In the authors' opinion, the use of laparoscopic promontofixation is a preferred technique for surgical correction of genital prolapse. However, the analysis allows the authors to judge that all methods for correction of genital prolapse continue to be actively used in practical healthcare.*

Keywords: *genital prolapse, promontofixation, hysterectomy, vaginal plastic surgery.*

Authors' contributions: Miklin O.P., Dyshlovaya A.V. – conception and design of the study; Yermachkova P.A., Kravchenko A.N. – data collection, its statistical analysis, writing the primary text of the article; Gudz O.V., Rumyantseva Z.S., Sulima A.N. – literary review on the studied issue, translation of foreign materials; Reznichenko N.A., Anikin S.S. – analysis of statistical data, formation of basic theses; Miklin O.P., Dyshlovaya A.V., Ermachkova P.A. – formation of the final version of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to the publication of their data.

For citation: Miklin O.P., Dyshlovaya A.V., Rumyantseva Z.S., Gudz O.V., Yermachkova P.A., Kravchenko A.N., Sulima A.N., Reznichenko N.A., Anikin S.S. Genital prolapse: Experience in surgical treatment. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 122-128 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.277

Частота пролапса гениталий

Под пролапсом гениталий (ПГ) понимают патологическое положение матки или стенок влагалища, проявляющееся опущением до входа во влагалище или выпадением за его пределы. За счет близкого расположения мочевыводящей системы и конечного отдела кишечника, а также общего соединительнотканного каркаса, нарушение положения внутренних половых органов может привести к расстройству функции смежных органов и систем [1].

Актуальность обусловлена тем, что долгое время за ПГ сохранялось ошибочное представление, как о болезни исключительно пожилого возраста; однако современные исследования опровергают эти убеждения, выделяя среди множества разнообразных факторов риска ПГ и те, что характерны для женщин репродуктивного возраста. Различные статистические исследования ставят ПГ на третье место среди всей гинекологической патологии. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2030 г. во всем мире 63 млн. женщин будут страдать от ПГ. В Российской Федерации опущение и выпадение тазовых органов наблюдается у 15–30% пациенток, а у женщин старше 50 лет – до 40% [2]. Отмечается тенденция к омоложению ПГ, что связано с возможностью раннего обнаружения заболевания и доступностью методов для его коррекции. Важно учитывать, что проблема лечения ПГ обусловлена высоким риском рецидива, достигающего, по данным Norton et al. 33–61% [3]. Именно этот аспект требует совершенствования и стандартизации оперативных методов лечения ПГ. Согласно Maher et al., пролапс тазовых органов встречается при осмотре у 40–60% женщин. Ежегодная совокупная частота соответствующих операций на половых органах в США составляет от 10 до 30 на 10 000 женщин [4]. Американская ассоциация урологов приводит данные, что хирургическое лечение требуется в каждом девятом случае ПГ, а у женщин старше 60 лет – в каждом четвертом случае. Ежегодно в США проводится около 100 000 оперативных вмешательств у пациенток с ПГ. Большинство операций проводится у женщин в возрасте от 60 до 69 лет (42,1 на 10 000 пациенток), однако 58% операций проводится женщинам до 60 лет; из них 13% пациенткам требуется повторное вмешательство в течение последующих 5 лет [5].

Этиология пролапса гениталий

Основу всего фиксирующего аппарата матки и верхней части влагалища составляет тазовая диафрагма, а «подвешивающую» роль играют связки матки и яичников (круглая связка матки, широкая связка матки, воронко-тазовая связка, собственные связки яичников). Согласно современным представлениям, научному прогрессу и развитию технологий исследования на молекулярном уровне, основной патогенез ПГ заключается в генетически детерминированном дефекте связочного аппарата [6]. Ранее считалось, что причина возникновения ПГ основывалась на неспособности мышц и связок тазового дна оказывать сопротивление внутрибрюшному давлению и, соответственно, удерживать внутренние половые органы женщины; разрыв тазовой фасции приводит к их опущению относительно анатомически нормального расположения, а в более тяжелых случаях – к их полному или частичному выходу из малого таза кнаружи от половой щели – выпадению [7].

Этиология опущения тазовых органов сложна и многофакторна. Традиционно ПГ считали отдаленным следствием тяжелого физического труда, что связано с резким повышением давления в брюшной полости, создающим «выталкивающее» воздействие. Учитывая полиэтиологичность пролапса, дополнительными факторами, влияющие на степень и тяжесть ПГ, являются: посттравматические повреждения тазового дна, беременность, роды, в том числе крупным плодом, гистерэктомия, денервация или слабость тазового дна [1]. Исследования выявили прямую зависимость развития ПГ с количеством родов [8]. Определено, что число пациенток, страдающих ПГ, значительно возрастает в период менопаузы. В проведенных исследованиях Friedman et al., США, с 1995 по 2017 гг. оценивалась частота рецидива, составившая около 36% (после реконструктивных вмешательств,

с использованием собственных тканей пациентки); тогда как в других исследованиях встречаемость анатомических рецидивов включала в себя 10% случаев, а симптоматические составили менее 5% [5, 9]. Интересно, что при существующем ПГ с не удаленной маткой на поздних стадиях гистерэктомию рассматривают, как вариант радикального лечения тотального пролапса (выпадения), в особенности при его рецидиве [10].

Клинические проявления пролапса гениталий

Симптомы пролапса в начальных стадиях проявляются редко. Обычно возникает симптомокомплекс, включающий в себя не только нарушение функции органов, но и урологические осложнения, которые могут ускорить процесс обращения за квалифицированной помощью. Основные симптомы включают в себя: ощущение инородного тела во влагалище, ощущение дискомфорта в области промежности. Часто встречаются симптомы дисфункции мочевого пузыря, кишечника, боль и дискомфорт во время полового акта. У пациенток часто встречается варикозное расширение вен нижних конечностей, что связано с недостаточностью венозного оттока из-за нарушения архитектоники малого таза и системным проявлением недостаточности соединительной ткани. Эти симптомы могут быть напрямую связаны с выпадением органа; например, затрудненное мочеиспускание при наличии цистоцеле или затрудненная дефекация при ректоцеле [4].

В клинической практике применяют несколько классификаций ПГ. По Малиновскому М.С. и Baden-Walker выделяют 4 стадии ПГ:

I степень – при натуживании шейка матки не достигает входа во влагалище;

II степень – при натуживании шейка матки достигает входа во влагалище;

III степень – при натуживании шейка матки выходит за пределы вульварного кольца;

IV степень – полное выпадение.

На сегодняшний день наиболее современной и стандартизированной в мировом сообществе классификацией принято считать систему POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), обладающую рядом преимуществ. В POP-Q учитываются множество показателей: расстояние от девственной плевы до шейки мочевого пузыря, наиболее выступающих точек передней и задней стенок влагалища и т.д. Согласно POP-Q также выделяют 4 стадии пролапса (5 с учетом нулевой): стадия 0 – отсутствие пролапса; I – наиболее дистальная часть пролапса >1 см выше гимена; II – наиболее дистальная часть пролапса <1 см проксимальнее или дистальнее гимена (значение > -1, но <+1 см); III – наиболее дистальная часть пролапса >1 см дистальнее гименальной плоскости; IV – полное выпадение.

Передний отдел влагалища наиболее часто подвержен опущению и наиболее трудно поддается восстановлению [5]. Различные типы пролапса включают:

1. опущение верхней части влагалища (т.е. матки, свода влагалища);

2. опущение передней стенки влагалища (т.е. цистоцеле, уретроцеле, паравагинальный дефект (дефект фасции таза));

3. опущение задней стенки влагалища (например, энтероцеле, ректоцеле, опущение промежности).

Принципы лечения пролапса гениталий

Лечение женщины с ПГ зависит от степени пролапса, возраста, репродуктивной функции, клинических симптомов, общего состояния здоровья и предпочтений женщины. Варианты лечения включают консервативные и хирургические вмешательства. Консервативное лечение применяется лишь при начальных неосложненных формах ПГ (опущение матки и стенок влагалища I и II степени); но, поскольку риск хирургического лечения ПГ в течение жизни оценивается в 10–13%, большому количеству пациенток потребуется хирургическая коррекция.

Один из альтернативных консервативных методов лечения ПГ при наличии абсолютных противопоказаний для оперативного лечения (возраст, сопутствующие экстрагенитальные патологии) является установка гинекологического пессария. Ранее применялись кольца Гольджи, однако на сегодняшний день существует несколько вариантов гинекологических пессариев (кольцевой, чашечный, кубический), которые превосходят свои аналоги в возможности использования женщинами всех возрастов при любой степени опущения влагалища и матки. Их основные преимущества заключаются в простоте самостоятельной установки, обработке, уходе, возможности установки на длительные и короткие промежутки времени, а также подбор индивидуальных размеров по показаниям. Исследование Меховской Л.Ю. и соавт. показало, что у женщин пожилого возраста применение гинекологических пессариев при пролапсе II–III степени является эффективной техникой управления заболеванием [11].

Многие специалисты считают хирургический метод единственным эффективным в лечении больных с ПГ; однако большим недостатком метода является высокая частота рецидива, по некоторым данным, 33–40% [12]. Для хирургического лечения пролапса предлагается широкий спектр абдоминальных и вагинальных хирургических методов [4]. Основные методы хирургического лечения ПГ, активно применяющиеся в практике – лапаротомическая, лапароскопическая сакрокольпопексия (промонтофиксация), манчестерская операция, влагалищная экстирпация матки с леваторопластикой [13]. Исследования в области медицины и реконструктивной хирургии женских тазовых органов показали, что количество процедур в стационаре по гинекологическим оперативным вмешательствам сократилось на 29% за десятилетие до 2011 г. [14].

В настоящее время одним из основных методов лечения ПГ является промонтофиксация (сакровагинопексия, кольпопексия), суть которой заключается в создании нового фиксирующего аппарата с помощью сетчатых имплантов [6, 15, 16]. Существуют опасения по поводу использования

сетчатых протезов в урогинекологических процедурах, однако данные Baines et al. указывают на самую низкую частоту осложнений при сакрокольпопексии с использованием сетки (0–5%) [17]. При этом применение влагалищных синтетических протезов нежелательно у молодых пациенток репродуктивного возраста [6].

В настоящее время многие научно-исследовательские институты разрабатывают, запатентовывают и активно применяют свои методики хирургического лечения ПГ. Так, Шкарупа Д.Д. и соавт. разработали и внедрили технику лечения ПГ с помощью унилатеральной крестцово-остистой фиксации сетчатым протезом в сочетании с реконструкцией пубоцервикальной фасции. В исследованиях показано, что такой метод демонстрирует высокую эффективность в сравнении с классической сакроспинальной фиксацией при низком риске осложнений [18].

Современная хирургия рассматривает, в основном, применение именно лапароскопической промонтофиксации, как менее травматического и более эстетического хирургического доступа, который потенциально сократит длительность послеоперационного периода и повысит удовлетворенность пациенток качеством лечения. В то время как другие доступы (влагалищный и абдоминальный) являются более травматичными (особенно при наличии в анамнезе операций на органах малого таза) и приводят к длительному послеоперационному периоду.

Выбор метода оперативного лечения ПГ основывается на многих факторах (показаниях, противопоказаниях, сопутствующей соматической патологии); не менее важными являются квалификация, опыт хирурга и владение техникой выполнения, а также наличие соответствующего оснащения в операционной [15].

Большое количество исследований демонстрирует, что применение сетчатых имплантатов для коррекции дефектов тазового дна не только значительно уменьшает риск рецидивов пролапса, но и улучшает качество жизни (с 34,0±6,3 до 7,2±2,1 баллов (по PFIQ-7, ISC 2011)) и уменьшает частоту мочевых и «кишечных» симптомов [15, 16].

Исследования показывают, что лапароскопическая промонтофиксация эффективна, и как самостоятельная операция, и как альтернатива другим оперативным вмешательствам по коррекции ПГ [19]; характеризуется также достоверной эффективностью, низким процентом осложнений и улучшением качества жизни (в том числе и половой) как минимум, на протяжении 3 лет после операции [20]. Лапароскопические операции показали низкую частоту отторжения импланта [17], а также отсутствие, как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений, сопровождающееся значительным улучшением качества жизни пациенток [19]. При сравнении лапароскопической сакрокольпопексии с аналогичной операцией, выполненной абдоминальным доступом, отмечена одинаковая частота рецидивов при апикальном пролапсе. Абдоминальный доступ характеризуется высокой травматичностью и тяжелым реабилитационным периодом [21].

Лечение ПГ оперативным способом неразрывно связано с рисками возникновения, как интраоперационных, так и послеоперационных, а также mesh-ассоциированных осложнений. Среди них выделяют: кровотечение, ранение кишечника, тромбоэмболические осложнения. К mesh-ассоциированым осложнениям относят: смещение, отторжение протеза, диспареунию, нарушение диуреза, хроническую тазовую боль [11, 18].

Собственный опыт авторов

Мы представляем собственный опыт хирургического лечения 78 женщин с ПГ в гинекологическом отделении СП «Перинатальный центр» г. Симферополя с 2019 по 2022 гг. Все пациентки были разделены на 4 группы, в зависимости от метода оперативного лечения. Пациенткам в I группе (n=20) выполнена лапароскопическая промонтофиксация (сакровагинопексия) с применением в качестве фиксирующего материала проленовой сетки из серии Gyne Mesh. Показанием к операции явилось наличие ПГ II и III степени с нарушением функции смежных органов (дизурические расстройства и нарушение дефекации). Во II группе (n=23) выполнена влагалищная экстирпация матки, показания к операции – полное выпадение матки, сочетающееся с миомой матки; в III группе (n=25) – пластика передней и задней стенок влагалища; показание - опущение стенок влагалища, сопровождающееся диспаренурией, дизурическими расстройствами, нарушением дефекации; в IV группе (n=10) – срединная кольпоррафия по Нейгебауэру–Лефору, выполненная пациенткам, не живущим половой жизнью.

Возраст женщин колебался от 32 до 83 лет, средний возраст в I группе – 54±3,6 лет, во II группе – 49±3,1 лет, в III группе – 49±4,6, в IV группе – 61±4,1 лет.

Из обратившихся 78 женщин по системе POP-Q у 42 (54%) диагностировали II стадию, у 31 (40%) – III стадию и у 5 (6%) – I стадию ПГ.

Все 78 пациенток были оперированы в плановом порядке и обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями «Выпадение женских половых органов» 2021 г. пересмотра [22].

Основные жалобы, с которыми пациентки обращались в лечебное учреждение: дискомфорт в области наружных половых органов, периодические ноющие боли внизу живота и в пояснице, ощущение инородного тела во влагалище, усиливающееся при минимальной физической нагрузке или натуживании, затрудненное, учащенное мочеиспускание.

Из сопутствующих патологий чаще встречались: варикозное расширение вен нижних конечностей – у 43/78 (56%) пациенток, ишемическая болезнь сердца – у 29/78 (38%), ожирение – у 27/78 (35%), гипертоническая болезнь – у 26/78 (34%), сахарный диабет – у 16/78 (21%), анемия – у 9/78 (12%). Среди гинекологических заболеваний миома матки имелась у 21/78 (27%), эрозия шейки матки в анамнезе – у 16/78 (21%), аденомиоз – у 8/78 (11%), рубцовая деформация шейки матки – у 4/78 (6%).

В приведенных группах нашего исследования мы сравнили длительность операции, интраоперационную кровопотерю, количество дней пребывания в стационаре после лечения, общую удовлетворенность женщин после лечения и оценку качества жизни.

В I группе (лапароскопическая промонтофиксация) длительность операции варьировалась от 1,5 до 2 ч, в зависимости от степени пролапса и имевшимся спаечным процессом у 9 пациенток. Средняя продолжительность операции составила 1,55 ч; кровопотеря – 30 мл. Послеоперационный койко/день составил 6,3.

Во II группе (влагалищная экстирпация матки) средняя продолжительность операции составила 1,55 ч; кровопотеря – 120 мл; Послеоперационный койко/день составил 6,6.

В III группе (передняя и задняя пластика влагалища) – продолжительность операции составила 1,15 ч; кровопотеря – 33 мл; Послеоперационный койко/день составил 4,3.

В IV группе (срединная кольпоррафия по Нейгебауэру–Лефору) средняя длительность операции составила 1,22 ч; кровопотеря – 65 мл; Послеоперационный койко/день составил 6,4.

Таким образом, средняя продолжительность операции, а также кровопотеря и койко-дни были незначительно больше у пациенток в группе влагалищной экстирпации матки. Интраоперационных кровотечений, превышающих 600 мл, отмечено не было.

Применение активной тактики для ведения послеоперационного периода создает условия для правильного заживления ран первичным натяжением. Для выписки пациентки должны были соответствовать нескольким критериям: нормализация показателей анализов крови и мочи, отсутствие патологии и осложнений при влагалищном осмотре, восстановление нормального мочеиспускания и стула. Наименьшая и наибольшая длительность пребывания в стационаре составила, соответственно, 3 и 10 дней.

Оценка качества жизни пациенток после хирургической коррекции ПГ проводилась путем стандартизированного анкетирования специализированными вопросниками у всех женщин через 1 год после операции. В нашем исследовании мы применяли Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ7), специфически предназначенный для оценки качества жизни. Показатели PFIQ-7: в I группе до операции – 67±14,2, спустя год после операции – 19,8±3,1 (p<0,001); во II группе до операции – 71±16,4, через год – 23,1±4,1 (p<0,001); в III группе до операции – 73±15,4, через год – 20,8±5,6 (p<0,001); в IV группе до операции – 66±11,7, через год – 23,5±5,1 (p<0,001). Продемонстрированные показатели свидетельствуют о высокой эффективности лечения ПГ во всех четырех группах. Однако пациентки, перенесшие лапароскопическую промонтофиксацию с использованием сетчатых имплантов, показывают наилучшие результаты.

Заключение

Проблема ПГ остается актуальным вопросом гинекологии среди женщин различного возраста, особенно при наличии экстрагенитальных заболеваний.

В настоящий момент существует множество доступов и методов коррекции ПГ, в каждом из которых имеются свои преимущества и недостатки. Выбор метода оперативного лечения ПГ основывается на многих факторах: возрасте, показаниях, противопоказаниях, сопутствующей соматической патологии, репродуктивных планах. Однако важны квалификация, опыт хирурга, владение техникой выполнения, наличие соответствующего оснащения в операционной и ожидание самой пациентки определенных результатов оперативного вмешательства.

Наш анализ практической работы гинекологического стационара убедительно показал примерно одинаковое количество операций, выполненных различными методами. Это позволяет судить о том, что все методы коррекции ПГ в настоящее время не потеряли актуальности и продолжают применяться в практическом здравоохранении. Несомненно, это обусловлено немаловажным аспектом пациентоориентированности и сохраняющегося индивидуального подхода к каждой пациентке.

Оценить частоту рецидива на данный момент не предоставляется возможным в связи с небольшим промежутком времени, прошедшим после операции. Однако в дальнейшем авторы исследования нацелены на долгосрочные наблюдения за качеством жизни пациенток и наличием рецидивов ПГ после пятилетнего послеоперационного периода.

Литература/References

1. *Буянова С.Н., Щукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д.* Пролапс гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(1): 37-42. [Buianova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S., Sibryaeva V.A., Rizhinashvili I.D. Genital prolapse. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 17(1): 37 45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717137-45.
2. *Нечипоренко Н.А., Кажина М.В., Юцевич Г.В.* Опущение и выпадение внутренних половых органов у женщин: решение медицинского аспекта проблемы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 3: 117-9. [Nechiporenko N.A., Kazhina M.V., Yutsevich G.V. Omission and loss of internal genitals in women: solving the medical aspect of the problem. Journal of Grodno State Medical University. 2016; (3): 117-9. (in Russian)].
3. *Norton J.C., Khalil M.I., Bhandari N.R.* Early postoperative complications and factors associated with early vs late discharge of patients undergoing colporrhaphy for pelvic organ prolapse: a national report. Urol. Pract. 2021; 8: 431.
4. *Maher C., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Brown J.* Surgery for women with anterior compartment prolapse. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 11(11): CD004014. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004014.pub6.
5. *Friedman T., Eslick G.D., Dietz H.P.* Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(1): 13-21. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3475-4.
6. *Мгелиашвили М.В., Буянова С.Н., Петракова С.А., Юдина Н.В.* Особенности хирургического лечения пациенток молодого возраста с тяжелыми формами пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(6): 49-52. [Mgeliashvili M.V., Buyanova S.N., Petrakova S.A., Yudina N.V. Features of surgical treatment in young patients with severe genital prolapse. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 17(6): 49-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201717649-52.

7. *Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 215с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E., eds. Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 215p. (in Russian)].
8. *Чечнева М.А., Барто Р.А., Будыкина Т.С., Краснопольская И.В., Абрамян К.Н.* Современные представления о патогенезе, диагностике и способах коррекции пролапса гениталий и его осложнений (обзор литературы). Патогенез. 2014; 12(4): 4-9. [Chechneva M.A., Barto R.A., Budykina T.S., Krasnopolskaya I.V., Abramyan K.N. Current insights into the pathogenesis, diagnosis, and correction of genital prolapse and its complications (literature review). Pathogenesis. 2014; 12(4): 4-9. (in Russian)].
9. *Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Абсалямова Д.Ф., Лузина Л.В., Попова Е.М., Алтынов Д.В., Молоканова А.Р., Ящук К.Н.* Выбор метода реконструктивных операций при пролапсе гениталий с учетом дополнительных факторов риска. Практическая медицина. 2020; 18(2): 46-50. [Musin I.I., Naftulovich R.A., Absalyamova D.F., Luzina L.V., Popova E.M., Altynov D.V., Molokanova A.R., Yashchuk K.N. Choise of reconstructive operations method for genital prolapse with additional risk factors. Practical Medicine. 2020; 18(2): 46-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32000/2072-1757-2020-2-46-50.
10. *Курбанов Б.Б.* Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения пролапса гениталий. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018; 13(2): 84-7. [Kurbanov B.B. Differentiated approach to the choice of genital prolapse surgical treatment. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 2018; 13(2): 84-7. (in Russian)].
11. *Меховская Л.Ю., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.* Опыт применения гинекологического пессария доктора Арабин в клинической практике. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 3: 56-60. [Mekhovskaya L.Y., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Mozes K.B. Experience of using Dr. Arabin's gynecological pessary in clinical practice. Mother and Child in Kuzbass. 2020; (3): 56-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10036.
12. *Illiano E., Mearini L., Zucchi A.* PD17-01. A subanalysis of a randomized controlled trial: abdominal vs laparoscopic sacrocolpopexy. J. Urol. 2017; 197: E352-E3E3.
13. *Bohlin K.S., Ankardal M., Nüssler E., Lindkvist H., Milsom I.* Factors influencing the outcome of surgery for pelvic organ prolapse. Int. Urogynecol. J. 2018; 29(1): 81-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3446-9.
14. *Sanses T.V.D., Schiltz N.K., Richter H.E., Koroukian S.M.* Trends and factors influencing inpatient prolapse surgical costs and length of stay in the United States. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2016; 22(2): 103-10. https://dx.doi.org/ https://dx.doi.org/10.1097/SPV.0000000000000225.
15. *Беженарь В.Ф., Гусева Е.С., Русина Е.И., Цуладзе Л.К.* Сравнительная оценка осложнений и качества сексуальной жизни после коррекции генитального пролапса различными синтетическими имплантатами. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(2): 57-63. [Bezhenar' V.F., Guseva E.S., Tsypurdeeva A.A., Rusina E.I., Tsuladze L.K. Comparative assessment of complications and quality of sexual life after genital prolapse correction with different synthetic implants. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2014; 14(2): 57 62. (in Russian)].
16. *Dubuisson J., Veit-Rubin N., Bouquet de Jolinière J., Dubuisson J.-B.* Laparoscopic lateral suspension: benefits of a cross-shaped mesh to treat difficult vaginal vault prolapse. J. Minim. Invasive Gynecol. 2016; 23(5): 672. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2016.01.028.
17. *Baines G., Price N., Jefferis H., Cartwright R., Jackson S.R.* Mesh-related complications of laparoscopic sacrocolpopexy. Int. Urogynecol. J. 2019; 30(9): 1475-81. https://dx.doi.org/10.1007/s00192-019-03952-7.
18. *Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Попов Э.Н., Шаповалова Е.А., Зайцева А.О.* Унилатеральный апикальный слинг — новый взгляд на сакроспинальную фиксацию. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(1): 37-46. [Shkarupa D.D., Kubin N.D., Popov E.N., Shapovalova E.A., Zaitseva A.O. Unilateral apical sling: a new look at the sacrospinous fixation. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68(1): 37-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD68137-46.
19. *Гаврилов М.В., Лапина И.А., Таранов В.В., Кольтинова Т.Г.* Опыт коррекции пролапса гениталий при помощи лапароскопической латеральной кольпопексии у пациенток, перенесших тотальную или субтотальную гистерэктомию. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(1): 28-32. [Gavrilov M.V., Lapina I.A., Taranov V.V., Koltinova T.G. Experience in the correction of genital prolapse with laparoscopic lateral suspension in patients underwent total or subtotal hysterectomy. RMJ. Mother and Child. 2019; 2(1): 28-32. (in Russian)].
20. *Chevrot A., Droupy S., Linares E., de Tayrac R., Costa P., Wagner L.* Impact of laparoscopic sacrocolpopexy on symptoms, health-related quality of life and sexuality: A 3-year prospective study. Prog. Urol. 2016; 26(10): 558-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2016.02.009.
21. *Ichikawa M., Kaseki H., Akira S.* Laparoscopic versus abdominal sacrocolpopexy for treatment of multi-compartmental pelvic organ prolapse: A systematic review. Asian J. Endosc. Surg. 2018; 11(1): 15-22. https://dx.doi.org/10.1111/ases.12478.
22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Выпадение женских половых органов». 2021. Доступно по: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology 23. [Ministry of Health of the Russian Federation. Female Genital Prolapse Clinical Guidelines. 2021. (in Russian)]. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology

Поступила 18.11.2022
Принята в печать 16.03.2023
Received 18.11.2022
Accepted 16.03.2023

Сведения об авторах:
Миклин Олег Петрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, +7(978)772-01-94, Miklin-O@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4863-602X, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
Дышловая Алла Валериановна, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии, СП «Перинатальный центр», +7(978)711-12-15, alusyatel@yandex.ru, Россия, Симферополь, ул. Семашко, д. 8.
Румянцева Зоя Сергеевна, к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, +7(978)855-85-37, zoyarum@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1711-021X, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
Гудзь Оксана Валерьевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, врач акушер-гинеколог, отделение гинекологии, Симферопольский клинический родильный дом № 2», +7(978)772-02-92, pugovlaoks@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4888I-6792, Россия, Симферополь, ул. 60 лет Октября, д. 30Р.
Ермачкова Полина Андреевна, студент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, +7(978)752-20-63, 2ermachkova-polina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8782-4007, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
Кравченко Александра Николаевна, студент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, +7(978)176-36-36, unicorn_tomo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9992-8874, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
Сулима Анна Николаевна, д.н.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.

Резниченко Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
Аникин Сергей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского» КФУ им. В.И. Вернадского, 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
Автор, ответственный за переписку: Полина Андреевна Ермачкова, 2ermachkova-polina@mail.ru

Authors' information:
Oleg P. Miklin, Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, +7(978)772-01-94, Miklin-O@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4863-602X, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Alla V. Dyshlovaya, obstetrician-gynecologist, Department of Gynecology, Perinatal Center, +7(978)711-12-15, alusyatel@yandex.ru, 8 Semashko str., Simferopol, Russia.
Zoya S. Rumyantseva, Ph.D., Associate Professor, Acting Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, +7(978)855-85-37, zoyarum@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1711-021X, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Oksana V. Gudz, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, obstetrician-gynecologist, Gynecology Department, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2, +7(978)772-02-92, pugovlaoks@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-48881-6792, 30R 60 Let Oktyabrya str., Simferopol, Russia.
Polina A. Yermachkova, student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, +7(978)752-20-63, 2ermachkova-polina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8782-4007, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Alexandra N. Kravchenko, student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, +7(978)176-36-36, unicorn_tomo@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9992-8874, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Anna N. Sulima, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Natalia A. Reznichenko, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Sergey S. Anikin, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia.
Corresponding author: Polina A. Yermachkova, 2ermachkova-polina@mail.ru

Д.Г. АРЮТИН[1,2]

«ТОНКИЙ» ЭНДОМЕТРИЙ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕУДАЧ ЭКО

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель: *Провести анализ современных литературных данных об этиологии, диагностике и лечении ий«тонкого» эндометрия, а также определить взаимосвязь между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).*
Материалы и методы: *Для создания обзора проанализированы базы данных PubMed, Cochrain за последние несколько лет.*
Результаты: *В статье приводятся современные представления об этиологии, диагностике и лечении «тонкого» эндометрия, а также о роли толщины эндометрия в наступлении беременностей в программах ВРТ по данным отечественной и зарубежной литературы. До сих пор многие исследования являются противоречивыми, контраверсионными, что не дает прийти к единому мнению по поводу «тонкого» эндометрия. Данный вопрос все еще остается актуальным, и дальнейшие многоцентровые исследования позволят немного приблизится к разгадке и решению проблемы.*
Заключение: *Толщина эндометрия является одним из основных факторов риска неудач имплантации при ЭКО, поэтому врачи разных специальностей изучают данный актуальный вопрос для получения положительных результатов. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, включающие морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики эндометрия, которые в дальнейшем позволят улучшить исходы ВРТ на фоне «тонкого» эндометрия.*

Ключевые слова: *бесплодие, толщина эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение, ««тонкий»» эндометрий.*

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Арютин Д.Г. «Тонкий» эндометрий как одна из причин неудач в ЭКО. Акушерство и гинекология. 2023; 3:129-133
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.65

D.G. ARYUTIN[1,2]

THIN ENDOMETRIUM AS ONE OF THE CAUSES OF IVF FAILURES

[1]Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
[2]N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective: *To analyze current literature data on the etiology, diagnosis, and treatment of thin endometrium and to identify the relationship between endometrial thickness and pregnancy rate in the assisted reproductive technology (ART) program.*
Materials and methods: *The PubMed and Cochrain Library databases over the past few years were analyzed to make a review.*
Results: *The paper presents modern ideas on the etiology, diagnosis, and treatment of thin endometrium, as well as on the role of endometrial thickness in the onset of pregnancies in ART programs, as evidenced by Russian and foreign literature. Until now, many studies are contradictory and controversial, which cannot reach a consensus on the thin endometrium. This issue is still relevant and further multicenter studies will be able to approximate to the unraveling and solving of the problem.*
Conclusion: *The endometrial thickness is one of the main risk factors for implantation failure in IVF, so physicians of different specialties are studying this topical issue to have positive results. There is a need for further investigations in this area, including those of the morphological, immunohistochemical, and molecular genetic characteristics of the endometrium, which will be able to improve the outcomes of ART in the presence of thin endometrium.*

Keywords: *infertility, endometrial thickness, in vitro fertilization, thin endometrium.*

Conflicts of interest: The author declares that there are no potential conflicts of interest to be revealed in this article.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Aryutin D.G. Thin endometrium as one of the causes of IVF failures. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 129-133 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.65

Этиология

Бесплодие является пандемией современного мира, требующей тщательного изучения. По последним данным, около 8–12% супружеских пар репродуктивного возраста страдают бесплодием. Казалось бы, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с каждым годом совершенствуются, однако как в зарубежных странах, так и в России эффективность оставляет желать лучшего и не превышает 40% [1]. Этиология бесплодия носит многофакторный характер. По статистическим данным, в 39% случаев бесплодие связано с женским фактором, в 20% – с мужским, также в последние годы растет тенденция к сочетанным факторам – в 26% случаев, и, к сожалению, у 15% бесплодных пар не удается установить причину инфертильности [2]. Поэтому важно изучение каждого фактора для дальнейшего повышения эффективности. Так, например, «тонкий» эндометрий в программах ВРТ снижает вероятность наступления беременности в 9,1 раза [3]. Нужно отметить, что частой причиной бесплодия является маточный фактор, включающий и «тонкий» эндометрий, который имеет сложный малоизученный патогенез, приводящий к рефрактерным гинекологическим заболеваниям и неблагоприятным исходам беременности [4]. Поэтому для достижения положительных результатов, которые приведут к наступлению беременности, необходимы не только эмбрион «хорошего» качества, но и рецептивный эндометрий достаточной толщины [3]. Впервые о «тонком» эндометрии упомянул Gonen Y. в 1989 г., описав эндометрий толщиной <8 мм к концу пролиферативной фазы менструального цикла [5]. По литературным данным, эндометрий с максимальной толщиной ≤7 мм на УЗИ описывается как «тонкий», в сочетании с нормальной полостью матки увеличивающий риск невынашивания беременности [6]. В 2016 г. Краснопольская К.В. и соавт. объяснили, что есть понятие «тонкого» эндометрия, когда толщина составляет <8 мм к моменту завершения естественной или искусственной фолликулярной фазы. Однако стоит отметить, что отсутствие достаточного развития эндометрия в пролиферативную фазу цикла без гипоэстрогении относят к проявлениям резистентности к эстрогенной стимуляции [2].

Эндометрий – уникальная высокорегенеративная ткань, которая подвергается изменениям под действием гормонов во время менструального цикла. Реакция ткани эндометрия на половые стероидные гормоны зависит от состояния местного микроокружения, которое создается стромальными, эпителиальными, эндотелиальными и иммунными клетками в эндометрии [7]. Изменения функционального слоя эндометрия начинаются с ее роста под действием эстрогена и достигают максимума перед пиковым выбросом лютеинизирующего гормона. Дальнейшие структурные изменения эндометриального паттерна происходят под действием прогестерона, отвечающего за секреторную трансформацию [2].

Наиболее частыми причинами возникновения «тонкого» эндометрия являются острые или хронические инфекции, которые могут привести к поражению базального слоя эндометрия, что нарушает архитектонику строения и снижает регенераторную способность. В дальнейшем на фоне данных изменений, приводящих к рецепторным нарушениям эндометрия, увеличивается количество неудачных имплантаций. Хирургические манипуляции в полости матки являются факторами риска неправильной регенерации, которые приводят к формированию внутриматочных синехий (синдром Ашермана) [8]. Радзинский В.Е. и соавт. (2021) обнаружили, что одними из причин неудач имплантации являются нарушения адгезивных и рецептивных свойств эндометрия. Одним из таких маркеров является гликопротеин MUC1, который отвечает за адгезивную функцию. MUC1 обладает антиадгезивными свойствами, так как имеет длинный эктодомен, который способствует ингибированию нидации бластоцисты в эндометрий. Было доказано, что резко сниженная экспрессия MUC1 влияет на местный иммунный ответ в период «окна имплантации», тем самым нарушая прикрепление бластоцисты. Со стороны эмбриона также отмечено положительное влияние MUC1: иммуномодулирующее действие защищает бластоцисты во время имплантации. По другим исследованиям, маркер рецептивности HOXA-10, участвующий в регуляции транскрипции, который принадлежит к подсемейству генов гомеобокса, играл важную роль в онтогенезе во время эмбрионального развития, а именно в развитии и дифференцировке всех слоев матки. Под действием эстрогена и прогестерона в период «окна имплантации» в железистых и стромальных структурах эндометрия активируется экспрессия HOXA10 [2]. «Окно имплантации» представляет собой ограниченный промежуток времени, когда компетентность бластоцисты накладывается на рецептивное состояние матки. Если эта координация не соответствует фазе, имплантация терпит неудачу или становится дефектной. По литературным данным, вероятность наступления беременности в естественном зачатии очень низкая и составляет около 30%, считается, что в 75% случаев связана с неудачей имплантаций [9].

Диагностика

Ультразвуковое исследование является идеальным неинвазивным методом оценки эндометрия [10]. Было выявлено, что эндометрий следует измерять в сагиттальной плоскости с пустым мочевым пузырем, в самой толстой эхогенной плоскости одного базального слоя, через эндометриальный канал к другому интерфейсу базального слоя с помощью трансвагинального датчика, поскольку трансвагинальный датчик имеет более высокую частоту (⩾5–8 МГц) ультразвуковых волн по сравнению с трансабдоминальным, что приводит к лучшему разрешению и визуализации [11].

Методы лечения «тонкого» эндометрия и его влияние на ЭКО

Гормон роста как фактор, влияющий на толщину эндометрия

Соматотропный гормон (СТГ) – это одиночный полипептид, который состоит из 191 аминокислоты, вырабатывается клетками аденогипофиза, участвует в процессах стероидогенеза, гаметогенеза и овуляции [13]. Доказано, что экзогенный СТГ опосредованно, через рецепторы эстрадиола, способствует стимуляции пролиферации клеток эндометрия и активации децидуализации. Cui N. et al. в своем исследовании сравнили эффективность экзогенного СТГ и эстрогена у женщин при подтверждении «тонкого» эндометрия. Было установлено, что частота наступления беременности у пациенток, использовавших СТГ, составила 42,5% по сравнению с 18,9% у пациенток с эстрогеновой терапией [12]. Shang Y. et al. (2022) в своем метаанализе изучили влияние СТГ на функцию эндометрия и репродуктивные результаты во время циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Было доказано, что введение СТГ ежедневно, от фолликулярной фазы предыдущего цикла до триггера ХГЧ с <5 МЕ/сут, приводило к утолщению эндометрия и большей вероятности забеременеть [13].

Однако в Кокрейновском обзоре (2021) были представлены неоднозначные результаты использования СТГ в протоколах ЭКО: адъювантное применение СТГ оказало неопределенное влияние на показатели рождаемости и среднее количество ооцитов. Поэтому данный метод лечения требует дальнейшего изучения [14].

Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор

Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (GCSF) играет важную роль в процессе имплантации эмбриона и прогрессирования беременности. GCSF является гликопротеином, влияющим на цитокины и факторы роста, которые воздействуют на процессы пролиферации и дифференцировки эндометриальных стромальных клеток. GCSF способствует стимуляции пролиферации нейтрофильных гранулоцитов, тем самым увеличивая эффективность имплантации эмбриона. Однако в настоящее время использование GCSF в протоколах ВРТ носит сомнительный характер и не имеет доказательной базы, что в последующем потребует дальнейшего изучения [15].

В Кокрейновском обзоре 2020 г. оценивали эффективность и безопасность GCSF у женщин, перенесших ЭКО. Западные коллеги также получили неоднозначные результаты, однако имелась положительная динамика у субфертильных женщин с двумя или более неудачами ЭКО [16].

Влияние силденафила, тамоксифена и аспирина на толщину эндометрия

Силденафил – это мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), который предотвращает распад цГМФ, тем самым усиливает эффект оксида азота на гладкую мускулатуру сосудистой стенки. Данный фактор приводит к улучшению маточного кровотока. Сочетание силденафила с эстрогенами вызывает эстроген-индуцированную пролиферацию эндометрия. Силденафил способствует значительному увеличению активности p53 и стимулирует ангиогенные реакции с повышенным уровнем VEGF, тем самым нормализуя рост клеток и индуцируя процесс ангиогенеза. Эти процессы необходимы для адекватного кровоснабжения эндометрия и последующей имплантации эмбриона [17, 18].

В 2020 г. в систематическом обзоре выявили влияние силденафила на толщину эндометрия. Было доказано, что силденафила цитрат у инфертильных женщин с «тонким» эндометрием способствует изменению толщины эндометрия, увеличению наступления частоты беременности. Это лечение является потенциальным терапевтическим вмешательством для «тонкого» эндометрия [19].

Hsieh Y.Y. et al. изучали влияние аспирина на толщину эндометрия у инфертильных женщин. Было выявлено, что более высокая частота беременности и лучший рисунок эндометрия были достигнуты у пациенток с «тонким» эндометрием после введения аспирина. Однако терапия аспирином не смогла значительно увеличить толщину эндометрия [20].

Тамоксифен – антиэстрогеновый препарат, который играет важную роль в терапии рака молочной железы, показал высокую эффективность в лечении «тонкого» эндометрия. Ke H. et al. доказали, что у пациенток наблюдались увеличение толщины эндометрия, а также высокий результат наступления клинической беременности с благополучным исходом в расчете на перенос эмбриона [21].

Vartanyan E. et al. в своем исследовании пришли к выводу, что использование эстрогенов у инфертильных женщин улучшает состояние эндометрия и увеличивает показатели беременности в случаях «тонкого» эндометрия в программах ЭКО [22].

В последние годы растет интерес к изучению влияния стволовых клеток на патологические процессы. Так, Azizi R. et al. в своем исследовании пришли к выводу, что у пациенток с синдромом Ашермана и «тонким» эндометрием при внедрении стволовых клеток в эндометрий уменьшается зона фиброза, улучшается стромально-железистый компонент эндометрия, стимулируется ангиогенез, увеличи-

вается толщина эндометрия, повышается частота наступления беременности [23].

В литературе описаны методы коррекции «тонкого» эндометрия с использованием GCSF и плазмы, обогащенной тромбоцитами. Так, отечественные авторы пришли к заключению, что при внутриматочном введении GCSF у пациенток отмечались незначительное увеличение толщины эндометрия, наступление беременности и снижение частоты отмены переноса эмбриона [24].

Не менее высокую эффективность роста толщины эндометрия показал метод орошения аутоплазмой, содержащей тромбоциты, и парацервикального подслизистого ее введения. Цыганкова О.Ю. и соавт. доказали в своем исследовании эффективность данного малоинвазивного метода, который является достаточно простым и безопасным. У 55% пациенток после орошения полости матки аутоплазмой, содержащей тромбоциты, и ее парацервикального введения наступила беременность [25].

Заключение

Таким образом, «тонкий» эндометрий и связанные с ним факторы являются основной из причин неудач имплантации эмбриона, что, в свою очередь, снижает эффективность ВРТ. Большинство методов терапии «тонкого» эндометрия не до конца изучены и остаются спорными. До сих пор многие исследования являются противоречивыми, контраверсионными, что не дает прийти к единому мнению по поводу лечения «тонкого» эндометрия. Поэтому в современном мире многие исследования направлены на решение одной из главных задач — поиск путей влияния на «тонкий» эндометрий с целью улучшения результатов программ ВРТ.

Литература/References

1. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Тулупова М.С.* Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. Репродуктивная медицина. 2018; 2: 7-17. [Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S. Secrets of reproductive failures: "thin" endometrium. Reproductive Medicine. 2018; (2): 7-17. (in Russian)].
2. *Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Семенов П.А., Лагутина Е.В., Орехов Р.Е.* Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия. Трудный пациент. 2021; 19(1): 23-6. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., Mihaleva L.M., Silantyeva E.S., Semenov P.A., Lagutina E.V., Orehov R.E. Predictors of IVF failures in implantation failure of the endometrium. Difficult Patient. 2021; 19(1): 23-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-23-26.
3. *Павлова М.В., Тапильская Н.И.* Проблема тонкого эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения. Вестник СурГУ. Медицина. 2020; 4: 63-7. [Pavlova M.V., Tapilskaya N.I. The problem of thin endometrium in the in vitro fertilization cycles. Bulletin of SurGU. Medicine. 2020; (4): 63-7. (in Russian)].
4. *Lv H., Zhao G., Jiang P., Wang H., Wang Z., Yao S.* et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2022; 119(8): e2115912119. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.2115912119.
5. *Попова М.В., Луцик В.В., Рыкова Д.В., Рыков А., Глушич С., Заец Е.* Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). Медико-социальные проблемы семьи. 2020; 25(1): 86-9. [Popova M.V., Lutsik V.V., Rykova D.V., Rykov A., Glushich S., Zayets E. Thin endometrium as the cause of reproductive losses and failed IVF attempts (literature review). Medical and Social Problems of the Family. 2020; 25(1): 86-9. (in Russian)].
6. *Mouhayar Y., Franasiak J.M., Sharara F.I.* Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(4): 607-11. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01407-y.
7. *Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams A.R.W.* Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. Physiol. Rev. 2020; 100(3): 1149-79. https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00031.2019.
8. *Santamaria X., Isaacson K., Simón C.* Asherman's syndrome: it may not be all our fault. Hum. Reprod. 2018; 33(8): 1374-80. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey232.
9. *Cha J., Sun X., Dey S.K.* Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat. Med. 2012; 18(12): 1754-67. https://dx.doi.org/10.1038/nm.3012.
10. *Ranisavljevic N., Raad J., Anahory T., Grynberg M., Sonigo C.* Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(11): 2217-31. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01576-w.
11. *Hershko-Klement A., Tepper R.* Ultrasound in assisted reproduction: a call to fill the endometrial gap. Fertil. Steril. 2016; 105(6): 1394-402.e4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.012.
12. *Cui N., Li A.M., Luo Z.Y., Zhao Z.M., Xu Y.M., Zhang J.* et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with «thin» endometrium. J. Endocrinol. Invest. 2019; 42(1): 27-35. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0877-1.
13. *Shang Y., Wu M., He R., Ye Y., Sun X.* Administration of growth hormone improves endometrial function in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2022; 28(6): 838-57. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmac028.
14. *Sood A., Mohiyiddeen G., Ahmad G., Fitzgerald C., Watson A., Mohiyiddeen L.* Growth hormone for in vitro fertilisation (IVF). Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 11(11): CD000099. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000099.pub4.
15. *Храмцова А.Ю., Башмакова Н.В.* Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах ВРТ (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019; 25(4): 69-76. [Khramtsova A.Yu., Bashmakova N.V. Global view on the problem of «thin» endometrium: solutions to the problem in assisted reproductive technology (literature review). Russian Journal of Human Reproduction. 2019; 25(4): 69 76. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20192504169.
16. *Kamath M.S., Kirubakaran R., Sunkara S.K.* Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 1(1): CD013226. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013226.pub2.
17. *Di X., Gennings C., Bear H.D., Graham L.J., Sheth C.M., White K.L. Jr, Gewirtz D.A.* Influence of the phosphodiesterase-5 inhibitor, sildenafil, on sensitivity to chemotherapy in breast tumor cells. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 124(2): 349-60. https://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0765-7 27.
18. *Pyriochou A., Zhou Z., Koika V., Petrou C., Cordopatis P., Sessa W.C., Papapetropoulos A.* The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil stimulates angiogenesis through a protein kinase G/MAPK pathway. J. Cell. Physiol. 2007; 211(1): 197-204. https://dx.doi.org/10.1002/jcp.20929.
19. *Li X., Luan T., Zhao C., Zhang M., Dong L., Su Y., Ling X.* Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. J. Int. Med. Res. 2020; 48(11): 300060520969584. https://dx.doi.org/10.1177/0300060520969584.
20. *Hsieh Y.Y., Tsai H.D., Chang C.C., Lo H.Y., Chen C.L.* Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a

prospective, randomized study. J. Assist. Reprod. Genet. 2000; 17(3): 174-7. https://dx.doi.org/10.1023/a:1009474307376.

21. *Ke H., Jiang J., Xia M., Tang R., Qin Y., Chen Z.-J.* The effect of tamoxifen on thin endometrium in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer. Reprod. Sci. 2018; 25(6): 861-6. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117698580.
22. *Vartanyan E., Tsaturova K., Devyatova E.* Thin endometrium problem in IVF programs. Gyneco.l Endocrinol. 2020; 36(Suppl. 1): 24-7. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1816724.
23. *Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., Marofi F., Negargar S., Yousefi M.* Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: Stem cell-based therapy. Biomed. Pharmacother. 2018; 102: 333-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.091.
24. *Джинчарадзе Л.Г., Абубакиров А.Н., Мишиева Н.Г.* Внутриматочное введение гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора у пациенток с «тонким» эндометрием в программах криопереноса размороженных эмбрионов. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 106-10. [Dzhincharadze L.G., Abubakirov A.N., Mishieva N.G. Intrauterine use of granulocyte colony-stimulating factor in patients with thin endometrium in frozen embryo transfer programs. Obstetrics and Gynecology. 2020; (8): 106-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.106-110.
25. *Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кравченко Е.Н.* Тонкий эндометрий. Пути решения проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(2): 82-5. [Tsygankova O.Yu., Kropmaer K.P., Kravchenko E.N. Thin endometrium. Ways to solve the problem. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(2): 82 5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202002182.

Поступила 03.03.2023
Принята в печать 13.03.2023
Received 03.03.2023
Accepted 13.03.2023

Сведения об авторе:
Арютин Дмитрий Геннадьевич, к.м.н., заведующий гинекологическим отделением, ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ; доцент ФПК МР кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, РУДН, +7(903)772-95-38, aryutin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0258-8445, 111020, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 2.

Author's information:
Dmitry G. Aryutin, Ph.D., Head of the Gynecological Department, N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow Healthcare Department; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology, RUDN University, +7(903)772-95-38, aryutin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0258-8445, 111020, Russia, Moscow, Hospitalnaya Sqr., 2.

И.А. АПОЛИХИНА[1,2], В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ[1], Е.А. ГОРБУНОВА[1], Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА[1], А.Е. БЫЧКОВА[1]

ЭСТЕТРОЛ – НОВАЯ СТУПЕНЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

[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

Проведен анализ современных литературных данных об эстетроле – нативном фетальном эстрогене, который предложен в качестве эстрогенового компонента в комбинированных оральных контрацептивах, где традиционно использовался только этинилэстрадиол. После проведения ряда доклинических и клинических исследований оказалось, что эстетрол является эстрогеном с уникальными свойствами, т.к. он не влияет на печеночные показатели и гемостаз, обладает антиэстрогенным действием на ткани молочной железы и в высоких дозах демонстрирует противоопухолевый эффект при раке молочной и предстательной желез. В связи с вышеуказанными свойствами эстетрол стал эстрогеном, который потенциально безопасен как компонент комбинированного орального контрацептива. В настоящее время завершены все фазы клинических исследований нового комбинированного гормонального контрацептива, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона в одной таблетке для приема по схеме 24/4, которые показали высокую эффективность контрацептивного препарата, высокую безопасность, а также в связи с минимальными побочными эффектами – хорошую комплаентность пациентов в его приеме. III фаза исследования проводилась также и в России, благодаря чему новый препарат «Эстеретта» уже доступен для пациентов и врачей.

Заключение: *Новый гормональный комбинированный оральный контрацептив с фетальным эстрогеном, эстетролом, в сочетании с дроспиреноном обеспечивает эффективную контрацепцию, предсказуемую картину кровотечения и благоприятный профиль безопасности.*

Ключевые слова: *контрацепция, комбинированная гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, эстетрол, половые гормоны, гемостаз, метаболизм, дроспиренон, нативный эстроген, безопасность эстрогенов, эстрогены, тромбозы, молочная железа, рак молочной железы, индекс Перля.*

Вклад авторов: Аполихина И.А. – концепция и дизайн обзора; Аполихина И.А., Горбунова Е.А. – сбор, обработка и анализ материала, написание текста; Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Бычкова А.Е. – редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аполихина И.А., Прилепская В.Н., Горбунова Е.А., Межевитинова Е.А., Бычкова А.Е. Эстетрол – новая ступень комбинированной гормональной контрацепции. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 134-140
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.72

I.A. APOLIKHINA[1,2], V.N. PRILEPSKAYA[1], E.A. GORBUNOVA[1], E.A. MEZHEVITINOVA[1], A.E. BYCHKOVA[1]

ESTETROL – A NEW STAGE OF COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION

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

The paper analyzes the modern literature data on estetrol, a native fetal estrogen that has been proposed as an estrogen component in the combined oral contraceptives, where only ethynyl estradiol has been traditionally used. a number of preclinical and clinical trials have provided evidence that estetrol is an estrogen that has unique properties since it does not affect hepatic parameters and hemostasis, has an antiestrogen effect on breast tissue and in high doses demonstrates an antitumor effect in breast and prostate cancers. Due to the above properties, estetrol has become an estrogen that become potentially safe as a component of the combined oral contraceptive containing 15 mg of estetrol and 3 mg of drospirenon in one tablet to be used in the 24/4 regimen, which have been now completed and shown the high efficacy of the contraceptive agent, as well as due to the minimal side effects:

a good patient compliance with its usage. All phases of clinical trials of the new combined hormonal contraceptive containing 15 mg of estetrol and 3 mg of drospirenone in one tablet to be used in the 24/4 regimen, which have now been completed and shown the high efficacy of the contraceptive agent, a high safety, as well as due to the minimal side effects: a good patient compliance with its usage. Phase III trials of the new combined hormonal contraceptive, which have now been completed and shown that the new agent esterette is already available for patients and physicians.

Conclusion: *The new hormonal combined oral contraceptive with a fetal estrogen, estetrol in combination with drispirenone ensures effective contraception, predictable presentations of hemorrhage, and a favorable safety profile.*

Keywords: *contraception, combined hormonal contraception, combined oral contraceptives, estetrol, sexual hormones, hemostasis, metabolism, drospirinone, native estrogen, estrogen safety, estrogens, thrombosis, breast, breast cancer, Perl index.*

Authors' contributions: Apolikhina I.A. – concept and design of the review; Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. – material collection, processing and analysis, writing the text; Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Bychkova A.E. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Apolikhina I.A., Prilepskaya V.N., Gorbunova E.A., Mezhevitinova E.A., Bychkova A.E. Estetrol – a new stage of combined hormonal contraception. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 134-140 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.72

Использование высокоэффективных и безопасных методов контрацепции позволяет сохранить репродуктивное здоровье женщины [1]. Среди методов контроля рождаемости и планирования семьи применение пероральных препаратов для контрацепции занимает одну из лидирующих позиций во всем мире. По данным ООН, в 2019 г. 151 млн женщин во всем мире использовали противозачаточные таблетки, причем в последние 30 лет количество принимающих эти препараты возрастает с каждым годом [2]. Большинство комбинированных оральных контрацептивов (КОК) содержит этинилэстрадиол (ЭЭ) в комбинации с прогестагеном. Именно прогестагенный компонент в первую очередь отвечает за противозачаточный эффект. Основная функция компонента с эстрогеном заключается в уравновешивании воздействия прогестина на эндометрий, тем самым обеспечивается приемлемый характер кровотечения. Первые гормональные КОК содержали высокие дозы как синтетического эстрогена (местранол 150 мкг), так и прогестагена (норэтинодрел 10 мг), обладали высокой контрацептивной эффективностью, но их использование сопровождалось серьезными побочными эффектами [3]. КОК, содержащие высокие дозы ЭЭ, были связаны с такими медицинскими рисками, как увеличение частоты венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний.

Пути снижения побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов

В настоящее время в состав современных КОК традиционно входят как эстрогенный, так и прогестагенный компоненты, различающиеся по эффективности, сродству к стероидным рецепторам и физиологическим эффектам [4]. С целью улучшения переносимости и безопасности КОК при одновременном сохранении высокой контрацептивной эффективности исследователи долгое время работали в трех направлениях: модификация гестагенного компонента, снижение дозы ЭЭ, замена ЭЭ на его природные аналоги.

Прогестины первых поколений, производные тестостерона (например, норэтиндрон, левоноргестрел), обычно связаны с появлением андрогензависимых побочных эффектов, включая акне, изменение углеводного и липидного обменов. Для более селективного связывания с рецепторами прогестерона были разработаны прогестины, производные прогестерона и спиронолактона (например, хлормадинона ацетат, дроспиренон), что привело к минимизации побочных эффектов и более нейтральному влиянию на метаболические параметры [5]. Кроме того, некоторые новые прогестины, такие как дроспиренон (ДРСП), обладают антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием [6]. Поиск наиболее эффективной и безопасной комбинации эстрогена с прогестином является актуальной задачей современной медицины и фармакологии на протяжении уже многих лет.

Эстрогены традиционно считаются половыми гормонами, ответственными за развитие и регуляцию женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков, хотя на самом деле они вызывают изменения практически во всех клетках позвоночных [7]. Эстрогеновые рецепторы присутствуют повсеместно, что обуславливает воздействие эстрогенов практически на все физиологические системы и ткани, включая мочевыводящие пути и сердечно-сосудистую систему, а также на головной мозг, кости, молочную железу, кожу, волосы, слизистую оболочку, мышцы таза и пищевое поведение [8]. Эстрогены воздействуют на функцию печени, таким образом влияя на толерантность к глюкозе, липидный гомеостаз, выработку в печени белков, ответственных за активацию свертывающей системы крови. Кроме того, эстрогены также играют определенную роль в развитии таких заболеваний,

как рак эндометрия, молочной железы, яичников, предстательной железы, колоректальный рак, наряду с эндометриозом, тромбофлебитом глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболией легочной артерии. Хотя с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы более значим именно прогестагенный компонент КОК и менопаузальной гормональной терапии, а не эстроген [9]. С другой стороны, эстрогены обладают профилактическим эффектом при остеопорозе, ожирении, резистентности к инсулину, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях [10]. Снижение дозы ЭЭ ≤20 мкг позволило сократить побочные эстрогензависимые эффекты, но стало сопровождаться менее благоприятным профилем кровотечения, что уменьшило комплаентность у пациенток и приверженность к приему КОК [11].

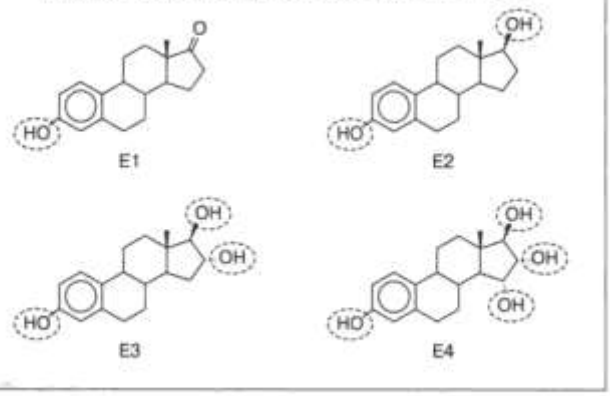
В течение жизни в организме женщины обнаруживаются четыре природных эстрогена. Как и для всех гормонов, их названия и аббревиатуры отражают количество гидроксильных групп (OH), присутствующих в 4-кольцевом остове (рисунок).

Эстрон (E1) присутствует на протяжении всей жизни женщины и считается основным эстрогеном в период менопаузы. Эстрадиол (E2), вырабатываемый яичниками, является основным эстрогеном репродуктивного возраста. Эстриол (E3) естественным образом синтезируется плацентой и является основным эстрогеном во время беременности. Эстетрол (E4) представляет собой эстроген эмбрионального периода, вырабатываемый печенью плода и присутствующий только во время беременности с относительно высокими уровнями у плода и более низкими уровнями в кровотоке матери. После родов уровень E4 в крови быстро становится неопределяемым [13].

Эстетрол – эстроген с уникальными свойствами

Эстетрол представляет собой стероидный гормон с четырьмя группами -OH, на две больше, чем у эстрадиола. Две дополнительные гидроксильные группы оказывают решающее влияние на фармакокинетику при пероральном приеме: период полувыведения E4 составляет 24–28 ч по сравнению с 10–20 минутами для E3, 1–2 ч для природного E2 и 12 ч для микронизированного E2. В печени плода E4 синтезируется из E2 и E3 с помощью двух ферментов: 15α- и 16α-гидроксилаз, посредством гидроксилирования. Затем E4 минимально метаболизируется и не превращается обратно в активные эстрогены – E3 и E2. Таким образом эстетрол является одним из наиболее стабильных представителей эстрогенов с точки зрения стероидогенеза.

Рисунок. Молекулярные структуры эстрона (E1), эстрадиола (E2), эстриола (E3) и эстетрола (E4). Пунктирные кружки изображают группы -OH [12]



Эстетрол был открыт в 1965 г. в Каролинском институте в Стокгольме [14] и изучался в течение 20 лет как биомаркер благополучного состояния плода во время беременности. В течение многих лет после открытия считалось, что E4 может служить показателем здоровья плода, но устойчивой корреляции не было обнаружено, и даже сейчас физиологическое значение E4 при беременности неизвестно [15]. Интерес к E4 полностью угас в середине восьмидесятых, так как он считался очень «слабым» эстрогеном, а в качестве маркера состояния плода не подходил. Возрождение эстетрола как эффективного природного эстрогена состоялось в 2001 г., когда компания Pantarhei Bioscience провела доклиническое изучение E4, изложив результаты в статье «Эстетрол: уникальный стероид при беременности у человека», где описывались особый профиль активности E4 и его пригодность для терапевтического использования [16]. Начиная с 2009 г. Pantarhei, Mithra Pharmaceuticals и несколько академических групп объединили усилия для изучения фармакологических характеристик E4 и его молекулярных механизмов действия. Для использования человеком E4 синтезируют из коммерчески доступного соевого эстрона. Он имеет чистоту более 99,9% без примесей [17].

Уникальные свойства E4 обусловлены его селективностью. Аналогично другим эстрогенам он активирует ядерные эстрогеновые рецепторы (ER). Однако в отличие от своих предшественников E4 противодействует активности мембранных рецепторов. Поэтому в различных тканях организма он может проявлять себя и как агонист ядерных эстрогеновых рецепторов, и как антагонист мембранных рецепторов и таким образом оказывать эстрогенный эффект на влагалище, эндометрий, костную ткань, головной мозг и сердечно- сосудистую систему, при этом подавляя избыточную пролиферацию тканей молочной железы. Кроме того, он практически не влияет на метаболизм в печени, углеводный, липидный обмен и суррогатные маркеры активации гемостаза. E4 демонстрирует высокоселективное связывание со своими основными мишенями ER-α и ER-β, причем селективность к ER-α в 4–5 раз выше, чем к ER-β. В последние годы E4 изучался в прогностических, валидированных моделях на крысах. *In vivo* наблюдались дозозависимые фармакодинамические эффекты на ткани влагалища и матки, массу и прочность костей, приливы и подавление овуляции, причем потентность (молярная активность лиганда) у E4 в 10–20 раз ниже, чем у ЭЭ, что гарантирует более низкий риск появления неспецифических побочных эффектов при его применении у человека. Также оказалось, что на моделях клеток молочной

железы и опухолей Е4 действовал как антагонист эстрогена (в присутствии Е2) с эффективностью, сравнимой с тамоксифеном и овариэктомией [17].

Также уникальные свойства Е4 создают предпосылки к изучению его противоопухолевой активности, обусловленной выраженным снижением пролиферативного действия Е2 [18]. На основании наблюдаемого в доклинических исследованиях противоопухолевого потенциала Е4 были проведены исследования, изучающие эффективность Е4 для лечения инвазивного рака молочной железы и рака предстательной железы, демонстрирующие противоопухолевый эффект высоких доз Е4 (20–40 мг) при обоих видах рака [19, 20]. В целом результаты как доклинических, так и первоначальных клинических исследований предполагают, что Е4 оказывает антиэстрогенное действие на молочные железы и не оказывает негативного влияния на нормальные или злокачественные ткани молочной железы при использовании в терапевтических концентрациях. Это свойство Е4 связано с антагонистическим действием на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток молочной железы в присутствии Е2.

Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности нового комбинированного орального контрацептива с эстетролом

Первоначальные клинические исследования I и II фазы были сосредоточены на использовании Е4 в составе КОК. В исследовании 2015 г. Е4 оценивался в комбинации с ДРСП и ЛНГ. Участницы получали 5 или 10 мг эстетрола/3 мг дроспиренона; 5, 10 или 20 мг ЭЭ/150 мкг левоноргестрела; 20 мкг ЭЭ/3 мг дроспиренона в течение трех последовательных циклов по схеме 24/4 дня. Оценивались характер менструальноподобной реакции, степень подавления овуляции, изменения биохимических показателей функции печени, углеводного и липидного обмена, костных маркеров и гормонов роста до и в процессе использования КОК в сравнительном аспекте. Все препараты продемонстрировали достаточную безопасность и эффективность. Однако в группах Е4/ДРСП и Е4/ЛНГ влияние препаратов на транспортные белки было менее выражено по сравнению с группой ЭЭ/ДРСП, где наблюдалось значительное увеличение в крови концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Также в группах с Е4/ДРСП наблюдалось менее выраженное влияние на уровень липопротеинов и триглицеридов, чем в группе ЭЭ/ДРСП, изменений инсулиноподобного фактора роста также не отмечалось. Это можно объяснить тем, что Е4 не взаимодействует с ферментами семейства цитохрома Р450 и практически не влияет на метаболизм в печени. Поэтому на фоне использования препаратов, содержащих Е4, отмечается снижение уровня D-димера, отсутствуют изменения в количестве и активности антитромбина и протеина S [21].

Оценка эффективности и безопасности нового КОК, состоящего из 15 мг Е4 в сочетании с 3 мг дроспиренона (прогестагена, производного спиронолактона), у сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 50 лет с регулярными менструальными циклами и индексом массы тела ⩽35 кг/м^2 проводилась в двух открытых многоцентровых исследованиях III фазы в США/Канаде и в Европейском Союзе и России [22–27]. Всего под наблюдением находились 3417 женщин в возрасте от 16 до 50 лет, из них 3027 в возрасте от 16 до 35 лет включительно, включенных в каждое исследование в течение 1 года. В США и Канаде исследуемый препарат получали 1864 женщины в возрасте от 16 до 50 лет, из них 1674 были в возрасте от 16 до 35 лет включительно. В Евросоюзе и России участвовало 69 центров, исследуемый препарат получали 1553 женщины в возрасте от 18 до 50 лет включительно, в том числе 1353 женщины в возрасте от 18 до 35 лет. Исследуемый препарат представлял собой таблетку, принимаемую перорально 1 раз в сутки по схеме 24/4 дня (т.е. 24 дня приема таблеток, содержащих активный препарат, с последующим приемом таблеток плацебо в течение 4 дней). Общая продолжительность применения препарата составляла тринадцать 28-дневных циклов, т.е. 12 месяцев. Визиты к врачу проводились во время второго, четвертого, седьмого, десятого цикла приема препарата и в течение 3 недель после прекращения приема препарата, в это время оценивались возможные нежелательные явления. Женщины, участвующие в исследовании, в специальном ежедневном дневнике отмечали прием препарата, регистрировали дни и интенсивность вагинального кровотечения или кровянистых выделений, использование других методов контрацепции и половые контакты. При анализе контрацептивной эффективности в исследовании у женщин в Евросоюзе и России в возрасте от 18 до 35 лет включительно индекс Перля (PI) составил 0,47 беременности на 100 женщин (95% ДИ 0,15–1,11), в исследовании США/Канада у женщин в возрасте от 16 до 35 лет включительно PI составил 2,65 (95% ДИ 1,73–3,88). Эти значения PI согласуются с другими исследованиями по изучению эффективности КОК и показывают, что Е4/ДРСП обеспечивает высокий уровень контрацептивной защиты, высокую степень удовлетворенности пользователей, а также хорошую переносимость и профиль безопасности. Кроме того, препарат практически не оказывает влияния на функцию печени, систему гемостаза и липидный спектр крови у женщин в возрасте 16–50 лет с ИМТ ⩽35,0 кг/м^2. В этих исследованиях также был отмечен хороший контроль цикла на фоне приема нового КОК. О регулярных менструальноподобных кровянистых выделениях длительностью в среднем в 4,5 дня сообщили 82,9–87% пациенток из США и Канады и 91,9–94,4% женщин из Евросоюза и России. В течение всего исследования было зафиксировано снижение частоты межменструальных кровотечений в течение 6 циклов: с 23,5% в 1-м цикле до <16 с 6-го цикла в исследовании, проведенном в Евросоюзе и России, и с 30,3% в 1-м цикле до 15,5–19,2% через 4 цикла приема препарата в США и Канаде. Чем дольше пациентка принимала препарат, тем реже встреча-

лись межменструальные кровотечения. Суммарное число дней с незапланированными кровянистыми выделениями на фоне приема Е4/ДРСП составило 1,3 дня. В Евросоюзе и России наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль (7,7%), метроррагия (5,5%), вагинальное кровотечение (4,8%) и акне (4,2%), и было сообщение об одном нежелательном явлении в виде венозного тромбоза нижних конечностей. В США и Канаде наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль (5%) и метроррагия (4,6%). В Евросоюзе и России 141 женщина (9,1%) досрочно прекратила участие в исследовании из-за побочных эффектов, связанных с лечением. В США и Канаде 132 женщины (7,1%) досрочно прекратили участие в исследовании, чаще всего причиной были метроррагии (0,9%), меноррагии (0,8%) и увеличение веса (0,5%). Таким образом, контрацептивные таблетки, содержащие 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП, продемонстрировали переносимость и безопасность в диапазоне других зарегистрированных и доступных КОК.

В России данное открытое многоцентровое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности КОК, содержащего 15 мг эстетрола и 3 мг дроспиренона, проводилось с 28 марта 2016 г. по 31 мая 2018 г. Набор и обследование пациентов выполнялись в 10 центрах: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (главный исследователь – И.А. Аполихина, соисследователи – А.Е. Бычкова, Е.А. Горбунова, Е.Г. Додова, Е.А. Межевитинова); ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (главный исследователь – Л.В. Сутурина, соисследователи – Т.А. Базарова, И.Н. Данусевич, И.И. Коваленко, Л.М. Лазарева, А.В. Левина, О.Я. Лещенко, Я.Г. Наделяева, А.Г. Хомякова); ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (главный исследователь – М.А. Тарасова, соисследователи – Е.В. Мусина, М.А. Шалина); ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» (главный исследователь – И.А. Панова, соисследователи – Е.Л. Бойков, А.К. Красильникова, Л.М. Салахова); ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ) (главный исследователь – Е.С. Булычева, соисследователи – Л.К. Джиджихия, Н.В. Зароченцева); ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (главный исследователь – А.А. Хасанов, соисследователи – Ю.В. Орлов, Л.В. Щеголихина); ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный исследователь – Ф.М. Григорян, соисследователи – С.Р. Османова, А.А. Плотников); Санкт-Петербургской ГБУЗ «Родильный дом № 17» (главный исследователь – Н.А. Татарова, соисследователи – Е.В. Жигалова, С.В. Петрова); ООО «Гранти-мед» (главный исследователь – А.М. Маржевская, соисследователи – В.А. Линде, В.В. Маржевская); ООО «Медицинский центр женского здоровья» (главный исследователь – И.М. Ордиянц, соисследователь – Е.Г. Ордиянц). Общая продолжительность исследования составила 13 28-дневных циклов, т.е. 12 месяцев, полностью завершили участие в исследование 343 пациентки. Проведение данного исследования в Российской Федерации позволило завершить регистрацию лекарственного препарата «Эстеретта» для пероральной гормональной контрацепции у женщин уже в 2022 г. и получить для женщин в России самый современный на сегодняшний день контрацептив.

В исследовании 2021 г. было показано, что сочетание 15 мг эстетрола с 3 мг дроспиренона не влияет на образование тромбина по сравнению с препаратами, содержащими ЭЭ, которые в сочетании с левоноргестрелом или дроспиреноном могут повышать выработку прокоагулянтных факторов и снижать выработку антикоагулянтных, тем самым приводить к активации свертывающей системы крови. Эксперты Европейского агентства по лекарственным средствам по надлежащей оценке тромбогенного профиля новых препаратов КОК (EMEA) рассматривают приобретенную резистентность к активированному протеину С (АСР) в качестве суррогатного маркера риска тромбоза [24]. Прием препарата, содержащего Е4/ДРСП, оказывает менее выраженное влияние на нормализованный коэффициент чувствительности к активированному протеину С (nAPCsr) по сравнению с КОК, содержащим ЭЭ/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП [24, 25]. К суррогатным биомаркерам влияния КОК на систему гемостаза так же относится и ГСПГ, белок-носитель эстрогена и тестостерона, вырабатываемый печенью. Доказано, что Е4 не взаимодействует с ГСПГ и оказывает минимальное влияние на его синтез и свертывающую систему крови, а следовательно, КОК, содержащий Е4/ДРСП, обладает высокой гемостазиологической безопасностью. Таким образом, в результате анализа вышеперечисленных исследований было сделано заключение, что комбинации, содержащие Е4/ДРСП, оказывают минимальное влияние на функцию печени, липидный обмен, костную ткань и эндокринные параметры роста. Известно, что изменения в системе гемостаза во время приема любого КОК в основном обусловлены действием эстрогенов на синтез белков печени, влияющих на свертывающую систему крови. Комбинация Е4/ДРСП обладает существенно меньшей эстрогенной активностью в отношении гепатоцитов, гемостатических биомаркеров и клеток эндотелия сосудов по сравнению с препаратами, включающими ЭЭ/ДРСП. На основании полученных данных ДРСП был выбран оптимальным прогестином для комбинации с Е4 [18, 19, 26]. Терапевтическая доза Е4 для КОК в сочетании с дроспиреноном может обеспечить лучший профиль польза/риск в отношении возникновения рака молочной железы по сравнению с гормональной контрацепцией, доступной в настоящее время [27]. Кроме того, как описано выше, положительный эффект Е4 в исследовании

2-й фазы для лечения женщин с поздней стадией эндокринно-резистентного рака молочной железы является многообещающим [19].

Использование КОК с Е4/ДРСП в 2021 г. было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), Министерством здравоохранения Канады и Управлением терапевтических товаров (TGA) в Австралии. С 2022 г. данный контрацептив доступен для использования в РФ. КОК в комбинации эстетрол/дроспиренон хорошо переносится и расширяет возможности доступной гормональной контрацепции с потенциально сниженным риском тромботических событий [28]. Новый гормональный КОК с эстетролом «Эстеретта» может быть рекомендован как для широкого применения в рутинной практике, так и для дальнейшего изучения в ходе клинических исследований и наблюдательных программ. Проведение новых сравнительных и наблюдательных исследований КОК и других контрацептивов поможет врачам-гинекологам в их повседневной практике в формировании персонализированного подхода в подборе контрацептивных средств [29].

Заключение

Таким образом, эстетрол, обладая уникальным профилем активности, представляет собой химическое соединение, отличное от всех других эстрогенов. Этот эстроген, впервые описанный более 80 лет назад, может удовлетворить потребность в более безопасной гормональной контрацепции женщин репродуктивного возраста. Благодаря минимальному влиянию на метаболизм белков в печени, гемостаз, липиды и молочную железу, а также благоприятному профилю, связанному с тромбозами, Е4 потенциально является более безопасным эстрогеном. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что комбинация эстетрола и дроспиренона не только обладает доказанной контрацептивной эффективностью и отличным профилем безопасности/переносимости, но и представляется перспективной с точки зрения комплаентности пациенток, поскольку встречаемость побочных эффектов, традиционно приписываемых КОК, у данной комбинации минимальна или отсутствует. Использование высокоэффективной, безопасной и рациональной контрацепции способствует борьбе с абортами и их осложнениями, сохранению репродуктивной функции женщины, рождению желанного здорового ребенка и сохранению будущего нации.

Литература/Referenses

1. *Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Якушевская О.В., Аганезова Н.В., Чернуха Г.Е., Кепша М.А.* Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022): вклад в охрану репродуктивного здоровья женщин. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(4): 53-60. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Nazarova N.M., Yakushevskaya O.V., Aganesova N.V., Chernukha G.E., Kepsha M.A. New national medical acceptance criteria for methods of contraception (2022): contribution to women's reproductive health. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2022; 10(4): 53-60. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-4-53-60.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive use by method 2019: data booklet (ST/ESA/SER.A/435). 2019.
3. *Sturtevant R.* Long-term experience with Enovid among clinic patients: results after 2 1/2 to 6 years of individual patient use. J. Reprod. Med. 1970; 5(2): 90-5.
4. *Dragoman M.V.* The combined oral contraceptive pill -- recent developments, risks and benefits. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28(6): 825-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003.
5. *Oelkers W.H.K.* Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric. 2005; 8(Suppl. 3): 19-27. https://dx.doi.org/10.1080/13697130500330341.
6. *Valera M.C., Fontaine C., Dupuis M., Noirrit-Esclassan E., Vinel A., Guillaume M.* et al. Towards optimization of estrogen receptor modulation in medicine. Pharmacol. Ther. 2018; 189: 123-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.002.
7. *Arnal J.-F., Lenfant F., Metivier R., Flouriot G., Henrion D., Adlanmerini M.* et al. Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: from tissue specificity to medical implications. Physiol. Rev. 2017; 97(3): 1045-87. https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2016.
8. *Deroo B.J., Korach K.S.* Estrogen receptors and human disease. J. Clin. Invest. 2006; 116(3): 242-6. https://dx.doi.org/10.1172/JCI27987.
9. *Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В., Бурменская О.В., Дардык М.В., Сенча А.Н., Ермакова Е.И., Ашрафян Л.А.* Молочная железа и половые гормоны. Акушерство и гинекология. 2021; 12: 58-66. [Smetnik A.A., Rodionov V.V., Kometova V.V., Burmenskaya O.V., Dardyk M.V., Sencha A.N., Ermakova E.I., Ashrafyan L.A. The breast and sex hormones. Obstetrics and Gynecology. 2021; (12): 58-66. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.58-66.
10. *Tulchinsky D., Frigoletto F.D. Jr, Ryan K.J., Fishman J.* Plasma estetrol as an index of fetal well-being. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 40(4): 560-7. https://dx.doi.org/10.1210/jcem-40-4-560.
11. *Bastianelli C., Farris M., Rosato E., Brosens I., Benagiano G.* Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2017; 10(3): 315-26. https://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1271708.
12. *Kuhl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric. 2005; 8(Suppl. 1): 3-63. https://dx.doi.org/10.1080/13697130500148875.
13. *Hagen A., Barr M.* Metabolism of 17β-oestradiol-4-14C in early infancy. Acta Endocrinol. (Copenh.). 1965; 49: 207-20.
14. *Fruzzetti F., Fidecicchi T., Montt Guevara M.M., Simoncini T.* Estetrol: a new choice for contraception. J. Clin. Med. 2021; 10(23): 5625. https://dx.doi.org/10.3390/jcm10235625.
15. *Holinka C.F., Diczfalusy E., Coelingh Bennink H.J.* Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008; 110(1-2): 138-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.03.027.
16. *Warmerdam E.G.J.C., Visser M., Coelingh Bennink H.J.T., Groen M.* A new route of synthesis of estetrol. Climacteric. 2008; 11(Suppl. 1): 59-63. https://dx.doi.org/10.1080/13697130802054078.
17. *Visser M., Holinka C.F., Coelingh Bennink H.J.T.* First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. Climacteric. 2008; 11(Suppl. 1): 31-40. https://dx.doi.org/10.1080/13697130802056511.
18. *Gérard C., Mestdagt M., Tskitishvili E., Communal L., Gompel A., Silva E.* et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. Oncotarget. 2015; 6(19): 17621-36. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.4184.
19. *Schmidt M., Lenhard H., Hoenig A., Zimmerman Y., Krijgh J., Jansen M., Coelingh Benninket H.J.T.* Tumor suppression, dose-limiting toxicity and

wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2021; 147(6): 1833-42. https://dx.doi.org/10.1007/s00432-020-03472-8.

20. *Coelingh Bennink H.J.T., Van Moorselaar J.A., Crawford E.D., Roos E.P.M., Somford D.M., Roeleveld T.A.* et al. Estetrol cotreatment of androgen deprivation therapy in infiltrating or metastatic, castration-sensitive prostate cancer: a randomized, double-blind, phase II trial (PCombi). Eur. Urol. Open Sci. 2021; 28: 52-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.euros.2021.04.005.
21. *Estetra S.P.R.L.* A randomized double-blind placebo controlled phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of estetrol for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women (E4Comfort Study I, II). EUDRACT 2019-001289-14. Clinicaltrials.gov NCT04209543, Clinicaltrials.Gov NCT04090957.
22. *Gemzell-Danielsson K., Apter D., Zatik J., Weyers S., Piltonen T., Suturina L.* et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive eficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2022; 129(1): 63-71. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16840.
23. *Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C., Chen M.J., Jensen J.T., Kaunitz A.M.* et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception. 2021; 104(3): 222-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002.
24. *Morimont L., Dogne J.M., Douxfils J.* Letter to the editors-in-chief in response to the article of Abou-Ismail, et al. Entitled "estrogen and thrombosis: a bench to bedside review. Thromb. Res. 2020; 193: 221-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.006.
25. *Morimont L., Jost M., Gaspard U., Foidart J.M., Dogné J.M., Douxfils J.* Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022; 108(1): 135-43. https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac511.
26. *Mawet M., Maillard C., Klipping C., Zimmerman Y., Foidart J.M., Coelingh Bennink H.J.T.* Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2015; 20(6): 463-75. https://dx.doi.org/10.3109/13625187.2015.1068934.
27. *Gallez A., Blacher S., Maquoi E., Konradowski E., Joiret M., Primac I.* et al. Estetrol combined to progestogen for menopause or contraception indication is neutral on breast cancer. Cancers (Basel). 2021; 13(10): 2486. https://dx.doi.org/10.3390/cancers13102486.
28. *Lee A., Syed Y.Y.* Estetrol/drospirenone: a review in oral contraception. Drugs. 2022; 82(10): 1117-25. https://dx.doi.org/10.1007/s40265-022-01738-8. Erratum in: Drugs. 2022; 82(12): 1341.
29. *Сутурина Л.В., Дикке Г.Б.* Опыт применения у молодых женщин низкодозированной левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы LCS16 и комбинированного орального контрацептива, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 230-6. [Suturina L.V., Dikke G.B. Experience in the use of low-dosed levonorgestrel-containing intrauterine system LCS16 and combined oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone in young women. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 230-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.230-236.

Поступила 17.03.2023
Принята в печать 20.03.2023
Received 17.03.2023
Accepted 20.03.2023

Сведения об авторах:
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-13-42, i_apolikhina@oparina4.ru, https://dx.doi.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научно-поликлинического отделения, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, vprilepskaya@mail.ru, https://dx.doi.org/0000-0003-3993-7629, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Горбунова Елена Алексеевна, врач акушер-гинеколог, научный сотрудник отделение эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-42, el_gorbunova@oparina4.ru, https://dx.doi.org/0000-0002-4723-4299, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., в.н.с. научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, mejevitinova@mail.ru, https://dx.doi.org/0000-0003-2977-9065, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Бычкова Анастасия Евгеньевна, врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, a_bychkova@oparina4.ru, https://dx.doi.org/0000-0003-4855-81-88, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Inna A. Apolikhina, Dr. Med Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Member of the Board of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; President of the Association of Aesthetic Gynecology Specialists (AAGS), +7(495)735-10-55, i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 4, Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, vprilepskaya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3993-7629, 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Elena A. Gorbunova, Obstetrician-gynecologist, Researcher, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)735-10-55, el_gorbunova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4723-4299, 4, Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Elena A. Mezhevitinova, Ph.D, Leading Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, mejevitinova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2977-9065, 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Anastasia E. Bychkova, obstetrician-gynecologist at the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, a_bychkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4855-81-88, 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Ю.В. ТЕЗИКОВ[1], И.С. ЛИПАТОВ[1], Т.А. ТЕЗИКОВА[2], О.Б. КАЛИНКИНА[1], Э.М. ЗУМОРИНА[2], М.С. АМОСОВ[2], В.Л. ТЮТЮННИК[3], Н.Е. КАН[3]

ВНУТРИБРЮШНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ У БЕРЕМЕННОЙ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ

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

Актуальность: *Влияние беременности на течение эндометриоидной болезни неоднозначно и может быть реализовано как в сдерживании прогрессирования заболевания, так и в активации патологического процесса с развитием жизнеугрожающих состояний, в частности, спонтанного интраабдоминального кровотечения, требующего сложной дифференциальной диагностики и своевременной хирургической тактики.*

Описание: *Пациентка поступила в перинатальный центр в сроке 32 недели беременности с жалобами на боли внизу живота. Из анамнеза: за 2 года до настоящей беременности проводилось лапароскопическое вылущивание эндометриоидной кисты правого яичника, каутеризация единичных очагов эндометриоза, адгезиолизис. Выставлен диагноз «угрожающие преждевременные роды», проведено полное обследование. Дифференциальная диагностика проводилась с острым аппендицитом, тромбозом сосудов таза, кишечной непроходимостью, пиелонефритом, почечной коликой, разрывом матки, ПОНРП, угрожающими преждевременными родами. После осмотра хирурга консилиумом принято решение об оперативном лечении в связи с подозрением на внутрибрюшное кровотечение. Интраоперационно: в брюшной полости обнаружена кровь, источник кровотечения – перфорация стенки варикозноизмененной вены в области правой широкой связки матки, взята биопсия. По данным гистологического исследования – очаги наружного генитального эндометриоза. Кровотечение остановлено с использованием гемостатической губки. Выполнено кесарево сечение. Механизм перфорации тканей связан с отторжением высоковаскуляризированных очагов эндометриоидной ткани с геморрагиями и некрозом, на фоне нарушения соотношения уровней эстрогены/прогестерон в III триместре беременности, с развитием спонтанного гемоперитонеума. Для преодоления трудностей диагностики, достижения благоприятного гестационного и перинатального исхода у беременной с жизнеугрожающим состоянием потребовалось междисциплинарное взаимодействие.*

Заключение: *Накопление знаний и опыта ведения беременных с эндометриоидной болезнью позволит оптимизировать врачебную тактику, избегать критических акушерских состояний и летальных исходов. Каждое подтвержденное клиническое наблюдение течения эндометриоидной болезни у беременных, осложненное спонтанным гемоперитонеумом, несомненно, имеет научно-практическую ценность.*

Ключевые слова: *беременность, эндометриоидная болезнь, генитальный эндометриоз, спонтанный гемоперитонеум, механизм перфорации эндометриоидных гетеротопий.*

Вклад авторов: Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А., Зуморина Э.М., Амосов М.С. – сбор и обработка материала; Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б. – сбор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. – концепция и дизайн статьи, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Благодарность: Авторы статьи выражают благодарность заведующей отделом патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», д.м.н., в.н.с. Толибовой Гулрухсор Хайбуллоевне за консультирование гистопатологических микропрепаратов образцов интраоперационной эксцизионной биопсии.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Тезикова Т.А., Калинкина О.Б., Зуморина Э.М., Амосов М.С., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. Внутрибрюшное кровотечение у беременной как проявление эндометриоидной болезни. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 141-148
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.296

YU.V. TEZIKOV[1], I.S. LIPATOV[1], T.A. TEZIKOVA[2], O.B. KALINKINA[1], E.M. ZUMORINA[2], M.S. AMOSOV[2], V.L. TYUTYUNNIK[3], N.E. KAN[3]

INTRA-ABDOMINAL HEMORRHAGE IN A PREGNANT WOMAN AS A MANIFESTATION OF ENDOMETRIOID DISEASE

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

Background: *The effect of pregnancy on the course of endometrioid disease is ambiguous and can be implemented in both curbing the progression of the disease and activating the pathological process with the development of life-threatening conditions, particularly spontaneous intra-abdominal hemorrhage, which requires complex differential diagnosis and timely surgical tactics.*

Case report: *A female patient at 32 weeks of gestation was admitted to the perinatal center with complaints of lower abdomen pain. Her medical history showed that she had undergone laparoscopic enucleation of right ovarian endometrioid cyst, cauterization of single endometriotic foci, and adhesiolysis two years before this pregnancy. Threatened preterm birth was diagnosed; a thorough examination was performed. A differential diagnosis was made between acute appendicitis, pelvic vascular thrombosis, ileus, pyelonephritis, renal colic, uterine rupture, preterm placental abruption, and threatened preterm birth. Following an examination by a surgeon, a council of physicians made a decision for surgical treatment due to suspected intra-abdominal hemorrhage. Intraoperatively, there is blood in the abdominal cavity; the source of bleeding was varicose vein wall perforation in the region of the right broad ligament of the uterus; a biopsy was done. A histological examination revealed that there were foci of external genital endometriosis. A hemostatic sponge was applied to control bleeding. A caesarean section was performed. The mechanism of tissue perforation is related to rejection of highly vascularized endometrioid tissue foci with hemorrhages and necrosis in the presence of an impaired estrogen/progesterone ratio in the third trimester of pregnancy, with the development of spontaneous hemoperitoneum. To overcome diagnostic difficulties, interdisciplinary interaction was needed to achieve a favorable gestational and perinatal outcome in a pregnant woman with a life-threatening condition.*

Conclusion: *The accumulation of knowledge and experience in managing pregnant women with endometrioid disease will be able to optimize medical tactics and to avoid critical obstetric conditions and deaths. Each confirmed clinical observation of the course of endometrioid disease in pregnant women, which is complicated by spontaneous hemoperitoneum, is undoubtedly of scientific and practical value.*

Keywords: *pregnancy, endometrioid disease, genital endometriosis, spontaneous hemoperitoneum, mechanism of endometrioid heterotopia perforation.*

Authors' contributions: Tezikov Yu.V., Tezikova T.A., Zumorina E.M., Amosov M.S. – material collection and processing; Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kalinkina O.B. – collection and analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Tezikov Yu.V., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. – concept and design of the article, editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Acknowledgement: The authors of the article express their gratitude to Gulrukhsor Kh. Tolibova, MD, Leading Researcher, Head, Department of Pathomorphology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, for consulting pathohistological micropreparations of intraoperative excisional biopsy specimens.
Patient Consent for Publication: The female patient has signed a voluntary informed consent form to the publication of her data.

For citation: Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Tezikova T.A., Kalinkina O.B., Zumorina E.M., Amosov M.S., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Intra-abdominal hemorrhage in a pregnant woman as a manifestation of endometrioid disease. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 141-148 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.296

Совершенствование медицинских технологий позволило разработать методы преодоления бесплодия при заболеваниях репродуктивной системы, которые ранее считались практически приговором в отношении реализации детородной функции. К такой патологии, несомненно, относится эндометриоидная болезнь (ЭБ), проявляющая себя, как хроническое, системное, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание с генетическими девиациями и эпигенетическими особенностями, определяющими аномальное функционирование иммунобиологического надзора, проангиогенный и воспалительный паттерны [1, 2]. Несмотря на отсутствие ясного понимания путей формирования эндометриоза, повышение эффективности комплексного персонифицированного лечения значительно увеличило количество беременных женщин группы высокого риска, при отсутствии общепризнанных отработанных периконцепционных превентивных мероприятий, направленных на оптимизацию как ключевых ранних гестационных событий (нидацию, инвазию, плацентацию), так и поздних сроков беременно-

сти [3]. Более высокие гестационные риски при ЭБ, в первую очередь, связаны с системным воспалением, на фоне которого наступает беременность, а также обусловлены исходным негативным влиянием эндометриоза на анатомо-функциональное состояние репродуктивной системы, как на периферическом (снижение овариального резерва, рецептивности эутопического эндометрия, нарушение анатомии половых органов и др.), так и центральном уровнях (дисфункция системы «гипоталамус-гипофиз») с нарушением реципрокных связей [4].

Многочисленные исследования и практические наблюдения свидетельствуют о разнонаправленном влиянии беременности на течение эндометриоза. В работах [5, 6] отмечается позитивная роль беременности в уменьшении активности эндометриоза, прогрессировании процесса, клинических проявлений. Однако, в других исследованиях [7, 8] высказывается противоположное мнение, основанное на данных об отсутствии регресса эндометриоидных гетеротопий; увеличении частоты и объема эндометриом при беременности, ведущих к формированию абсцесса или разрыва кисты яичника [9]; повышении риска перфорации различных тканей и органов (сосудов, аппендикса, кишечника, мочевого пузыря), приводящей к спонтанному массивному кровотечению в период гестации [10]. Ряд авторов отмечает, что значительное число наблюдений прогрессирования эндометриоза во время беременности не учитывается статистически, в связи с отсутствием объективной доказательной базы, ограниченными возможностями инвазивных исследований при беременности [11, 12]. Обратной стороной проблемы является влияние ЭБ на течение самой беременности, что реализуется в росте частоты ранних репродуктивных потерь, преждевременных родов, плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированной патологии плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, аномалий плаценты, ее расположения и прикрепления, родоразрешения путем операции кесарева сечения [13, 14]. Тактика врача при данных осложнениях беременности отработана и представлена в клинических рекомендациях. Однако сложности диагностики и своевременной тактики сохраняются при редких осложнениях ЭБ у беременных, проявляющихся жизнеугрожающими состояниями, в частности, массивными кровотечениями вследствие перфорации в области расположения эндометриоидных гетеротопий.

В информационных базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.Ru, Medline, Cochrane, Hinari представлены единичные наблюдения внутрибрюшного кровотечения у беременных, обусловленного активностью эндометриоидного процесса [10, 15–20]. В связи с отсутствием четких рекомендаций по дифференциальной диагностике и тактике ведения данных пациенток, каждый подтвержденный случай представляет научно-практический интерес.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики и благоприятный исход у беременной с внутрибрюшным кровотечением вследствие ЭБ.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 35 лет, обратилась в приемное отделение перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» 24.09.2022 в 00:30 ч. с жалобами на тянущие боли внизу живота, беспокоящие с 21.00 ч. 23.09.2022 и усиливающиеся в течение последнего часа. Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные, болезненные, умеренные, по 4 дня, через 28 дней. Первый день последней менструации: 17.02.2022. Половая жизнь с 17 лет, применение методов контрацепции отрицает. В течение 10 лет страдает хроническим пиелонефритом.

В 2020 г. при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза в рамках обследования по поводу первичного бесплодия и хронической тазовой боли диагностировано анэхогенное образование правого яичника с густой мелкодисперсной взвесью, размерами 5×4,5 см, аваскулярное в режиме цветового допплеровского картирования. В этом же году в гинекологическом отделении ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» проведено оперативное лечение с лапароскопической визуализацией: интраоперационно обнаружено объемное образование правого яичника, размерами 6×5 см с плотной темно-синей капсулой и густым содержимым шоколадного цвета, мелкие эндометриоидные гетеротопии багрового цвета на париетальной брюшине малого таза, единичные спайки с правой боковой поверхностью таза, задним листком широкой связки матки. Выполнена энуклеация капсулы кисты правого яичника, каутеризация единичных очагов эндометриоза, адгезиолизис. Согласно гистологическому заключению – эндометриоидная киста. В послеоперационном периоде назначены прогестагены в циклическом режиме.

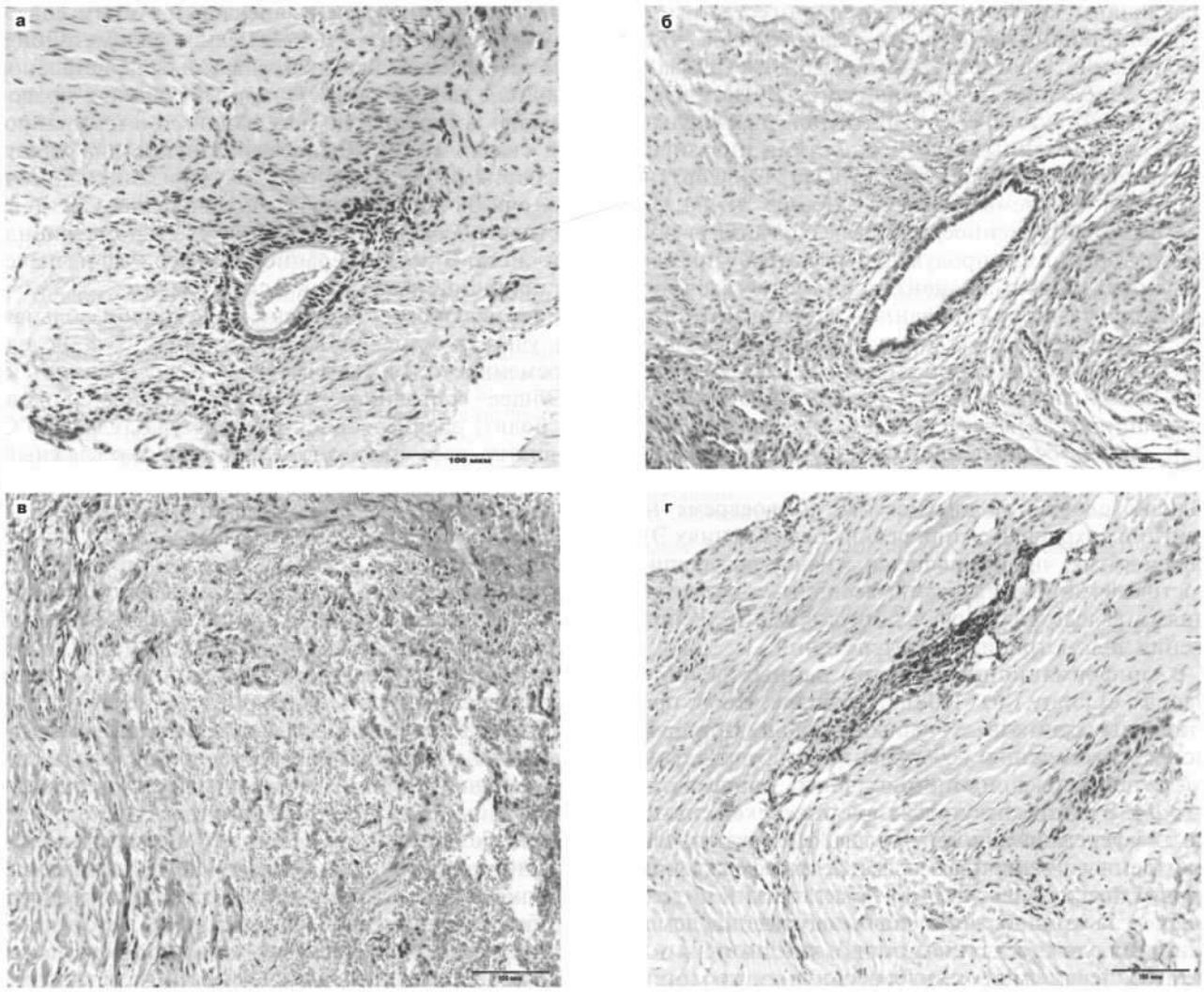
Настоящая беременность 1-я, самопроизвольная. На учете в женской консультации с 7–8 недель беременности, I и II триместр – без особенностей.

Общее состояние удовлетворительное. Голова не болит, зрение ясное. Температура тела 36,6°С. Тошноту, рвоту и изжогу отрицает. Язык влажный, чистый. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Телосложение правильное, нормостеническое, индекс массы тела 26 кг/м^2. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД 117/78 мм рт. ст. (D=S). Пульс 74 уд. в мин. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 15 в мин. Живот овоидной формы, увеличен за счет беременной матки, соответствующей 32 неделям беременности, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, участвует в акте дыхания. Симптомы раздражения брюшины – отрицательные. Селезенка и печень не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Молочные железы мягкие, безболезненные. Отеков нет. Периферические вены не расширены. Физиологические отправления в норме. Матка в нормотонусе, с четкими контурами, безболезненная при пальпации во всех отделах и при шевелениях плода. Окружность живота 86 см, высота дна матки – 31 см. Размеры таза в норме. Положение плода продольное, предлежание тазо-

вое. Тоны плода ясные, ритмичные, 137–144 уд. в мин. По данным УЗИ: беременность по фетометрии 32 недели 1 день, тазовое предлежание плода; ультразвуковая допплерография – фето-плацентарный и маточно-плацентарный кровотоки в норме; цервикометрия – длина сомкнутой части цервикального канала 28 мм, внутренний зев закрыт; кардиотокография (КТГ) – нормальный тип кривой по критериям FIGO. Выполнены общий анализ крови (лейкоциты $15{,}3\times10^9$/л, эритроциты $4{,}26\times10^{12}$/л, гематокрит 34,7%, тромбоциты 235×10^9/л, гемоглобин 121 г/л, нейтрофилы 81,2%, лимфоциты $9{,}9\times10^9$/л), коагулограмма (АЧТВ 24,3 сек., МНО 1,07, ПТИ 89,8%), общий анализ мочи (цвет соломенно-желтый, лейкоциты 1–3 (1/мкл), эпителий плоский 1–3 (1/мкл), белок – не обнаружен). Госпитализирована в отделение патологии беременности с предварительным диагнозом: «Беременность 32 недели. Тазовое предлежание плода. Угрожающие преждевременные роды. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Миома матки. Наружный генитальный эндометриоз. Первичное бесплодие в течение 7 лет». Назначена токолитическая терапия (нифедипин по 20 мг перорально каждые 4 ч.), профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 8 мг внутримышечно № 3).

25.09.2022 в 14.00 ч. на обходе дежурного врача предъявляет жалобы на выраженные боли внизу живота, больше в правой подвздошной области, дискомфорт в правой поясничной области. Объективный статус и данные влагалищного исследования – без изменений. С целью дифференциальной диагностики с острой хирургической патологией (острый аппендицит, тромбоз сосудов таза, кишечная непроходимость, обострение хронического пиелонефрита, почечная колика) и исключения акушерской патологии (разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) начат диагностический поиск. Выполнено по *cito* УЗИ органов брюшной полости (признаки диффузных изменений паренхимы печени, обнаружено незначительное количество свободной жидкости в

Рисунок. Микрофотографии образцов интраоперационной эксцизионной биопсии у беременной М., показывающие эндометриоидное поражение (окраска гематоксилин и эозин): а, б – фрагменты фиброзной ткани с железами эндометриоидного типа (увеличение ×200); в – кровоизлияния в брюшине (увеличение ×200); г – фиброзная ткань с хроническим воспалением, скопление моноцитов (увеличение ×200)



брюшной полости по правому флангу межпетельно до 39 мм, по левому – 29 мм, в селезеночном углу – 16 мм, по ребрам матки отмечается расширение вен до 8 мм), почек (признаки хронического пиелонефрита); плацентография (данных за отслойку плаценты не выявлено), КТГ (нормальный тип кривой по критериям FIGO), общий анализ крови (лейкоциты $13{,}3\times10^9$/л, эритроциты $3{,}55\times10^{12}$/л, гемоглобин 103 г/л, гематокрит 29,9%, нейтрофилы 71,1%), биохимический анализ крови (общий белок 65,1 г/л, СРБ 10,2 мг/л, общий билирубин 6,1 мкмоль/л, билирубин прямой 1,8 мкмоль/л, АСТ 12,3 Ед/л, АЛТ 16,8 Ед/л., креатинин 59,9 мкмоль/л, мочевая кислота 134,2 мкмоль/л, альфа-амилаза общая 46,1 Ед/л), общий анализ мочи (белок – отр., эпителий плоский 5–6–6 1/мкл), эпителий переходный 2–1 (1/мкл), лейкоциты 2–3 (1/мкл)). Проведена консультация хирурга: убедительных данных за острую хирургическую патологию нет. Принимая во внимание стабильную гемодинамику, отсутствие данных за хирургическую патологию на момент осмотра, рекомендовано: УЗИ органов брюшной полости с оценкой уровня свободной жидкости, контроль витальных функций, общих анализов крови и мочи через 2–4 ч с повторной консультацией хирурга, КТГ, спазмолитическая терапия. При ухудшении состояния беременной, нестабильной гемодинамике, изменении клинико-лабораторных показателей, нарастании объема свободной жидкости в брюшной полости – своевременно решить вопрос о диагностической лапаротомии, при экстренной акушерской ситуации – своевременно решить вопрос о родоразрешении путем операции кесарева сечения в неотложном порядке.

В 16.00 ч 25.09.2022 пациентка отмечает улучшение состояния на фоне стабильной гемодинамики, жалобы на боли внизу живота уменьшились. В 18:00 ч 25.09.2022 отмечает резкое усиление болей внизу живота, вызван хирург. По данным УЗИ в динамике: свободная жидкость в брюшной полости до 31 мм по левому флангу под селезенкой, в малом тазу за маткой 5 мм. В общем анализе крови – гемоглобин 92 г/л, лейкоциты $12{,}1\times10^9$/л, тромбоциты 219×10^9/л. По КТГ – нормальный тип кривой. Тошноты, рвоты, изжоги нет. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык влажный, чистый. Температура тела 36,7°С. Тоны сердца ясные, АД 112/71 мм рт. ст. (D=S), Пульс 95 уд. в мин. Акроцианоза нет. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 16 в мин. Отеков нет. Живот увеличен за счет беременной матки, не вздут, симметричный, мягкий при пальпации, участвует в акте дыхания, отмечается болезненность в правой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшины – положительные. Перистальтика выслушивается, активная. Матка в нормотонусе, с четкими контурами, безболезненная при пальпации во всех отделах. Тоны плода приглушены, ритмичные, до 160 уд./мин. Шевеления плода ощущает хорошо. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный. Воды не отходили. Выделения из половых путей светлые, слизистые. Выставлен диагноз: «Беременность 32 недели. Тазовое предлежание плода. Внутрибрюшное кровотечение. Угрожающие преждевременные роды. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Миома матки. Наружный генитальный эндометриоз. Первичное бесплодие в течение 7 лет». Принимая во внимание клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о наличии внутрибрюшного кровотечения (снижение уровня гемоглобина со 121 до 92 г/л, по данным УЗИ – нарастание свободной жидкости в брюшной полости до 31 мм по левому флангу под селезенкой, в малом тазу за маткой 5 мм), выполнены – лапаротомия, кесарево сечение в нижнем сегменте матки, ревизия органов брюшной полости, дренирование малого таза. Обезболивание – эндотрахеальная анестезия.

Выполнена нижнесрединная лапаротомия. В брюшной полости обнаружено 970 мл жидкой крови со сгустками. Проведена реинфузия отмытых эритроцитов с применением аппарата Sell Saver. Матка увеличена до 32 недель беременности, серозный покров ее не изменен. Интраоперационный диагноз: Внутрибрюшное кровотечение. Операция кесарева сечения выполнена без осложнений. Извлечен плод мужского пола массой 2090 г, длиной 46 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8–8 баллов, с признаками морфофункциональной незрелости. Совместно с хирургом произведена полная ревизия органов брюшной полости. Разрез на коже продлен с обходом пупка. По задней стенке матки определяются спайки, подпаян сальник и петли кишечника, справа и слева от матки имеются варикозно-расширенные вены, единичные эндометриоидные гетеротопии. Широкая связка матки справа имбибирована кровью, определяются узлы варикозно-расширенной вены, из которой подсачивает кровь – источник кровотечения. С целью гемостаза наложена гемостатическая губка. Кровотечение остановлено. Произведена эксцизионная биопсия ткани в области перфорации варикозно-расширенной вены. Травматических повреждений внутренних органов не выявлено, брюшная полость санирована, произведено дренирование малого таза через контрапертуру в правой подвздошной области. Контроль гемостаза – кровотечения нет. Моча по катетеру светлая, 150 мл. Общая кровопотеря составила 1470 мл (970 мл за счет интраабдоминального кровотечения, 500 мл – кесарево сечение). Проведены мероприятия по коррекции гиповолемии.

Гистопатологическое исследование образцов эксцизионной биопсии выявило эндометриоидное поражение (рисунок).

В послеоперационном периоде диагностирована посттеморрагическая анемия средней степени тяжести, в связи с чем, пациентка парентерально получала препараты железа. Дренаж удален на 3-и сутки.

Обсуждение

Клинический пример спонтанного интраабдоминального кровотечения в III триместре гестации вследствие активности ЭБ на фоне беременности демонстрирует стертость клинической симптомати-

ки, обуславливает сложность диагностики и выбора тактики ведения пациентки с редким осложнением и отсутствием ясного понимания клиницистами проблемы «эндометриоз и беременность». Золотым стандартом для постановки диагноза остается визуальный осмотр (лапароскопия, лапаротомия) и гистопатологическое исследование биоптатов.

На современном этапе развития акушерства оказание ургентной медицинской помощи беременным предусматривает возможность проведения лапароскопической операции при наличии экстренных показаний на любом сроке беременности, включая III триместр. Однако, в клинической практике в данные сроки гестации лапароскопия применяется крайне редко из-за технических особенностей, связанных со сроком беременности и большими размерами матки. Данное наблюдение вносит свой вклад в подтверждение положения о том, что эндометриоз – это не локальный патологический процесс (у данной пациентки эндометриоидная киста яичника была удалена за 2 года до наступления беременности), а хроническая, прогрессирующая, рецидивирующая болезнь с индивидуальными особенностями течения во время беременности [18, 19]. По данным многолетних наблюдений [18], более чем у половины пациенток, рецидив эндометриоза после оперативного лечения наступает к концу 2-го года. Проблема эндометриоза сложна и многогранна, как с патофизиологической, так и с клинической точек зрения. И в системных обзорах литературы, наряду с акцентом на осложнения эмбрио- (фето-) плацентарного комплекса, указывается на возможность внутрибрюшного кровотечения в III триместре беременности [4, 15–17, 20]. Данный случай относится именно к этой категории клинических наблюдений, где эндометриоз является главным фактором реализации спонтанного гемоперитонеума; при этом клинико-морфологическая диагностика ЭБ имела место до наступления настоящей беременности. Известно, что в III триместре беременности происходит гормональная перестройка, эволюционно закрепленная необходимостью подготовки организма беременной к родам; при этом возможно изменение чувствительности эндометриоидных гетеротопий к изменяющемуся соотношению эстрогены/прогестерон и может сопровождаться отторжением высоковаскуляризированных очагов эндометриоидной ткани с геморрагиями, некрозом и последующей перфорацией рядом расположенных сосудов (в данном случае – перфорация сосудистой стенки варикознорасширенной маточной вены) и развитием спонтанного гемоперитонеума [9, 17, 18].

Можно предположить, что наступление спонтанной беременности и ее относительно благоприятное течение связано с хирургическим лечением эндометриомы яичника, что способствовало коррекции иммунного, провоспалительного, ангиогенного статусов, нормализации связей в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники», рецептивности эндометрия, неосложненному течению периконцепционного этапа с формированием полноценной системы «мать-плацента-плод».

Дифференциальная диагностика болевого синдрома на фоне клинико- лабораторных данных воспалительного характера (лейкоциты $15{,}3\times10^9$/л, нейтрофилы 81,2%, СРБ 10,2 мг/л, положительный симптом раздражения брюшины), ассоциированного с активностью ЭБ и, в итоге, с развитием перфорации стенки варикозноизмененного сосуда, проводилась с острым аппендицитом, тромбозом вен таза, кишечной непроходимостью, обострением хронического пиелонефрита, почечной коликой, с такими акушерскими осложнениями, как разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и угрожающие преждевременные роды. Необходимо учитывать сложность постановки диагноза, так как трудности диагностики связаны с низкой информативностью ультразвуковых методов в поиске источника кровотечения. Ведение пациентки потребовало междисциплинарного взаимодействия врачей акушеров-гинекологов, хирургов, терапевтов, анестезиологов-реаниматологов.

Заключение

Эндометриоз остается «болезнью загадок и предположений» не только в этиопатогенетическом плане, но и в рамках клинической проблемы «ЭБ и беременность». Сохраняет свою актуальность накопление знаний и опыта при ведении беременных женщин, страдающих данной патологией, в силу отсутствия четких критериев персонального влияния, как беременности на клинические проявления эндометриоза, так и ЭБ на течение гестации, что сопряжено с развитием жизнеугрожающих осложнений в виде интраабдоминального кровотечения, требующего своевременной активной акушерской и хирургической тактики с целью избежания критического акушерского состояния, материнской и перинатальной смертности.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Endometriosis. Clinical Guidelines. Moscow; 2020. (in Russian)].
2. *Farland L.V., Prescott J., Sasamoto N., Tobias D.K., Gaskins A.J., Stuart J.J.* et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes. Obstet. Gynecol. 2019; 134(3): 527-36. https://dx.doi.org/10.1097/AOG. 0000000000003410.
3. *Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С.* Клиническое значение предикторных и диагностических индексов патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью, у женщин с эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2021; 70(5): 37-48. [Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Amosov M.S. Clinical significance of predictive and diagnostic indices of fetal pathology associated with placental insufficiency in women with endometriosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2021; 70(5): 37-48. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD58314.
4. *Ярмолинская М.И., Сейидова Ч.Н.* Влияние генитального эндометриоза на репродуктивную функцию течения беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2020; 69(3): 47-56. [Yarmolinskaya M.I., Seidova C.I. Influence of genital endometriosis on reproductive function during pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020; 69(3): 47-56. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD58314.

5. *Philippe R., Errico Z., Dan C.* Endometriosis and pregnancy outcome. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 406-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert. 2018.06.029.
6. *Дубровина С.О., Берлин Ю.Д., Гимбут В.С., Вовкочина М.А., Воронова О.В., Александрина А.Д.* Положительное влияние беременности на эндометриоз яичников – реальность или вымысел? Акушерство и гинекология. 2020; 5: 174-80. [Dubrovina S.O., Berlim J.D., Gimbut V.S., Vovkochina M.A., Voronova O.V., Alexandrina A.D. Positive effect of pregnancy on ovarian endometriosis - reality or fiction? Obstetrics and Gynecology. 2020; (5): 174-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.174-180.
7. *Carvalho L.F.P., Rossener R., Azeem A., Malvezzi H., Simões M., Agarwal A.A.* From conception to birth: how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life. Minerva Ginecol. 2013; 65(2): 181-98.
8. *Bailleux M., Bernard J.P., Benachi A., Deffieux X.* Ovarian endometriosis during pregnancy: a series of 53 endometriomas. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 100-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.037.
9. *Maggiore U.L.R., Ferrero S., Mangili G., Bergamini A., Inversetti A., Giorgione V.* et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(1): 70-103. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv045.
10. *Brosens I.A., Fusi L., Brosens J.J.* Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. Fertil. Steril. 2009; 92(4): 1243-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.091.
11. *Kohl S., Wölffer M., Mitter V., Rauchfuss M., Haeberlin F., Eberhard M.* et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. Fertil. Steril. 2017; 108(5): 806-14.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.025.
12. *Healy D.L., Breheny S., Halliday J., Jaques A., Rushford D., Garrett C., Talbot J.M., Baker H.W.* Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum. Reprod. 2010; 25(1): 265-74. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep376.
13. *Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kunoda K., Benagiano G.* Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil. Steril. 2012; 98(1): 30-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.024.
14. *Uccella S., Manzoni P., Cromi A., Marconi N., Gisone B., Miraglia A.* et al. Pregnancy after endometriosis: maternal and neonatal outcomes according to the location of the disease. Am. J. Perinatol. 2019; 36(Suppl. 2): S91-8. https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1692130.
15. *Katorza E., Soriano D., Stockheim D., Mashiach R., Zolti M., Seidman D.S., Schiff E., Goldenberg M.* Severe intraabdominal bleeding caused by endometriotic lesions during the third trimester of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 197(5): 501.e1-4. https://dx.doi.org /10.1016/j.ajog.2007.04.030.
16. *O'Leary S.M.* Ectopic decidualization causing massive postpartum intraperitoneal hemorrhage. Obstet. Gynecol. 2006; 108(3, Pt.2): 776-9. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000200596.98039.e5.
17. *Schweitzer K.J., van Bekkum E., de Groot C.J.M.* Endometriosis with intestinal perforation in term pregnancy. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 93(2): 152-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.01.022.
18. *Leeners B., Damaso F., Ochsenbein-Kolble N., Farquhar C.* The effect of pregnancy on endometriosis – facts or fiction? Hum. Reprod. Update. 2018; 24(3): 290-9. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy004.
19. *Harada T., Taniguchi F., Amano H., Kurozawa Y., Ideno Y., Hayashi K.* Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomiosis: A large cohort of the Japan environment and childrens study. PLos One. 2019; 14(8): e0220256. https://dx.doi.org/10.137/journal.pone.0220256.
20. *Денисова В.М., Ярмолинская М.И.* Наружный генитальный эндометриоз и беременность: различные грани проблемы. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64(1): 44-52. [Denisova V.M., Yarmolinskaya M.I. External genital endometriosis and pregnancy: various facets of the problem. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2015; 64(1): 44-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD58314.

Поступила 26.12.2022
Принята в печать 09.02.2023
Received 26.12.2022
Accepted 09.02.2023

Сведения об авторах:
Тезиков Юрий Владимирович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, yra.75@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-8946-501X, Researcher ID: C-6187-2018, SPIN-код: 2896-6986, Author ID: 161372, Scopus Author ID: 6603787595, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Липатов Игорь Станиславович, профессор, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, i.lipatoff2012@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7277-7431, Researcher ID: C-5060-2018, SPIN-код: 9625-2947, Author ID: 161371, Scopus Author ID: 6603787595, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Тезикова Татьяна Аркадьевна, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, +7(927)263-39-94, t-tezikova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9747-9588, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.
Калинкина Ольга Борисовна, доцент, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, maiorof@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1828-3008, Researher ID: I-3529-2014, SPIN-код: 1260-6181, Author ID: 335830, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Зуморина Эллина Маратовна, врач акушер-гинеколог, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, +7(846)958-24-18, ellina.zumorina@yandex.ru, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.
Амосов Михаил Сергеевич, врач акушер-гинеколог, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, +7(846)958-24-18, jyckee@mail.ru, 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org 0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Юрий Владимирович Тезиков, yra.75@inbox.ru

Authors, information:
Yurii V. Tezikov, Professor, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, yra.75@inbox.ru, Researcher ID: C-6187-2018, SPIN-код: 2896-6986, Author ID: 161372, Scopus Author ID: 6603787595, https://orcid.org/0000-0002-8946-501X, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Igor S. Lipatov, Professor, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, i.lipatoff2012@yandex.ru, Researcher ID: C-5060-2018, SPIN-код: 9625-2947, Author ID: 161371, Scopus Author ID: 6603787595, https://orcid.org/0000-0001-7277-7431, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Tatiana A. Tezikova, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Perinatal Center, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, +7(927)263-39-94, t-tezikova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9747-9588, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159.

Olga B. Kalinkina, Associate Professor, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(846)958-24-18, maiorof@mail.ru, Researher ID: I-3529-2014, SPIN-код: 1260-6181, Author ID: 335830, https://orcid.org/0000-0002-1828-3008, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Ellina M. Zumorina, doctor obstetrician-gynecologist, Perinatal Center, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, +7(846)958-24-18, ellina.zumorina@yandex.ru, SPIN-код: 9924-2273, Author ID: 1105503, https://orcid.org/0000-0002-0140-5566, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159.
Mikhail S. Amosov, doctor obstetrician-gynecologist, Perinatal Center, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, +7(846)958-24-18, jyckee@mail.ru, SPIN-код: 5800-6716, Author ID: 1095765, https://orcid.org/0000-0002-7487-3280, 443095, Russia, Samara, Tashkentskaya str., 159.
Victor L. Tyutyunnik, Professor, Dr. Med. Sci., 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.
Natalia E. Kan, Professor, Dr. Med. Sci., Deputy Director for 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.
Corresponding author: Yurii V. Tezikov, yra.75@inbox.ru

Т.В. КИРСАНОВА[1], А.И. САЗОНОВА[1], Н.И. КЛИМЕНЧЕНКО[1],
Р.М. ЕСАЯН[1], Ю.А. ГЕРАСИМОВ[1], Е.Е. САХНОВА[2]

HELLP-СИНДРОМ У БЕРЕМЕННОЙ С СОЛЬТЕРЯЮЩЕЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Актуальность: *Показатели фертильности при классической форме врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) существенно снижены. HELLP-синдром – тяжелое осложнение беременности, проявляющееся развитием гемолиза, повышением печеночных трансаминаз и тромбоцитопений. В настоящее время не разработаны единые рекомендации по ведению беременности при ВДКН, в особенности при развитии гипертензивных синдромов.*
Описание: *Представлено клиническое наблюдение развития HELLP-синдрома в III триместре беременности у пациентки с сольтеряющей формой ВДКН. Сложностью ведения данной пациентки являлась дискордантность клинических симптомов: артериальной гипертензии в рамках HELLP и гипонатриемии по причине декомпенсации ВДКН. Проведен анализ возможных механизмов осложнения беременности у данной пациентки. В связи с тем, что подобных клинических случаев в литературе нет, данный клинический случай заслуживает внимания акушеров-гинекологов как пример влияния соматической патологии на развитие осложнений беременности.*
Заключение: *Пациенты с ВДКН во время беременности относятся к группе риска развития осложнений, что требует участия междисциплинарной команды, включающей акушера-гинеколога, эндокринолога, терапевта, анестезиолога, неонатолога.*

Ключевые слова: *HELLP-синдром, преэклампсия, ВДКН, 21-гидроксилаза, беременность.*

Вклад авторов: Кирсанова Т.В. – концепция и дизайн исследования, общее руководство; Сазонова А.И. – сбор и обработка материала; Кирсанова Т.В., Сазонова А.И., Герасимов Ю.А., Сахнова Е.Е. –написание текста; Клименченко Н.И., Есаян Р.М. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Сазонова А.И., Клименченко Н.И., Есаян Р.М., Герасимов Ю.А., Сахнова Е.Е. HELLP-синдром у беременной с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников. Акушерство и гинекология. 2023; 3: 149-154
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.314

T.V. KIRSANOVA[1], A.I. SAZONOVA[1], N.I. KLIMENCHENKO[1],
R.M. ESAYAN[1], YU.A. GERASIMOV[1], E.E. SAKHNOVA[2]

HELLP SYNDROME IN A PREGNANT WOMAN WITH A SALT-WASTING FORM OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Relevance: *Fertility rate in women with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) is significantly reduced. HELLP syndrome is a severe complication of pregnancy characterized by the development of hemolysis, increased hepatic transaminases and thrombocytopenia. Currently, there are no uniform recommendations for the management of pregnant women with CAH, especially the patients with hypertensive syndromes.*
Case report: *The clinical observation of the HELLP syndrome development in the third trimester of pregnancy in a patient with a salt-wasting form of CAH is presented. The management of this patient was complicated by the discordance of clinical symptoms, namely, arterial hypertension in the HELLP syndrome and hyponatremia due to the CAH decompensation. Possible mechanisms of pregnancy complications in this patient were analyzed. Since*

there are no similar clinical cases in the literature, this clinical case should be considered as an example of the influence of somatic pathology on the development of pregnancy complications by obstetricians and gynecologists.
Conclusion: *Pregnant women with CAH are at risk of complications and should be managed by an interdisciplinary team including an obstetrician-gynecologist, endocrinologist, therapist, anesthesiologist, and neonatologist.*

Keywords: *HELLP syndrome, preeclampsia, CAH, 21-hydroxylase, pregnancy.*

Authors' contributions: Kirsanova T.V. – developing the concept and design of the study, general supervision; Sazonova A.I. – collecting and processing the material; Kirsanova T.V., Sazonova A.I., Gerasimov Yu.A., Sakhnova E.E. – writing the text; Klimenchenko N.I., Esayan R.M. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article was prepared without sponsorship.
Patients' Consent for Publication: The patient provided an informed consent for the publication of her data.

For citation: Kirsanova T.V., Sazonova A.I., Klimenchenko N.I., Esayan R.M., Gerasimov Yu.A., Sakhnova E.E. HELLP syndrome in a pregnant woman with a salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (3): 149-154 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.314

Во всем мире развитие HELLP-синдрома и иных вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА) в акушерской практике остается одной из причин значительной материнской заболеваемости и смертности, а также неблагоприятных перинатальных исходов [1, 2]. ТМА – это всеобъемлющий термин, используемый для описания любого состояния, характеризующегося поражением эндотелия и развитием неиммунной тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии с различной степенью поражения органов, при этом HELLP-синдром является основным вариантом ТМА при беременности, однако за ним могут скрываться и более грозные причины, такие как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС). При этом, за последнее пятилетие отмечена определенная тенденция к увеличению частоты HELLP-синдрома. Возможно, это связано не только с абсолютным приростом пациенток, но и с появлением ТМА-настороженности и совершенствованием методов диагностики. HELLP-синдром до сих пор считается осложненным течением тяжелой преэклампсии (ПЭ), однако в последнее время появились теории обособленности его от самой ПЭ [3]. Вопрос о причинах различий фенотипа ПЭ и HELLP-синдрома остается открытым, предположений, объясняющих эти различия, множество.

В одной из наших предыдущих работ мы выявили почти в два раза менее выраженный дисбаланс между про- и антиангиогенными плацентарными факторами (sFlt/PlGF) при HELLP-синдроме, нежели при тяжелой ПЭ и в полтора раза менее выраженный, чем при умеренной ПЭ [4]. Эта находка позволила нам предположить, что HELLP-синдром не является более тяжелым вариантом ПЭ. ТМА при нем только запускается дисбалансом между sFlt и PlGF, таким образом ПЭ является всего лишь триггером для развития HELLP-синдрома. Для реализации HELLP-синдрома помимо дисбаланса sFlt-1/PLGF необходимы дополнительные факторы риска генерализованного эндотелиального повреждения: теория «двойного удара» универсальна для всех вариантов ТМА. При этом этим вторым ударом могут стать АФС, избыточная активация системы комплемента, а также экстрагенитальная патология и ее терапия, которые становятся достаточным фоном для реализации ТМА в случае развития ПЭ.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это вариант хронической первичной надпочечниковой недостаточности, при котором из-за генетического дефекта происходит снижение синтеза кортизола, альдостерона и увеличивается синтез надпочечниковых андрогенов. Тяжелые классические формы ВДКН, сопровождающиеся практически полным выпадением активности фермента, встречаются, в среднем, у 1 на 10000 населения. Лечение включает замещение кортизола с помощью препаратов глюкокортикидов, при сольтеряющей форме дополнительно проводится лечение минералокортикоидами. Основная сложность лечения заключается в балансе между передозировкой препаратов и гиперандрогенией. У многих женщин с классическими формами ВДКН фертильность нередко снижена по причине гиперандрогении, психо-социальных и других факторов [5].

Существует мало исследований, посвященных вопросу ведения беременных с ВДКН [6, 7]. Коррекцию терапии обычно проводят эмпирически, основываясь на клинической картине, уровне артериального давления (АД), электролитах крови, в связи с отсутствием критерием оценки компенсации. Считается, что потребность в глюко- и минералокортикоидах во время беременности резко возрастает, особенно во II и III триместре, когда может развиться декомпенсация заболевания и ортостатическая гипотензия [6]. Однако в недавнем исследовании Bothou C. et al. (2020) [7] было показано, что в рутинной практике дозы глюко- и минералокортикоидов могли как повышаться, так и снижаться. Это ставит перед клиницистами вопрос, не связано ли понижение доз с развитием гипертензивных синдромов – гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, HELLP-синдрома и т.д. В литературе данные об их распространенности и тактике лечения при ВДКН отсутствуют.

В данном клиническом наблюдении представлен случай развития HELLP-синдрома в III триместре беременности у пациентки с сольтеряющей формой ВДКН.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р., 32 лет. С детства наблюдалась у эндокринологов по поводу ВДКН, сольтеряющей формы (гомозиготная мутация I2spl + гетерозиготная мутация P30l). До беременности получала преднизолон по 2,5 мг утром и вечером и флудрокортизон по 50 мкг утром и 25 мкг вечером. На этом фоне менструальный цикл регулярный, клинически и лабораторно компенсирована. Беременность наступила в результате ЭКО (проводилось по мужскому фактору).

На ранних сроках беременности стала отмечать тягу к соленой пище. По данным лабораторного обследования обнаружена незначительная гипонатриемия (натрий 135,4 ммоль/л), в связи с чем на 13-й неделе доза флудрокортизона увеличена до 50 мкг 2 раза в сутки. По показателям АД – нормотензия. По остальным показателям и клинически компенсация, дозы преднизолона не менялись. Также в I триместре выявлен субклинический гипотиреоз: ТТГ 3,42 мкМЕ/мл (0,1–2,5) + положительные антитела к ТПО, назначен левотироксин натрия в дозе 50 мкг, на этом фоне ТТГ в пределах целевых значений.

Пренатальный скрининг I триместра: риск преэклампсии до 37 недель 1:24, риск синдрома задержки развития плода 1:13, PLGF 0,272, в связи с чем назначены препараты ацетилсалициловой кислоты (кардиомагнил) в дозе 150 мг/сут.

На 24-й неделе маркеры преэклампсии: PLGF 63,14 пг/мл (240–1555), SFLT-1 7103 пг/мл (950–6750), SFLT-1/PLGF 112,5 (1,1–8,3). На 26-й неделе выявлен гестационный сахарный диабет, находилась на диетотерапии, при самоконтроле показатели в пределах целевых значений.

На 32-й неделе пациентка впервые стала отмечать повышение АД до 140/95 мм рт. ст. Маркеры преэклампсии: PLGF 93,56 пг/мл (240–1555), SFLT-1 13408 пг/мл (950–6750), SFLT-1/PLGF 143,3 (1,1–8,3). К терапии был добавлен препарат метилдопа 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день. В связи с сохранением гипонатриемии (132–135 ммоль/л), а также сухостью во рту, жаждой, тягой к соленой пище и отсутствием повышения гематокрита, от коррекции дозы флудрокортизона было решено воздержаться, назначен питьевой режим. На фоне проводимой антигипертензивной терапии по данным суточного мониторирования АД отмечалась положительная динамика.

На 35-й неделе отметила повышение АД до 160 и 110 мм рт. ст., боли за грудиной с иррадиацией в обе лопатки и в позвоночник. В экстренном порядке госпитализирована, при поступлении АД 130/96 мм рт.ст. В течение нескольких часов присоединились жалобы на умеренную головную боль, боль в правом подреберье и в эпигастральной области. Проведено УЗИ плода: показатели массы плода 23,4 процентиль, нарушение маточно-плацентарного кровотока – тип кровотока 1. Фето-плацентарный кровоток в пределах нормы. Тахикардия у плода в течение исследования.

Были получены результаты дообследования, среди которых обращало внимание повышение АЛТ до 165 Ед/л (0–40), АСТ – до 262,3 Ед/л (0–40,0), ЛДГ – до 743 Ед/л (207–414), небольшое снижение натрия – 133,7 (135–148), уровень калий в норме – 3,9 (3,3–5,5). По данным общего анализа крови тромбоциты 93×109, при пересчете по Фонио – 96×10^9. Альбумин-креатининовое соотношение – 72,75 (до 30), белок в моче – 0,13 ммоль/л (до 0,2). Комплемент С3 – 82 мг/дл (90–180), комплемент С4 – 30,9 мг/дл (10–40), СН 50% функциональной активности комплемента – 19,9 (101–300). При повторном исследовании в течение часа отмечалось прогрессирующее снижение тромбоцитов до 47×109. Также по биохимии нарастание цитолиза: АЛТ 332,5 Ед/л (0,0–40,0), АСТ 577,3 Ед/л (0–40,0), ЛДГ 938,7 Ед/л (207–414), усугубление гипонатриемии до 129 ммоль/л.

Клиническая картина беременности и терапии в динамике представлена на рисунке.

В качестве экстренной подготовки к родоразрешению пациентке проведена инфузионная терапия, введен гидрокортизона сукцинат 100 мг внутривенно (для снижения риска развития острой надпочечниковой недостаточности). Родоразрешена путем операции кесарева сечения. Родился мальчик массой 2390 г, длиной 47 см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 8, на 5-й – 9 баллов. Неонатальный скрининг на ВДКН – отрицательный. Клинически и лабораторно нарушений функции надпочечников у новорожденного нет.

После родоразрешения пациентке продолжена инфузионная, гипотензивная терапия, введе-

Рисунок. Клиническая картина беременности и терапии в динамике

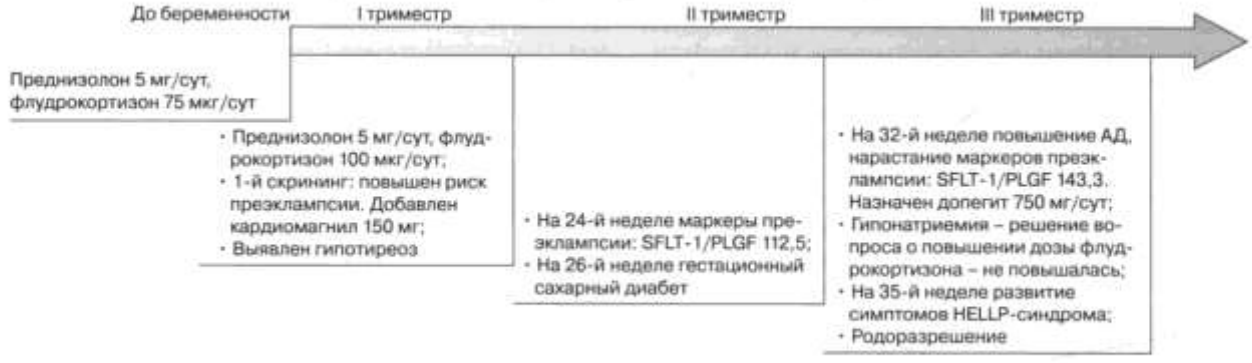


Таблица. Основные лабораторные показатели пациентки Р. после госпитализации

Показатель	Референсные значения	При поступлении	Через 1 час	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	14-е сутки
АЛТ, Ед/л	0–40,0	165,1	332,5	130,0	67,6	97,3	26,4
АСТ Ед/л	0–40,0	262,3	577,3	125,6	40,6	71,4	22,5
ЛДГ, Ед/л	207–414	743,1	938,7	458,5	477,4	410,6	–
Тромбоциты, 10^9/л	133–348	93	47	71	101	325	431

ние гидрокортизона сукцината по 50 мг каждые 8 ч. Проводился плазмообмен из рассчета 30 мл/кг в течение 3 дней с постепенным «отлучением». До начала плазмообмена исключен тяжелый дефицит ADAMTS 13 (уровень активности составил 68%), а также были исследованы антитела к кардиолипину, бета-2 гликопротеину 1 и волчаночный антикоагулянт, они оказались отрицательными. Со 2-х суток после родов возобновлена таблетированная терапия преднизолоном в удвоенной дозе – по 1 таблетке 2 р/д, кортинефф – по ½ таблетки 2 р/д. С 3-х суток постепенное снижение доза преднизолона до ½ таблетки 2 р/д. На этом фоне отмечалась нормализация АД. По данным лабораторного обследования со 2-х по 5-е сутки после родоразрешения постепенное повышение тромбоцитов с 71 до 325×10^9, снижение АЛТ со 130 до 67,6 Ед/л (таблица).

Через 2 недели после родов по данным обследования пациентки нормализовались все показатели: тромбоциты 431×10^9, АЛТ 26,4 Ед/л (до 40), АСТ 22,5 Ед/л (до 40). Однако обращал на себя внимание повышенный 17ОН-прогестерон 415,4 нмоль/л (менее 6 нмоль/л), при нормальных показателях андростендиона и тестостерона. Причина дискордантности данных показателей в данном случае не ясна, доза преднизолона оставлена прежняя. Сохранялась гипонатриемия до 126,8 ммоль/л (135–148), отмечала сухость во рту, жажду, тягу к соли. Скорректирована доза флудрокортизона. Через 3 месяца после родов находится на обычной терапии, принимаемой до беременности – по лабораторным и клиническим признакам скомпенсирована. Повторно исследованы антифосфолипидные антитела – все значения в пределах нормы.

Обсуждение

Представленное нами наблюдение уникально. Это первое описание развития HELLP-синдрома при ВДКН. Отчасти, то, что в мировой литературе еще нет случаев HELLP-синдрома при ВДКН, связано со снижением фертильности у этих пациенток. Исследования показывают низкий процент наступления беременности у женщин с ВДКН по сравнению с общей популяцией, для наступления беременности им часто требуются вспомогательные репродуктивные технологии [8, 9]. Кроме этого, частота ранних репродуктивных потерь у женщин с ВДКН достигает 36% [10], что может быть объяснено сочетанием избытка андрогенов и недостаточности кортизола. В одном из исследований сообщалось о влиянии на фертильность психосоциальных факторов, в том числе из-за ранее проведенных оперативных вмешательствах на половых органах, опасений о наследовании заболевания и др. [11] Основную сложность ведения ВДКН при беременности представляет то, что на беременность нельзя экстраполировать маркеры оценки компенсации заболевания в связи с физиологическими гестационными изменениями, поэтому лечить приходится, опираясь только на клиническую картину. По мере совершенствования терапии и лабораторной диагностики в будущем таких пациенток должно становиться все больше. Недавние сообщения говорят о том, что при соблюдении терапевтического режима, тщательном наблюдении как акушера-гинеколога, так и эндокринолога, исходы таких беременностей в целом благоприятны [6, 7].

Как известно, беременность можно рассматривать как состояние гиперкортицизма из-за активизации всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, уровни связанного кортизола увеличиваются из-за увеличения глобулина, связывающего кортикостероиды при высоком уровне эстрогена во время беременности [12]. В связи с этим клинические рекомендации как мирового, так и российского эндокринного общества предполагают эмпирическое увеличение дозы обоих компонентов заместительной терапии на 20–40% [5, 13, 14]. Однако это предположение основано на низком уровне доказательности. Целью наблюдения за беременными с ВДКН является поддержание заместительной терапии на уровне, позволяющем, с одной стороны, избежать побочных эффектов (например, гестационного диабета, избыточной массы тела, развития или усугубления артериальной гипертензии), с другой, – не стать причиной осложнений при недостаточности лечения (адреналовый криз, электролитный дисбаланс). При этом до сих пор во всем мире коррекция доз заместительной терапии как глюкокортироидами, так и флудрокортизоном проводится индивидуально.

У нашей пациентки отмечалась дискордантность клинических симптомов (гипертензия как проявление ПЭ) и симптомов обезвоживания с гипонатриемией (как симптом недостатка флудрокортизона). В связи с этим встал непростой вопрос: увеличивать ли дозу препарата, усугубляя артериальную гипертензию, или, наоборот, снижать дозу, несмотря на симптомы, с целью уменьшить дозы антигипертензивной терапии. В связи с тем, что подобных клинических случаев в литературе нет, а вероятность быстрого нарастания тяжести ПЭ была выше, чем вероятность прогрессии гипонатриемии, мы воздержались от коррекции дозы флудрокортизона. Естественно, вопрос по тактике ведения беременных с ВДКН при

развитии гипертензивных осложнений требует дальнейшего изучения.

Интересно проследить связь развития ТМА при ВДКН. В литературе хорошо описана обратная ситуация, когда проявлением ТМА является остро возникшая надпочечниковая недостаточность, именно она является наиболее распространенным эндокринным проявлением как АФС, так и аГУС и ТТП [15, 16]. По данным Espinosa G. et al. у 36% пациентов первым клиническим проявлением АФС была именно надпочечниковая недостаточность [17]. При этом механизм реализации данного осложнения включает как возможный тромбоз на уровне микроциркуляторного русла, так и более крупные артериальные или венозные тромбозы с последующим кровоизлиянием в кору надпочечников, кроме того, имеются описания и непосредственного повреждающего действия аутоантител, которые нередки у пациентов с АФС.

Случаев же описания ТМА при ВДКН даже вне беременности нет. Возможно, это связано с тем, что такие пациенты получают терапию глюкокортикоидами и в случае развития аутиммунного процесса (например, приобретенной ТТП или катастрофического АФС), он быстро будет купирован.

С другой стороны, до 40% пациентов с мутацией в гене 21-гидроксилазы, имеют мутации в соседнем гене, кодирующем С4-компонент комплемента. Компонент С4, ключевая молекула в системе комплемента, является одним из главных компонентов врожденного иммунитета. Множество исследований показали, что люди с дефицитом С4 склонны не только к инфекционным, но и аутоиммунным заболеваниям [18]. У нашей пациентки не было мутаций в гене *С4*, однако во время беременности был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, что может косвенно указывать на такую взаимосвязь. Мы дважды исследовали антифосфолипидные антитела нашей пациентке, они оказались отрицательными. Кроме того, нормальный уровень ADAMTS 13 позволил исключить приобретенную ТТП, основным механизмом которой является выработка антител к ADAMTS 13. При этом стоит отметить, что мы также исследовали уровень С4, который оказался нормальным, однако общая гемолитическая активность комплемента и С3 были снижены. Такое снижение хорошо известно при ПЭ [19].

По-видимому, в нашем случае главной причиной реализации HELLP-синдрома послужила дефектная инвазия трофобласта и развитие ПЭ, ведь значения PLGF на первом скрининге были катастрофически низкими и свидетельствовали о крайне плохой первой волне инвазии. По данным Bothou C. et al. (2020) лишь 7 из 120 пациентов со всеми причинами хронической надпочечниковой недостаточности развили ПЭ, что в целом является среднепопуляционным процентом развития данного осложнения [7]. Однако нельзя не обратить внимание на то, что в этой когорте 25 пациенток были родоразрешены досрочно, при этом 31 пациентка имела хроническую артериальную гипертензию, что усложняет диагностику ПЭ.

Вероятнее всего, мы с помощью заместительной терапии позволили такой беременности не прерваться, а, назначив ацетилсалициловую кислоту, дали возможность «отсрочить» дебют ПЭ. Однако развитие HELLP-синдрома говорит о вероятности довольно быстрой декомпенсации при длительном течении ишемии плаценты и наличии тяжелой соматической патологии. Именно поэтому, не дожидаясь регресса симптомов ТМА после родов, мы инициировали плазмообмен. Выполненный нами плазмообмен ускорил восстановление и нормализовал избыточную активацию системы комплемента.

Заключение

В данном клиническом случае обращает на себя внимание сложность коррекции терапии ВДКН при развитии артериальной гипертензии, а в дальнейшем HELLP-синдрома. При беременности не применимы обычные маркеры компенсации заболевания, потому оценка проводится по неспецифическим клиническим признакам (жажда, обезвоживание или, наоборот, отеки), по уровню АД, а также по уровням электролитов. У нашей пациентки отмечалась дискордантность клинических симптомов (повышение АД как проявление HELLP-синдрома) и симптомов обезвоживания с гипонатриемией (как симптом недостатка флудрокортизона). В связи с этим встал непростой вопрос: увеличивать ли дозу препарата, усугубляя артериальную гипертензию, или, наоборот, снижать дозу, несмотря на симптомы, с целью уменьшить дозы антигипертензивной терапии. В связи с тем, что подобных клинических случаев в литературе нет, этот вопрос остается открытым, что требует дальнейшего изучения тактики ведения беременных с ВДКН и другими видами надпочечниковой недостаточности при развитии гипертензивных осложнений. Таким образом, беременные с эндокринной патологией должны быть отнесены к группе высокого риска осложнений беременности и должны находиться под тщательным мониторингом мультидисциплинарной команды.

Литература/References

1. *Rao D., Chaudhari N.K., Moore R.M., Jim B.* HELLP syndrome: a diagnostic conundrum with severe complications. BMJ Case Rep. 2016; 2016: bcr2016216802. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-216802.
2. *Erkılınç S., Eyi E.G.Y.* Factors contributing to adverse maternal outcomes in patients with HELLP syndrome. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(21): 2870-6. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1359528.
3. *George J.N., Nester C.M., McIntosh J.J.* Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2015; 2015: 644-8. https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.644.
4. *Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шмаков Р.Г.* HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 46-55. [Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Kolyvanova A.I., Iina I., Shmakov R.G. HELLP-syndrome: its clinical and laboratory features and imbalance of placental angiogenic factors. Obstetrics and Gynecology. 2018; (7): 46-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.46-55.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром). 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation.

Clinical guidelines. Congenital dysfunction of the adrenal cortex (adrenogenital syndrome). 2021. (in Russian)].

6. *Yuen K.C.J., Chong L.E., Koch C.A.* Adrenal insufficiency in pregnancy: Challenging issues in diagnosis and management. Endocrine. 2013; 44(2): 283-92. https://dx.doi.org/10.1007/s12020-013-9893-2.
7. *Bothou C., Anand G., Li D., Kienitz T., Seejore K., Simeoli C.* et al. Current management and outcome of pregnancies in women with adrenal insufficiency: experience from a multicenter survey. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 105(8): E2853-E2863. https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa266.
8. *Vila G., Fleseriu M.* Fertility and pregnancy in women with hypopituitarism: a systematic literature review. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 105(3): 55-67. https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz112.
9. *Björnsdottir S., Cnattingius S., Brandt L., Nordenström A., Ekbom A., Kämpe O., Bensing S.* Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(12): 5249-57. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0108.
10. *Remde H., Zopf K., Schwander J., Quinkler M.* Fertility and pregnancy in primary adrenal insufficiency in Germany. Horm. Metab. Res. 2016; 48(5): 306-11. https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1565183.
11. *Hagenfeldt K., Janson P.O., Holmdahl G., Falhammar H., Filipsson H., Frisén L.* et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum. Reprod. 2008; 23(7): 1607-613. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/den118.
12. *Duthie L., Reynolds R.M.* Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. Neuroendocrinology. 2013; 98(2): 106-15. https://dx.doi.org/10.1159/000354702.
13. *Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W., Barthel A., Don-Wauchope A., Hammer G.D.* et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101(2): 364-89. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1710.
14. *Jung C., Ho J.T., Torpy D.J., Rogers A., Doogue M., Lewis J.G.* et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(5): 1533-40. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2395.
15. *Uthman I.W., Salti I., Khamashta M.* Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Lupus. 2006; 15(8): 485-9. https://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu2318rr.
16. *Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M., Thrombotic C.* Uremic syndrome are distinct pathologic entities a review of 56 autopsy cases. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127(7):834-9. https://dx.doi.org/10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
17. *Espinosa G., Santos E., Cervera R., Piette J.C., de la Red G., Gil V.* et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine (Baltimore). 2003; 82(2): 106-18. https://dx.doi.org/10.1097/00005792-200303000-00005.
18. *Chen W., Xu Z., Nishitani M., Van Ryzin C., McDonnell N.B., Merke D.P.* Complement component 4 copy number variation and CYP21A2 genotype associations in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum. Genet. 2012; 131(12): 1889-94. https://dx.doi.org/10.1007/s00439-012-1217-8.
19. *Banadakoppa M., Balakrishnan M., Yallampalli C.* Common variants of fetal and maternal complement genes in preeclampsia: pregnancy specific complotype. Sci. Rep. 2020; 10(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60539-9.

Поступила 26.12.2022
Принята в печать 24.03.2023
Received 26.12.2022
Accepted 24.03.2023

Сведения об авторах:
Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., в.н.с. института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(926)248-45-60, a_tatya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1470-4311, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сазонова Анна Игоревна, к.м.н., врач-эндокринолог терапевтического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(909)961-08-91, anyta_sazonova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1776-0124, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Клименченко Наталья Ивановна, к.м.н., с.н.с. I акушерского отделения патологии беременности, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(903)756-45-72, n_klimenchenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9901-225X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Герасимов Юрий Анатольевич, заведующий по клинической работе отделения анестезиологии-реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(926)123-05-93, y_gerasimov@oparina4.ru, https://orcid.org/0009-0002-8988-2777, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Есаян Роза Михайловна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(926)395-81-06, r_esayan@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6808-113X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сахнова Екатерина Евгеньевна, ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, sakhnova.ee@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7102-5323, 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23.
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Валерьевна Кирсанова, a_tatya@mail.ru

Authors' information:
Tatyana V. Kirsanova, PhD, Leading Researcher at the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)248-45-60, a_tatya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1470-4311, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Anna I. Sazonova, PhD, endocrinologist at the Internal Medicine Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(909)961-08-91, anyta_sazonova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1776-0124, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Natalya I. Klimenchenko, PhD, Senior Researcher at the 1st Obstetric Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(903)756-45-72, n_klimenchenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9901-225X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Yurii A. Gerasimov, anesthesiologist at the ICU Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)123-05-93, y_gerasimov@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0009-0002-8988-2777, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Roza M. Esayan, PhD, Head of the Internal Medicine Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(926)395-81-06, r_esayan@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6808-113X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Ekaterina E. Sakhnova, endocrinologist, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow Department of Health, sakhnova.ee@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7102-5323, 111539, Russia, Moscow, Veshnyakovskaya str., 23.
Corresponding author: Tatyana V. Kirsanova, a_tatya@mail.ru

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В СОЧЕТАНИИ С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА»

22 февраля 2023 г., Москва

Эксперты: Драпкина О.М., Балан В.Е., Баранов И.И., Волкова С.А., Громова О.А., Куняева Т.А., Ливзан М.А., Мареев В.Ю., Павлович С.В., Пономарев Р.В., Савельева И.В., Серов В.Н., Соколова Т.М., Стуклов Н.И., Стуров В.Г., Ткачева О.Н., Ших Е.В.

Железодефицитная анемия (ЖДА) занимает первое место среди всех анемий (80–90%) [1, 2] и является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Согласно данным крупнейшего международного исследования, примерно 1,2 млрд человек во всем мире имеют ЖДА, в то время как латентный дефицит железа (ЛДЖ) встречается в 2 раза чаще [3, 4]. Наиболее уязвимыми группами по развитию железодефицитных состояний (ЖДС) являются дети раннего возраста, подростки, женщины фертильного возраста и беременные, люди пожилого возраста [5].

По данным ВОЗ, распространенность анемии среди населения в целом во всем мире составляет 43%, наиболее часто встречается у детей дошкольного возраста (43%) и у беременных женщин (38%), однако и 30% небеременных женщин страдают от этой патологии[1]. В Российской Федерации, по данным различных авторов, ЖДА выявляется у 6–30% населения [6]. При диспансеризации у женщин ЖДА была выявлена в 12–13% случаев, наиболее часто (до 21–22%) в возрасте 40–49 лет. У мужчин частота выявления ЖДА составила от 2,8% (при диспансеризации) до 5,1% (при обращении за медицинской помощью), наиболее часто (до 21%) в возрасте 60–69 лет [7].

Результаты наблюдательного исследования (2020) с участием 4451 пациентов старше 50 лет показали, что общая распространенность ЛДЖ составила 8,8%, среди женщин – 10,9%, среди мужчин – 6,3%. Интересной находкой данного исследования было то, что у пациентов с ЛДЖ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ферритина в течение 14 лет наблюдения отмечалось увеличение показателя смертности на 58%. Это позволяет сделать вывод, что наличие в течение длительного периода ЛДЖ ассоциируется с повышенным риском смерти [8]. Согласно подсчетам экспертов в рамках проекта SUPER IRON, ЛДЖ обнаруживается у 20–30% людей, а риск развития ЖДА имеют 50–86% женщин [9]. По данным других исследователей, частота анемий особенно высока у пожилых: у лиц старше 65 лет превышает 10%, старше 85 лет – 20%, в стационарах достигает 40%, у пациентов домов престарелых – 50–65% [10, 11].

Отдельную проблему представляют собой дефицит фолатов и фолиеводефицитарная анемия (ФДА). Данных о распространенности фолиевой кислоты (ФК) в России нет. Касательно ситуации в мире, распространенность дефицита ФК была >20% во многих странах с более низким экономическим развитием, но обычно составляла <5% в странах с экономикой с более высокими доходами. Только в 11 из 18 исследований измерение ФК в эритроцитах подтверждало распространенность фолиевой недостаточности, которая в большинстве случаев составляла >40% [12]. Установлено, что дефицит ФК связан с низкой материальной обеспеченностью, злоупотреблением алкоголем и распространенностью наследственных гемолитических анемий [13].

22 февраля 2023 г. под председательством академика РАН О.М. Драпкиной под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялся Совет экспертов «Лечение и профилактика железодефицитных состояний на современном этапе в условиях реальной клинической практики. Место комбинированных лекарственных препаратов железа в сочетании с фолиевой кислотой при лечении ЖДА и дефицита железа», на котором ведущие практикующие специалисты страны по ЖДС в различных областях медицины рассмотрели вопросы диагностики и лечения пациентов с дефицитом железа и ФК в реальной клинической практике.

Учитывая высокую распространенность ЖДС, меняющиеся представления о патогенезе ЖДА, тесную взаимосвязь железа и ФК в различных метаболических процессах, экспертная группа была представлена специалистами различных терапевтических направлений.

Цели экспертного совета

1. Дать экспертную оценку распространенности ЖДА, ЛДЖ, дефицита фолатов и их сочетанных форм в РФ.
2. Указать группы риска развития ЖДА, ЛДЖ, дефицита фолатов и ФДА.
3. Оценить необходимость назначения комбинированных форм препаратов железа с ФК для профилактики и лечения ЛДЖ, ЖДА, а также ЖДА с дефицитом ФК, особенно во время беременности.

[1] https://www.who.int/publications-detail/9789240000124

Обсуждение

Железо – важнейший микроэлемент, который задействован в тканевом дыхании, гемопоэзе, иммунных и окислительно-восстановительных реакциях. Ионы железа участвуют в транспорте электронов цитохромов, формируют активные центры окислительно-восстановительных ферментов – оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы. Для поддержания физиологического гомеостаза в организме необходим оптимальный запас данного микроэлемента [5].

Фолаты – общее название целой группы соединений, которые играют ведущую роль в таких процессах, как эритропоэз, синтез и метилирование нуклеиновых кислот, пролиферация и дифференцировка клеток, в том числе эмбриональных и плацентарных структур [14–18]. Организм человека не способен синтезировать фолаты самостоятельно, поэтому получает их лишь из пищи. В отличие от дефицита витамина B_{12}, истощение запасов фолатов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины [13].

В сентябре 2021 г. Минздрав России утвердил клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» и «Фолиеводефицитная анемия», разработанные Национальным гематологическим обществом, Национальным обществом детских гематологов и онкологов [1, 13]. Согласно терминологии, указанной в клинических рекомендациях: ЛДЖ – это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме при нормальном уровне гемоглобина; ЖДА – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развиваются гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [1]. Также необходимо разделить понятия абсолютного и функционального дефицита железа. Абсолютный дефицит железа может возникать вследствие хронической кровопотери (менструаций, новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки), недостаточного поступления железа с пищей или нарушения его усвояемости (при хроническом алкоголизме, атрофических энтероколитах, приеме ряда лекарственных препаратов), повышенной потребности (детский и подростковый возраст, беременность, послеродовый период) [19]. Функциональный дефицит железа возникает в условиях, когда запасы железа в организме не снижены, но железо не используется в эритропоэзе вследствие влияния гепсидина, блокирующего рециркуляцию и высвобождение железа из депо. Потребность в железе в костном мозге, как правило, не увеличена. Более того, воспаление, вызывающее функциональный дефицит железа, приводит к снижению продукции предшественников эритроцитов в костном мозге вследствие угнетения синтеза эндогенного эритропоэтина и/или развития резистентности к эритропоэтину [19]. Причины дефицита железа можно разделить на 4 основных группы: 1) хроническая кровопотеря – повышенные потери ионов железа при кровотечениях различных локализации и генеза; 2) повышенная потребность в железе в фазу активного роста детей, при занятиях спортом, донорстве, в период беременности и лактации; 3) нарушение всасывания пищевого железа при болезнях ЖКТ; 4) недостаточное поступление железа с пищей, при модификациях питания, длительном приеме антацидов, антикоагулянтов, глюкокортикоидов [1]. Желудочно-кишечные кровотечения (эрозии и язвы пищеварительного тракта, полипы, злокачественные новообразования, геморрой) занимают первое место среди причин ЖДА у мужчин. У женщин основной причиной ЖДА являются аномальные маточные кровотечения.

ФДА – это макроцитарная анемия, развитие которой обусловлено дефицитом ФК и фолатов в организме. Основными причинами развития дефицита ФК выступают алиментарная недостаточность, нарушение всасывания фолатов в кишечнике, прием лекарственных препаратов – антагонистов ФК, повышенная потребность в фолатах (беременность, наследственные гемолитические анемии, недоношенность, дефицит массы тела при рождении), повышенное выведение фолатов (гемодиализ) [20, 21]. Факторы, провоцирующие развитие дефицита железа и фолатов, часто комбинируются между собой.

Группы риска развития ЖДА и ЛДЖ

Необходимо уделять особое внимание группам риска по формированию дефицита железа, включая женщин репродуктивного возраста, беременных, детей раннего возраста, пожилых людей, лиц с онкологическими заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, хронической сердечной недостаточностью.

У женщин репродуктивного возраста формированию ЖДС могут способствовать аномальные или обильные маточные кровотечения, обусловленные миомой матки, дисфункцией яичников, эндометриозом, или наличие самих перечисленных заболеваний, а также способ контрацепции (негормональные внутриматочные средства увеличивают объем кровопотери).

Отдельную категорию пациентов представляют собой пациенты после перенесенных операций на органах ЖКТ (резекция желудка/части тонкой кишки, шунтирующие операции) и/или с хроническими заболеваниями ЖКТ (различные энтериты; заболевания, сопровождающиеся формированием синдрома мальабсорбции/мальдигестии; хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью).

Запасы железа имеют критическое значение для беременных и детей раннего возраста [22–24]. ЖДА во время беременности и родов связана с тяжелыми последствиями: повышается частота осложнений гестационного процесса, в том числе больших акушерских синдромов: преэклампсии, преждевременных родов, задержки роста плода. При ЖДА увеличивается риск осложнений в родах и в послеродовом периоде. Установлена взаимосвязь между ЖДА и увеличением риска перинатальной и материнской гибели [24, 25]. Железо важно для развития и функ-

ционирования нервной системы ребенка раннего возраста, его дефицит во время внутриутробного развития и в первые месяцы жизни может привести к необратимым нарушениям в умственном и психомоторном развитии, снижению способности к обучению, слабости концентрации внимания, а также изменению со стороны иммунных реакций [26–28]. Нарушения интеллекта и психики, обусловленные нехваткой железа во внутриутробном периоде и в течение первых двух лет жизни, остаются весьма стойкими и могут сохраняться пожизненно [29].

Пагубное влияние ЛДЖ и ЖДА на головной мозг ребенка в раннем возрасте может в дальнейшем отражаться на когнитивных функциях. Подростки, которые в младенческом возрасте имели хронический тяжелый дефицит железа, получали более низкие баллы при оценке их умственной и двигательной активности [30, 31].

Пожилые лица также входят в категорию риска по ЖДС, что подтверждается данными статистики. Частота анемии значительно увеличивается с возрастом: распространенность таковой у лиц старше 65 лет превышает 10%, старше 85 лет – 20%, в стационарах анемический синдром обнаруживается в среднем у 40% [32, 33].

Наличие ЖДА является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [34, 35]. В метаанализе, объединившем результаты исследований с участием 153 180 больных с ХСН, продемонстрировано увеличение риска смерти, связанного с ЖДА (стандартизованное ОР 1,46, 95% ДИ 1,26–1,69), без различий по влиянию на прогноз между больными со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [36]. В рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ХСН американские и европейские эксперты отмечают, что анемия не только усиливает симптомы сердечной недостаточности, ухудшает качество жизни пациентов, снижает толерантность к физическим нагрузкам, может являться причиной развития острой декомпенсации ХСН и увеличения частоты госпитализаций, но и является независимым негативным предиктором прогноза [37, 38]. Негативное влияние на прогноз при ХСН может оказывать дефицит железа без анемии. Риск смерти при ХСН у больных с анемией в два раза выше, чем без нее [39]. При этом показано, что коррекция даже легкой степени анемии у больных ХСН может привести к значительному улучшению сократительной функции сердца и снижению функционального класса сердечной недостаточности по NYHA [40].

Сочетание ЛДЖ, ЖДА с дефицитом ФК: состояние проблемы

Одним из препятствий для диагностики ЛДЖ, ЖДА, дефицита фолатов и их сочетанных форм на амбулаторном этапе является невыполнение перечня исследований, необходимых для дифференциальной диагностики анемий различной этиологии, вследствие чего сочетанные варианты дефицита остаются нераспознанными.

В заключении экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» 2020 г. были приведены общие критерии установления диагноза ЖДА: уровень гемоглобина <110 г/л у беременных, <120 г/л у небеременных женщин и <130 г/л у мужчин в сочетании с микроцитозом (MCV<80 фл, MCH<28 пг), сопровождающийся снижением уровня сывороточного ферритина. Также описаны критерии постановки диагноза ЖДА для женщин фертильного возраста при наличии факторов риска дефицита железа: концентрация гемоглобина <120 г/л (110 г/л у беременных), MCV <80 или 80–100, MCH<28 или 28–32, ферритин сыворотки <30 мкг/л. Критерии ЛДЖ включают в себя отсутствие анемии, но наличие микроцитоза, гипохромии эритроцитов и/или содержание ферритина сыворотки <15 мкг/л [9].

Несмотря на то что анемия может иметь смешанный генез, международный классификатор болезней не содержит диагнозов сочетанных патологических состояний, связанных с дефицитом железа и ФК одновременно. В частности, в период беременности, активного роста потребность как в железе, так и в фолатах существенно возрастает.

Эксперты подчеркнули, что на сегодняшний день нет крупных исследований, где бы оценивалась распространенность ЛДЖ/ЖДА в сочетании с дефицитом фолатов. Зачастую врачи первичного звена заканчивают свой диагностический поиск, обнаружив лабораторные признаки ЖДС, и назначают терапию, направленную исключительно на коррекцию дефицита железа. Однако это не означает, что сочетанных дефицитов железа и фолатов не существует.

Кроме того, существуют объективные сложности при постановке диагноза «сочетанная железо- и фолиеводефицитарная анемия» из-за необходимости интерпретации лабораторных показателей. Полидефицитная анемия может протекать с широкой вариабельностью морфологии эритроцитов (от микроцитоза до макроцитоза), вовлечением одного или нескольких ростков кроветворения (от изолированной анемии до панцитопении), наличием биохимических маркеров гемолиза, а также признаками эритроидной дисплазии, характерными для клональных заболеваний системы крови.

Эксперты также указали на некоторые разночтения касательно диагностики ФДА. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Фолиеводефицитная анемия» (2021), морфологический анализ костного мозга является основным доказательством мегалобластного эритропоэза, характерного для ФДА [13]. Однако, как указано в данном документе, в последние годы во многих странах снижение уровня фолатов в сыворотке крови считается достаточным критерием для установления диагноза ФДА. Подтверждением диагноза ФДА служат сниженные (менее 4 мг/л, при норме 5–9 нг/мл) показатели фолатов в сыворотке крови в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией витамина B_{12} и отрицательной прямой пробой Кумбса. Характерными, но неспецифическими лабораторными признаками ФДА служат повыше-

ние концентрации билирубина за счет непрямой фракции, повышенные показатели лактатдегидрогеназы и гомоцистеина в сыворотке крови. Иногда пограничный уровень фолатов (4–8 мг/л) ассоциируется с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови, что следует расценивать как дефицит фолатов. Напротив, пограничные уровни ФК в сочетании с нормальным уровнем гомоцистеина в сыворотке не являются доказательством дефицита фолатов.

Кроме того, определение концентраций ферритина и фолатов в сыворотке крови не входит в рамки обязательного медицинского страхования. Поэтому врачами первичного звена в условиях реальной клинической практики редко устанавливается дефицит фолатов, что подтверждается данными статистики.

Молекулярные механизмы синергизма фолатов и железа

Несмотря на свое название, ЖДА не является результатом дефицита исключительно железа [41]. Результаты детального анализа протеома человека показали, что функция белков гомеостаза железа в полной мере реализуется не только при участии ионов железа, но также и гема, и железосерных кластеров 4Fe-4S. Белки гомеостаза железа нуждаются в ионах Cu^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, производных молибдена, фолатов, витамина B_2, витамина B_6, витамина PP, L-аскорбата и др. [42]. Кроме того, биохимические каскады синтеза гема не могут полноценно функционировать на фоне дефицита витаминов B_3, B_5, B_6, Zn^{2+} и других микронутриентов. Дефициты соответствующих микронутриентов снижают активность белков/ферментов гомеостаза железа и повышают риск ЖДА.

Кроме того, важнейший антиоксидантный фермент глутатионпероксидаза-1 (ген *GPX1*) опосредует синергетические эффекты фолатов и железа. Этот важнейший фермент в защите оксидативного стресса мембран клеток катализирует восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты, одновременно восстанавливая перекись водорода до воды, тем самым защищая ткани организма матери и плода от повреждающего воздействия перекисного окисления липидов (ПОЛ) и токсических продуктов метаболических превращений. Особенно критично снижение активности глутатионпероксидазы-1 для беременных, так как это приводит к усилению ПОЛ, повреждению клеток, хроническому системному воспалению и прогрессированию гипоксии матери и плода. Кроме того, сниженная глутатионпероксидазная защита сопутствует развитию токсикоза беременных, провоцирует тошноту, рвоту у беременных, особенно у женщин с нарушениями рациона питания [43].

Как известно, дефицит фолатов ассоциирован с гипергомоцистеинемией, которая стимулирует развитие хронического системного воспаления, приводящего к атеросклеротическим поражениям сосудов плаценты, тромбообразованию, что провоцирует невынашивание беременности, хроническую фетоплацентарную недостаточность, хроническую внутриутробную гипоксию плода, нефропатию и преэклампсию. Кроме того, избыточный уровень гомоцистеина в крови подавляет синтез внутриклеточной глутатионпероксидазы-1, активность которой еще более падает на фоне недостаточного потребления железа и ФК [44]. В результате дефицит фолатов существенно усиливает окислительный стресс в печени, плаценте и в головном мозге беременной, а также в головном мозге плода [45]. Таким образом, ФК, устраняя гипергомоцистеинемию, восстанавливает активность глутатионпероксидазы-1. Следовательно, фолаты и железо критически необходимы для биосинтеза глутатиона и использования синтезированных молекул глутатиона в антиоксидантных процессах (в частности, для обезвреживания токсичного соединения H_2S, концентрация которого повышается у беременных с метаболическими нарушениями печени). В доклинических исследованиях было показано, что одновременный прием железа и ФК во время беременности может повлиять на состояние здоровья матери и потомства. Одновременный прием железа и фолатов во время беременности может снизить уровень окислительного стресса и, как следствие, улучшить исход беременности [46].

Хорошо известно, что скорость и качество эритропоэза определяются интенсивностью деления клеток-предшественников эритроцитов и зависят от обеспеченности организма ФК [44].

Эксперты сошлись во мнении, что для терапии и профилактики анемии нужны не только железо, но и такие эритропоэтические факторы, как фолаты. Так, комбинированная терапия железом и ФК показала лучший терапевтический эффект в сравнении с терапией препаратами железа: повышение концентрации гемоглобина на 1,42 г/дл в сравнении с 0,8 г/дл ($p<0,001$) [47].

Кроме того, терапия комбинированными препаратами железа и фолатов целесообразна у пациентов с ЖДС, находящихся в группе риска развития полидефицитных анемий. Сложность молекулярных механизмов синергизма железа с микронутриентами приводит к тому, что данный вопрос остается без внимания большинства врачей. Стоит отметить, что диагноз ЛДЖ и ЖДА в сочетании с ФДА устанавливается в реальной практике крайне редко.

Отдельно эксперты обсудили принципы лечения ЖДС, которые включают в себя следующие этапы: 1) достижение целевых гематологических показателей (восстановление нормального уровня гемоглобина); 2) терапия насыщения (восстановление запасов железа в организме); 3) поддерживающая терапия (сохранение нормального уровня всех сывороточных и тканевых фондов железа); 4) по данным ВОЗ, оптимальная суточная доза элементарного железа для лечения ЖДА составляет 100–120 мг. Однако последние клинические исследования показали, что могут быть полезными более низкие дозы или прерывистый прием препаратов железа. В частности, Moretti D и др. (2015) показали максимальную пользу от приема элементарного железа в дозах 40–80 мг 1 раз в день или через день [48]. Более высокие дозы потенциально усиливают побочные эффекты из-за избытка неабсорбированного железа, остающегося в просвете и на слизистых оболочках ЖКТ [49].

Согласно рекомендациям ВОЗ, для профилактики анемии, послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, рождения маловесных детей и преждевременных родов беременным рекомендуется ежедневный прием внутрь препаратов железа в дозе 30–60 мг в пересчете на элементарное железо и ФК в дозе 400 мкг (0,4 мг), причем прием препаратов ФК следует начинать как можно раньше (в идеале до зачатия) для профилактики дефектов нервной трубки[2]. Если у беременной диагностирована анемия, ежедневная доза препаратов железа должна быть увеличена до 120 мг в пересчете на железо, пока уровень гемоглобина не станет нормальным (110 г/л или выше), затем может быть возобновлен прием препаратов железа в стандартной для беременных дозе для профилактики рецидива анемии.

Существенным требованием к препаратам железа для приема внутрь являются удобство их применения и хорошая переносимость, что позволяет обеспечить высокий уровень приверженности больного назначенному лечению. Важное значение имеет форма выпуска лекарственного препарата, направленная на безопасность для ЖКТ, что обеспечивает его замедленное высвобождение. В настоящее время рекомендуется прием препаратов железа 1 раз в сутки. Применение препаратов фумарата железа замедленного высвобождения в комбинации с ФК крайне редко вызывало нежелательные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с другими формами железа, что обеспечивает высокую приверженность к проводимой терапии, особенно у беременных [49, 50].

Также эксперты отметили, что передозировка фолатов при лечении ЖДА комбинированными препаратами железа с ФК невозможна ввиду отсутствия у фолатов депо в организме.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. На сегодняшний день сложности в выявлении ЛДЖ, ЖДА и дефицита фолатов определяются использованием неполного алгоритма дифференциальной диагностики анемий, не включающего параметры метаболизма железа, концентрацию фолатов и витамина B_{12}.

2. Терапия комбинированными препаратами железа и фолатов целесообразна у пациентов с ЖДС, находящихся в группе риска развития полидефицитных анемий. Группы риска ЛДЖ, ЖДА включают женщин репродуктивного возраста, беременных, детей раннего возраста, пожилых людей, лиц с онкологическими заболеваниями, заболеваниями ЖКТ, ХСН.

3. Факторы, провоцирующие развитие дефицита железа и фолатов, часто комбинируются между собой, именно поэтому дефицит ФК зачастую упускается из виду врачей. Реалии клинической практики таковы, что, обнаружив лабораторные признаки ЖДС, врачи первичного звена заканчивают свой диагностический поиск и назначают терапию, направленную исключительно на коррекцию дефицита железа. В результате невыявленный дефицит фолатов остается без медикаментозной коррекции и продолжает усугубляться. Постановка диагноза «сочетанная железо- и фолиеводефицитарная анемия» для врачей первичного звена может вызывать объективные сложности ввиду значительных изменений в лабораторных показателях крови, интерпретация которых требует специальных знаний.

4. Дефицит железа и условия, которые приводят к дефициту железа, способствуют окислительному стрессу, а гипоксическое состояние, вызванное анемией, может усугубить окислительный стресс посредством прооксидантных изменений. Добавление фолатов может улучшить антиоксидантную защиту и, следовательно, улучшить энергетический обмен, кроветворную функцию, функцию почек. Добавление железа и ФК во время беременности может снизить уровень окислительного стресса и, как следствие, улучшить исход беременности [9, 43, 46].

5. Таким образом, первоочередными показаниями для назначения комбинированных форм железа с ФК являются лечение и профилактика ЖДС, поскольку ФК служит кофактором для синтеза белковой части гема. Комбинированные препараты железа с фолатами позволят избежать полипрагмазии и обеспечить эффективность терапии ЖДА и ЛДЖ.

Рекомендациями к показаниям при назначении комбинированных препаратов, содержащих соли железа и ФК, могут быть следующие:

основные:

- лечение и профилактика ЖДС (в том числе лечение и профилактика ЖДА и лечение ЛДЖ), вызываемых беременностью, нарушением всасывания железа из желудочно-кишечного тракта, длительными кровотечениями, несбалансированным и неполноценным питанием;

дополнительные:

- лечение ЛДЖ и ЖДА с дефицитом ФК после верификации данного вида полидефицитной анемии врачом-гематологом.

6. Врачи любых специальностей, ведущие прием в амбулаторных условиях, могут назначать комбинированные препараты железа в сочетании с ФК для профилактики и лечения ЖДС. Режим приема и титрация доз могут варьироваться в зависимости от тяжести ЖДС, наличия сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимости (от 50 мг до 150 мг элементарного железа в сутки).

Литература/References

1. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021-2022-2023 (09.09.2021). Утверждены Минздравом РФ. [National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical Guidelines "Iron Deficiency Anemia" 2021-2022-2023 (09.09.2021). Approved by the Ministry of Health of Russia. (in Russian)].

2. *Идельсон Л.И., Воробьев П.А.* Железодефицитные анемии. Руководство по гематологии Воробьев П.А., ред. М.: Ньюдиамед; 2005: 171-

[2] https://www.who.int/docs/default-source/reproductive-health/sexual-health/stillbirth/9789244549919-rus.pdf?sfvrsn=644c9790_2

90. [Idelson L.I., Vorobyov P.A. Iron deficiency anemias. In: Manual of Hematology. Vorobyov P.A., ed. M.: Newdiamed, 2005: 171-90. (in Russian)].

3. *Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N.*, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014; 123(5): 615-24. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325.

4. *Camaschella C.* Iron deficiency. Blood. 2019; 133(1): 30-9. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944.

5. *Кочнева Е.В., Кралевска М.В.* Железодефицитные состояния и их экспресс-диагностика в повседневной клинической практике. Вопросы диетологии. 2017; 7(2): 58-63. [Kochneva E.V., Kralevska M.V. Iron deficiency conditions and their express diagnostics in everyday clinical practice. Issues of dietetics. 2017; 7(2): 58-63. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/2224-5448-2017-2-58-63.

6. *Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 10(2): 56-64. [Baranov I.I., Salnilova I.A., Nesterova L.A. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency: the view from 2022. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2022; 10(2): 56-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64.

7. *Волкова С.А., Маянский Н.А., Боровков Н.Н., Балабанов А.С., Егорова Т.В., Подсосова Е.В.* и др. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения. Гематология и трансфузиология. 2008; 53(1): 21-7. [Volkova S.A., Mayansky N.A., Borovkov N.N., Balabanov A.S., Egorova T.V., Podsosova E.V., Torshakova G.A. Hemogram values in working adult population. Hematology and Transfusiology. 2008; 53(1): 21-7. (in Russian)].

8. *Philip K.E.J., Sadaka A.S., Polkey M.I., Hopkinson N.S., Steptoe A., Fancourt D.* The prevalence and associated mortality of non-anaemic iron deficiency in older adults: a 14 years observational cohort study. Br. J. Haematol. 2020; 189(3): 566-72. https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16409.

9. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 28-36. [Expert council resolution on iron-deficiency anemia in women. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020; 8(4): 28-36. (in Russian)]. https://dx.doi.org /10.24411/2303-9698-2020-14004.

10. *Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д.* Анемии в пожилом и старческом возрасте. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(2): 19-26. [Bogdanov A.N., Shcherbak C.G., Pavlovich D. Anemia in elderly and old. Bulletin of the I.I. Mechnikov North-West State Medical University. 2018; 10(2): 19-26 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov201810219-26.

11. *Goodnough L.T., Schrier S.L.* Evaluation and management of anemia in elderly. Am J Hematol. 2014; 89(1): 88-96. https://dx.doi.org/10.1002/ajh.23598.

12. *Rogers L.M., Cordero A.M., Pfeiffer C.M., Hausman D.B., Tsang B.L.*, et al. Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. Ann N Y Acad Sci. 2018; 1431(1): 35-57. https://dx.doi.org/10.1111/nyas.13963.

13. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации «Фолиеводефицитная анемия». 2021. Утверждены Минздравом РФ. [National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical Guidelines "Folioeducational Anemia". 2021. Approved by the Ministry of Health of Russia. (in Russian)].

14. *Шалджян А.Л., Вартанян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И.* Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов. Ожирение и метаболизм. 2016; 13(3): 9-14. [Shaljyan A.L., Vardanyan G.S., Saharyan A.V., Aghajanov M.I. Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. Obesity and metabolism. 2016; 13(3): 9-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/OMET201639-14.

15. *Irwin R.E., Thursby S.-J., Ondičová M.* et al. A randomized controlled trial of folic acid intervention in pregnancy highlights a putative methylation-regulated control element at ZFP57 Randomized Controlled Trial Clin Epigenetics. 2019; 11(1): 31. https://dx.doi.org/10.1186/s13148-019-0618-0.

16. *Harrison A., Pentieva K., Ozaki M., McNulty H., Parle-McDermott A.* Assessment of candidate folate sensitive-differentially methylated regions in a randomised controlled trial of continued folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy. Ann Hum Genet. 2019; 83(1): 23-33. https://dx.doi.org/10.1111/ahg.12281.

17. *Caffrey A., Irwin R.E., McNulty H., Strain J.J., Lees-Murdock D.J.*, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2018; 107(4): 566-75. https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqx069.

18. *Mills J.L., Signore C.* Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. Am Clin Mol Teratol. 2004; 70(11): 844-5. https://dx.doi.org/10.1002/bdra.20075.

19. *Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В., Никулин М.П., Юрьева Т.В., Кононец П.В., Титова Г.В.* Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. РМЖ. Приложение. Онкология. 2012; 3(1): 1-8. [Selchuk V.Yu., Chistyakov S.S., Toloknov BO, Manzyuk L.V., Nikulin MP, Yurieva T.V., Kononets P.V., Titova G.V. Iron deficiency anemia: the current state of the problem. RMJ. Supplement. Oncology. 2012; 3(1): 1-8. (in Russian)].

20. *Ortiz Z., Shea B., Suarez Almazor M., Moher D., Wells G., Tugwell P.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000951. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000951.

21. *Allen L.H.* Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food Nutr Bull. 2008; 29(2 Suppl): 20-34; discussion S35-7. https://dx.doi.org/10.1177/15648265080292S105.

22. *Abu-Ouf N.M., Jan M.M.* The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Med J. 2015; 36(2): 146-9. https://dx.doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289.

23. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Жаров Е.В.* и др. Железодефицитные состояния в различные периоды жизни женщины. Информационное пособие для акушеров и гинекологов. М.; 2002: 15. [Serov V.N., Prilepskaya V.N., Zharov E.V. et al. Iron deficiency conditions during various periods of a woman's life. Information manual for obstetricians and gynecologists. Moscow; 2002: 15. (in Russian)].

24. *Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S.* et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ann N Y Acad Sci. 2019; 1450: 69-82. doi:1111/nyas.14112.

25. *Nair M., Churchill D., Robinson S., Nelson-Piercy C., Stanworth S.J., Knight M.* Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. Br J Haematol. 2017; 179(5): 829-37. doi: 10.1111/bjh.14961.

26. *Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада–Х; 1999. [Shechtman M.M. Guide to extragenital pathology in pregnant women. M.: Triad-X; 1999. (in Russian)].

27. *Callahan L.S., Thibert K.A., Wobken J.D., Georgieff M.K.* Early-Life Iron Deficiency Anemia Alters the Development and Long-Term Expression of Parvalbumin and Perineuronal Nets in the Rat Hippocampus. Dev Neurosci. 2013; 35(5): 427-36. https://dx.doi.org/10.1159/000354178.

28. *Rohner F., Woodruff B.A., Aaron G.J., Yakes E.A., Lebanan M.A., Rayco-Solon P.*, et al. Infant and young child feeding practices in urban Philippines and their associations with stunting, anemia, and deficiencies of iron and vitamin A. Food Nutr Bull. 2013; 34(2): 17-34. https://dx.doi.org/10.1177/15648265130342S104.

29. *Rathnasamy G., Ling E.A., Kaur C.* Consequences of iron accumulation in microglia and its implications in neuropathological conditions. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013; 12(6): 785-98. https://dx.doi.org/10.2174/18715273113126660169.

30. *Lozoff B. Brittenham G.M.* Behavioral alterations in iron deficiency. Hemotol Oncol Clin N Am. 1987; 1(3): 449-64.

31. *Lozoff B., Jimenez E., Hagen J., Mollen E., Wolf A.W.* Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics. 2000; 105(4): E51. https://dx.doi.org/10.1542/peds.105.4.e51.

32. *Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G.* et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart Fail. 2009; 11(11): 1084-91. https://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfp140.

33. *Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J.* et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015; 36(11): 657-68. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385.

34. *Yilmaz E., Aydin E.* The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. J Electrocardiol. 2020; 64: 76-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.11.015.

35. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А.* и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S): 1-164. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018; 58 (Suppl 6): 1-164. (in Russian)]. https://doi.org/10.18087/cardio.2475

36. *Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P.* Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(10): 818-27. https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.061.

37. *Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.* et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013; 128(16): e240-e327. https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

38. *Dorr M., Empen K., Wallaschofski H., Haring R., Volzke H., Felix S.B., Baumeister S.E.* Serum hemoglobin is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. European Heart Journal. 2013; 34(1): 1565. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht308.P1565.

39. *Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O.*, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. 2010; 31(15): 1872-80. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq158.

40. *Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р.* Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. РМЖ. 2005; 19: 1254. [Shilov A.M., Melnik M.V., Retivykh O.N., Kim I.R. Correction of iron deficiency anemia in chronic heart failure. RMJ. 2005; 19: 1254. (in Russian)].

41. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013: 693. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. M.; 2013: 693. (in Russian)].

42. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К.* Значение использования препаратов железа и его молекулярных синергистов для профилактики и лечения железодефицитной анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(4): 8594. [Gromova O.A., Torshin I.Iu., Grishina T.R., Tomilova I.K. Value of the use of iron preparations and molecular synergists for the prevention and treatment of iron-deficiency anemia in pregnant women. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(4): 8594. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515485-94.

43. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Павлович С.В.* Систематический анализ молекулярного синергизма фолиевой кислоты и фумарата железа при железодефицитной анемии. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 178-86. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Pavlovich S.V. Systematic analysis of molecular synergy between folic acid and ferrous fumarate in iron deficiency anemia. Obstetrics and Gynecology. . 2022; (12): 178-86. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.301.

44. *Handy D.E., Zhang Y., Loscalzo J.* Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. J Biol Chem. 2005; 280(16): 15518-25. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M501452200.

45. *Lan W., Gulhaniyogi J., Horn M.J., Xia J.Q., Graham B.* A density-based proteomics sample fractionation technology: folate deficiency induced oxidative stress response in liver and brain. J Biomol Tech. 2007; 18(4): 213-25.

46. *Wahyuwibowo J., Aziz A., Safitri E., Fasitasari M., Zulaikhah S.T.* Iron-Folate Supplementation during Pregnancy for Prevent Oxidative Stress in Pregnant Rats: Level of MDA, Creatinine, Glucose, Erythrocite, Blood Pressure, Body Weight and Number of Offspring. Pharmacognosy Journal. 2020; 12(1):186-191.

47. *Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A.* Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. BJOG. 2002; 109(9): 1009-14. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01378.x.

48. *Moretti D., Goede J.S., Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H., Melse-Boonstra A., Brittenham G., Swinkels D.W., Zimmermann M.B.* Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015; 126(17): 1981-9. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223.

49. *Pavord S., Daru J., Prasannan N., Robinson S., Stanworth S., Girling J.*; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020; 188(6): 819-30. https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16221.

50. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А.* и др. Метаанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. 2015; 17(5): 24-31. [Torshin I.Iu., Gromova O.A., Limanova O.A. et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Gynecology. 2015; 17(5): 24-31. (in Russian)].

Куняева Татьяна Александровна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», главный внештатный специалист по терапии Приволжского ФО (Саранск, Россия).
Ливзан Мария Анатольевна, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Сибирского федерального округа Минздрава России, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Омск, Россия).
Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия).
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия).
Пономарев Родион Викторович, к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России (Москва, Россия).
Савельева Ирина Вячеславовна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия).
Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, президент РОАГ, (Москва, Россия).
Соколова Татьяна Михайловна, д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия).
Стуклов Николай Игоревич, д.м.н., профессор, руководитель курса гематологии кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского факультета РУДН, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии (Москва, Россия).
Стуров Виктор Геннадьевич, д.м.н., профессор кафедры клинической биохимии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета (Новосибирск, Россия).
Ткачева Ольга Николаевна, директор Центра РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой болезней старения, главный внештатный гериатр Минздрава России (Москва, Россия).
Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия).

К ЮБИЛЕЮ И.И. БАРАНОВА

Баранов Игорь Иванович после окончания Смоленского медицинского института работал акушером-гинекологом в родильных домах Тульской и Московской областей. С 1990 г. его жизнь связана с Центром: клиническая ординатура, врач, научный сотрудник, старший научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови, ведущий научный сотрудник отделения ведения беременных с высоким инфекционным риском, заведующий научным организационно-методическим отделением, заведующий отделом научно-образовательных программ.

В 1995 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Плазмаферез в лечении гестоза», в 1999 г. – докторскую диссертацию на тему «Акушерские кровотечения: гемотрансфузионные принципы профилактики и лечения». В 1996 г. И.И. Баранову присвоена высшая аттестационная категория по акушерству и гинекологии. В 2000 г. в составе коллектива авторов он удостоен премии Правительства РФ в области науки и техники за внедрение современных технологий гемафереза в акушерство, гинекологию и клиническую медицину. В 2010 г. присвоено звание «профессор». Отличник здравоохранения (2013 г.).

Одновременно в 2005–2007 гг. – эксперт ВОЗ, работал в проекте ВОЗ и Евросоюза «Контроль и профилактика ВИЧ/СПИДа в РФ». С 2008 г. – член Президиума Правления Российского общества акушеров-гинекологов, с 2018 г. – вице-президент РОАГ, руководитель научных программ всероссийских и региональных форумов «Мать и Дитя», региональных образовательных школ РОАГ. Является автором более 350 научных работ, в том числе 15 монографий, 8 клинических рекомендаций и пособий для врачей, клинических лекций, 7 авторских свидетельств. Ответственный редактор новых изданий национальных руководств «Акушерство» (2015 г.), «Гинекология» (2017 г.).

В последние годы научные исследования посвящены проблеме охраны репродуктивного здоровья, организации акушерско-гинекологической помощи, профилактике перинатальной передачи ВИЧ, роли бактериальной и вирусной инфекции в материнской и перинатальной патологии, вопросам диагностики и лечения акушерских кровотечений. Под руководством И.И. Баранова защищены докторские и кандидатские диссертации.

И.И. Баранов участвовал в работе множества международных форумов, от имени Минздрава России, РОАГ и Центра выступал на международных встречах и конференциях. С 2016 г. работает в составе Экспертного совета по хирургическим наукам ВАК при Минобрнауки РФ.

Является членом редколлегии журнала «Акушерство и гинекология».

Поздравляем Игоря Ивановича Баранова с Юбилеем и желаем крепкого здоровья и больших творческих успехов!

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Российское общество акушеров-гинекологов
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перионеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38-45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 38-45. (in Russian)]

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/

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

Supplement

Algorithms for the diagnosis and treatment

ПРИЛОЖЕНИЕ

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

3 /2023

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

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

акушерство и гинекология

Приложение
3 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 28.03.2023

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

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

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal

Supplement
3 /2023

https://aig-journal.ru
Founded in 1922

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 28.03.2023

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

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ[1,2], О.Б. ГЛАВНОВА[1], Т.В. ВЕРЕТЕХИНА[1]

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПОТИРЕОЗОМ НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ, ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

M.I. YARMOLINSKAYA[1, 2], O.B. GLAVNOVA[1], T.V. VERETEKHINA[1]

MODERN ALGORITHMS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM DURING PRENATAL PREPARATION, PREGNANCY, AND THE POSTPARTUM PERIOD

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Department of Gynecology and Endocrinology, St. Petersburg
[2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются наиболее распространенной эндокринной патологией и встречаются в 5–10 раз чаще у женщин репродуктивного возраста, чем у мужчин [1].

Гипотиреоз возникает вследствие дефицита гормонов ЩЖ. В зависимости от патогенеза гипотиреоз может быть первичным (в связи с патологией самой ЩЖ) или вторичным (вследствие дефицита тиреотропного гормона (ТТГ)). Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По данным крупного популяционного исследования NHANES-III, распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% (0,3% – явный, 4,3% – субклинический). Вторичный гипотиреоз – более редкая форма, составляющая менее 1% случаев в структуре заболеваний ЩЖ. Распространенность данной патологии в общей популяции составляет 1:16 000–1:20 000 [2]. Причиной дефицита тиреоидных гормонов является недостаточная секреция ТТГ при отсутствии патологических изменений в ЩЖ. Причинами вторичного гипотиреоза могут быть функциональные или анатомические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы (аденомы гипофиза, гормонально-неактивные опухоли, вызывающие компрессионные поражения, аневризмы, ятрогенные поражения после хирургических или лучевых методов лечения, травмы и т.д.) [3, 4].

По степени тяжести гипотиреоз классифицируется на явный (манифестный), сопровождающийся повышением уровня ТТГ >10 мМЕ/мл при одновременном снижении содержания свободного Т4 (свТ4) ниже референсного интервала, и субклинический, характеризующийся повышением уровня ТТГ при содержании свТ4 в пределах целевого диапазона.

Среди женщин репродуктивного возраста общая распространенность явного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, субклинического – примерно 5–10%, носительства антител без нарушения функции железы – 8–14% [5, 6]. Субклинический гипотиреоз во время беременности определяется как превышение допустимых значений ТТГ при нормальном уровне гормонов ЩЖ.

Наиболее частой причиной развития первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит, АИТ) – хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз [4].

Распространенность АИТ оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе процесс не имеет точных диагностических критериев [2]. В России заболеваемость АИТ достигает 45 случаев на 1000 населения. Повсеместно АИТ является самым частым эндокринным заболеванием среди женщин и поражает примерно 5–15% женщин репродуктивного возраста [1]. В 95% случаев в крови пациентов диагностируются аутоантитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину и другим коллоидным и цитозольным аутоантигенам [2].

ГИПОТИРЕОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Роль материнских тиреоидных гормонов (ТГ) чрезвычайно важна во внутриутробном периоде. ТГ являются основополагающими регуляторами формирования и созревания головного мозга плода на этапе внутриутробного развития, влияют на закладку структур мозга плода и формирование центральной нервной системы (ЦНС). Закладка ЩЖ и ЦНС плода происходит к 3–4-й неделе внутриутробного развития, но формирование ЩЖ и способность накапливать йод осуществляются к концу 12-й недели беременности. К 15–16-й неделе гестации наблюдается созревание нейроэндокринной системы плода.

Известно, что во время беременности потребность в ТГ возрастает на 30–50%. Существует ряд факторов, которые могут приводить к гиперстимуляции ЩЖ. Во-первых, наиболее мощным стимулятором ЩЖ является хорионический гонадотропин (ХГЧ), сходный по своей структуре с ТТГ. Увеличение продукции ТГ по механизму отрицательной обратной связи обусловливает подавление продукции ТТГ. Далее, по мере увеличения срока беременности, происходит снижение количества ХГЧ, и уровень ТТГ возвращается к нормальным значениям, в то время как уровень ТГ остается повышенным до конца беременности и снижается непосредственно перед родами. Во-вторых, высокие уровни эстрогенов повышают образование тироксинсвязывающего глобулина в печени, что способствует снижению свободных фракций тиронинов и приводит к повышению уровня ТТГ. В-третьих, важным является содержание йода в крови беременной как основного субстрата для синтеза ТГ. Усугубление йододефицитного состояния во время беременности происходит за счет увеличения объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к повышению почечного клиренса йода с мочой. Кроме того, йод, поступающий в организм матери, используется для синтеза гормонов ЩЖ у плода, необходимых ему для формирования ЦНС и скелета. Во второй половине беременности, в связи с формированием фетоплацентарного комплекса, происходит изменение метаболизма ТГ. Функционирование фетоплацентарного комплекса приводит к отвлечению на себя части гормонов ЩЖ и йода. В плаценте функционируют дейодиназы – ферменты, которые превращают активные ТГ в биологически неактивные метаболиты. Наибольшей активностью обладает 5-дейодиназа 3-го типа (D3), катализирующая дейодирование Т4 матери до реверсивного Т3 (рТ3), и трансформацию Т3 в дийодтирозин (Т2). Высвобождающийся в этой реакции йод может переноситься к плоду и использоваться для синтеза гормонов ЩЖ. Следовательно, активное дейодирование ТГ матери и дополнительная потеря йода служат косвенными стимуляторами гормонпродуцирующей функции ЩЖ [8, 9].

РИСКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Гипотиреоз во время беременности ассоциирован с риском развития ранних и поздних осложнений гестации, таких как выкидыш, преждевременные роды, анемия, преждевременная отслойка плаценты и послеродовое кровотечение. Эти осложнения чаще встречаются при манифестном гипотиреозе, чем при субклиническом (табл. 1). Однако многочисленные данные также подтверждают неблагоприятное влияние субклинического гипотиреоза на исходы беременности. На основании анализа публикаций, посвященных влиянию субклинического гипотиреоза на акушерские и перинатальные исходы, показано, что он связан с повышенным риском невынашивания беременности – самопроизвольных абортов и преждевременных родов (табл. 2). Признаки аутоимунного процесса в ЩЖ выявляются у 2–17% беременных, причем как на основании изолированного повышения уровня антител, так и совместно с изменением тиреоидного статуса.

Таблица 1. Влияние манифестного гипотиреоза на акушерские и перинатальные исходы беременности	
Abalovich M. et al., 2002 [10]	Проанализировано течение 150 беременностей у пациенток с первичным гипотиреозом. У 34% беременность наступила на фоне гипотиреоза: у 16% беременных – явный гипотиреоз (тироксин (Т4): 2,44±0,7 мкг/дл; ТТГ: 33,4±8,82 мМЕ/л) и у 35% – субклинический гипотиреоз (Т4: 6,93±1,88 мкг/дл; ТТГ: 12,87±8,43 мМЕ/л); 99% беременностей наступили в условиях эутиреоза на фоне заместительной терапии L-тироксином. При неадекватном лечении левотироксином у пациенток с явным гипотиреозом наблюдались следующие исходы: - выкидыш у 60%; - преждевременные роды у 20%; - срочные роды у 20%
Ajmani S.N. et al. 2014 [11]	В данное исследование были включены 400 здоровых беременных с одноплодной беременностью при сроке от 13 до 26 недель гестации. На основании результатов исследования функции ЩЖ пациентки были разделены на следующие 5 групп: ***группа 1:*** эутиреоидная; ***группа 2:*** с субклиническим гипотиреозом; ***группа 3:*** пациенты с явным гипотиреозом; ***группа 4:*** с субклиническим гипертиреозом; ***группа 5:*** с явным гипертиреозом. У 53 (13,25%) беременных была нарушена функция ЩЖ, то есть распространенность дисфункции ЩЖ 13,25%. Распространенность гипотиреоза составила 12% случаев, из которых в 3% отмечен выраженный гипотиреоз и в 9% – субклинический гипотиреоз. Распространенность гипертиреоза составила 1,25% случаев, из которых в 0,50% встречался явный гипертиреоз, 0,75% пациенток имели субклинический гипертиреоз в нашем исследовании. Осложнения у беременных с явным гипотиреозом по сравнению с эутиреоидным состоянием включали преэклампсию (16,6 против 7,8%) и отслойку плаценты (16,6 против 0,8%). Неблагоприятные исходы для плода при явном гипотиреозе включали самопроизвольный аборт (16,6 против 2,39%), преждевременные роды (33,3 против 5,8%), низкую массу тела при рождении (50 против 12,11%), задержку внутриутробного развития (25 против 4,9%) и гибель плода (16,6 против 1,7%) по сравнению с эутиреоидными женщинами. Распространенность заболеваний ЩЖ в исследовании была высокой, что сопровождалось неблагоприятными исходами для матери и плода
Da Xu, Haolin Zhong, 2022 [12]	Согласно данному исследованию, проводилась оценка взаимосвязи между глюкозо-липидным обменом у беременных и гипотиреозом (в исследовании принимали участие 152 женщины) и его влиянием на исход беременности, рост и развитие плода. На основании полученных данных было выявлено, что уровни глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в группе беременных с явным гипотиреозом и в группе с субклиническим гипотиреозом были достоверно выше, чем в группе с эутиреозом. Частота преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод в группе беременных с гипотиреозом, не получающих заместительную терапию L-тироксином, была выше, чем в группе беременных с компенсированным гипотиреозом (p<0,05). Индекс умственного развития и индекс психомоторного развития в группе беременных с гипотиреозом, не получающих L-тироксин, были ниже, чем в группе с компенсированным гипотиреозом (p<0,05). Беременные с некомпенсированным гипотиреозом более склонны к нарушению обмена глюкозы и липидов, что увеличивает риск преждевременных родов и излития околоплодных вод, а также оказывает негативное влияние на интеллектуальное развитие и психомоторное развитие новорожденных

Таблица 2. Влияние субклинического гипотиреоза на акушерские и перинатальные исходы беременности	
Wilson K.L. et al., 2012 [13]	В исследование были включены 24 883 беременных, которые были классифицированы как находящиеся в эутиреоидном состоянии, с субклиническим гипертиреозом или с субклиническим гипотиреозом, и между этими группами сравнивалась частота гипертензивных расстройств, связанных с беременностью (гестационная гипертензия, легкая преэклампсия или тяжелая преэклампсия). Общая частота тяжелой преэклампсии у женщин с субклиническим гипотиреозом (10,9%) во время беременности значительно выше, чем у женщин с эутиреозом (8,5%) (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,6, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,4; *P*=0,03)
Lee S.Y. et al., 2020 [14]	Уровень ТТГ в сыворотке у матери >4 мМЕ/л во время беременности ассоциирован примерно с двукратным увеличением риска недоношенности (отношение рисков (ОР) 2,17; 95% ДИ 1,15–4,07; *P*=0,016); развитием респираторного дистресс-синдрома потомства (ОР 2,83; 95% ДИ 1,02–7,86; *P*=0,046) по сравнению с уровнями ТТГ ≤4 мМЕ/л
Derakhshan A. et al., 2020 [15]	В исследование были включены 48 145 пар мать-ребенок, из которых 1275 матерей (3,1%) страдали субклиническим гипотиреозом и имели более высокий риск SGA (малый к сроку гестации плод), чем у матерей с эутиреозом (11,8% против 10,0%; ОШ 1, 24; ДИ 1,04–1,48); *p*=0,015), и более низкую среднюю массу тела при рождении (средняя разница -38 г, от -61 до -15; *p*=0,0015)
Mahadik K. et al., 2020 [16]	В исследование были включены 198 женщин в III триместре беременности с одноплодной беременностью. У беременных с субклиническим и манифестным гипотиреозом анемия присутствовала в 26,3% и была достоверно ассоциирована с гипотиреозом (*p*=0,008). Что касается исходов со стороны плода, LBW (низкий вес при рождении) 31,6% (*p*=0,001), госпитализация в отделение интенсивной терапии 42,1% (*p*=0,000) и низкий балл по шкале APGAR (21,1%, *p*=0,042) были статистически связаны с гипотиреозом. Риски анемии, низкой массы тела при рождении, госпитализации в отделения интенсивной терапии новорожденных и низкой оценки по шкале APGAR были соответственно в 4,8, 6,3, 0,14 и 3,64 раза выше у женщин с гипотиреозом по сравнению с беременными с эутиреозом
Ping Zhu et al., 2021 [17]	При оценке исходов беременности у 2378 женщин пациентки с субклиническим гипотиреозом имели более высокий риск: - преждевременных родов (ОШ 3,93; 95% ДИ 1,22–12,64); - гестационного сахарного диабета (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,36–5,32); - гестационной анемии (ОШ 3,28; 95% ДИ 1,60–6,75)
Toloza J.K. et al., 2022 [18]	Среди 46 528 обследованных беременных у 1275 (3,2%) диагностирован субклинический гипотиреоз. По сравнению с беременными с эутиреозом субклинический гипотиреоз был связан с более высоким риском преэклампсии (2,1% против 3,6%; ОШ 1,53; 95% ДИ 1,09–2,15)

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПОТИРЕОЗОМ

Вышесказанное обуславливает необходимость проведения обязательной прегравидарной подготовки у пациенток с гипотиреозом, планирующих беременность. У женщин, страдающих бесплодием или планирующих беременность и имеющих родственников с заболеваниями ЩЖ, необходимо определять уровень ТГ на этапе прегравидарной подготовки.

Нарушения функции ЩЖ, особенно манифестный и субклинический гипотиреоз, могут быть ассоциированы с нарушением менструального цикла и снижением фертильности.

Стоит отметить, что в настоящее время имеются некоторые особенности планирования беременности в естественном цикле и циклах ВРТ.

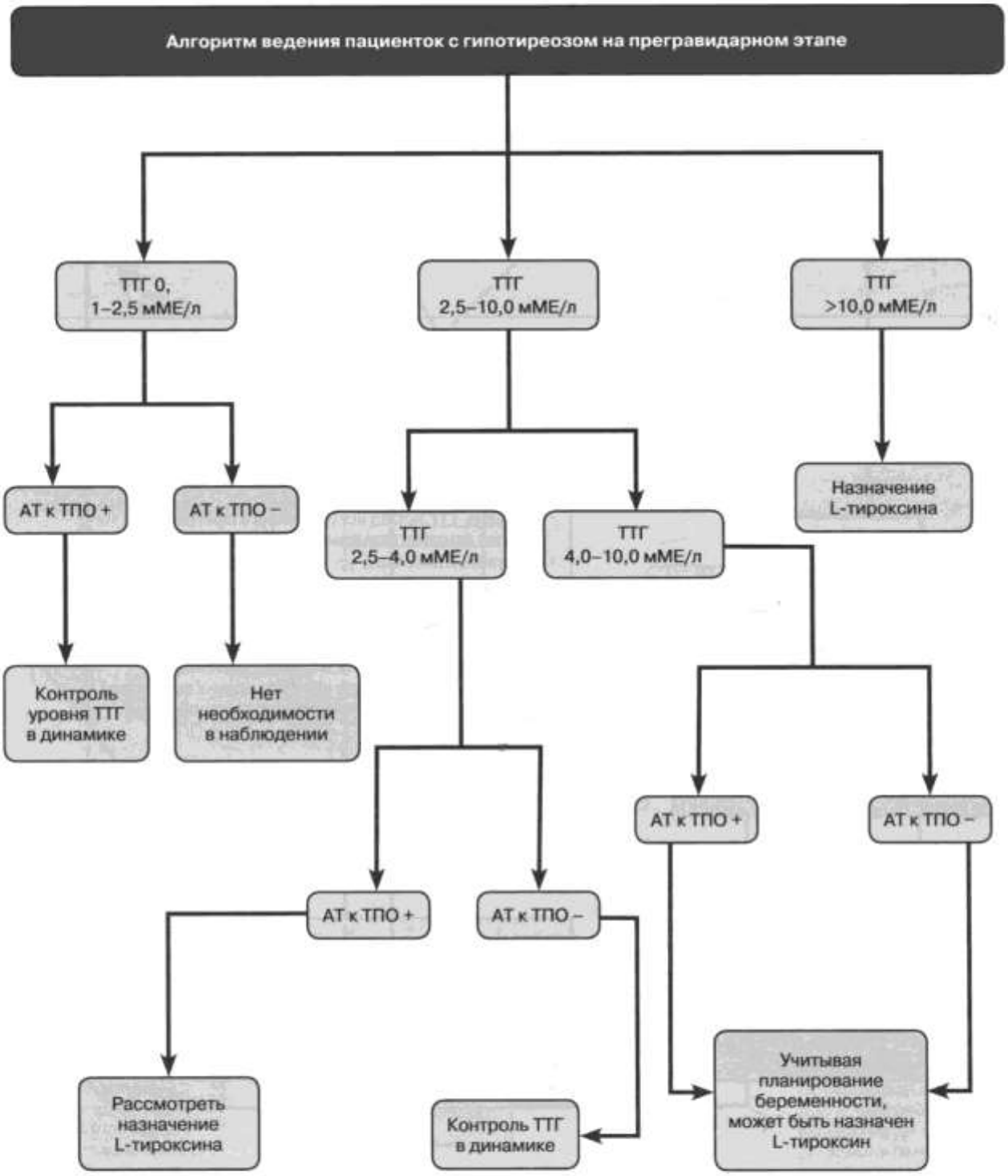
В связи с тем что уровень ТТГ может модифицироваться в зависимости от обеспечения региона проживания йодом, этнической принадлежности женщины и срока беременности, Европейская и Американская тиреоидологические ассоциации рекомендуют определение в каждом триместре специфичных референсных значений ТТГ для каждой популяции [19, 20]. При отсутствии специфических референсных значений Европейская тиреоидологическая ассоциация предлагает верхнюю границу нормы для ТТГ 2,5 мМЕ/л в I триместре, 3,0 мМЕ/л – во II триместре и 3,5 мМЕ/л – в III триместре [21]. Данные рекомендации использовались и в Российской Федерации. В 2021 г. Российским обществом эндокринологов утверждены клинические рекомендации «Гипотиреоз», в которых представлен алгоритм диагностики и лечения гипотиреоза на этапе планирования и во время беременности [2].

На прегравидарном этапе у пациенток, планирующих беременность в естественном цикле, рекомендуется исследовать функцию ЩЖ (определение уровня ТТГ в крови и уровня свТ4). При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном уровне свТ4 рекомендуется провести повторное исследование уровней ТТГ, свТ4 через 2–3 месяца, а также определение содержания АТ-ТПО. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к ткани ЩЖ и/или ультразвуковых признаков АИТ на этапе планирования и во время беременности проводится оценка функционального состояния железы в каждом триместре [2].

Как известно, почти в 90% случаев причиной первичного гипотиреоза является АИТ. Основанием для постановки данного диагноза, согласно данным национальных клинических рекомендаций 2021 г., являются диагностические признаки, или «большие критерии», сочетание которых позволяет установить АИТ как причину гипотиреоза: первичный гипотиреоз (явный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани ЩЖ; ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии. Важно отметить, что при отсутствии хотя бы одного из перечисленных критериев диагноз АИТ носит вероятностный характер. Также не рекомендуется определение содержания антител к ткани ЩЖ в крови в динамике с целью оценки развития и прогрессирования АИТ [2]. При диагностировании гипотиреоза единственным методом лечения является заместительная терапия препаратами ТГ (L-тироксином). Вне беременности обычная заместительная доза препарата составляет 1,6–1,8 мкг/кг, что эквивалентно 50–100 мкг/сут. Следует учитывать, что при беременности потребность в L-тироксине повышается, и его доза должна быть увеличена. Важно отметить, что о необходимости коррекции дозы женщина должна быть осведомлена заранее. На основании вышепредставленных нормативных документов и клинического опыта мы разработали алгоритм ведения пациентов с гипотиреозом на прегравидарном этапе (рис. 1).

На этапе планирования беременности также необходимо рекомендовать прием физиологической дозы калия йодида, равной 150 мкг, которая является основным компонентом для синтеза ТГ. При беременности возможно рекомендовать прием 150 мкг йода в составе комплекса поливитаминов и дополнительно необходимо назначать препараты калия йодида 50–100 мкг/сут (норма потребления йода при беременности составляет 200–250 мкг/сут).

Рис. 1. Алгоритм ведения пациенток с гипотиреозом на прегравидарном этапе



АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПОТИРЕОЗОМ, ВСТУПАЮЩИХ В ПРОТОКОЛ ЭКО, НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ

Существуют некоторые особенности ведения пациенток, планирующих лечение в рамках программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Как известно, для стимуляции суперовуляции при проведении программ ВРТ используются препараты, содержащие значительные дозы эстрогенов, биоидентичных натуральным, прием которых, в свою очередь, за счет повышения синтеза тироксинсвязывающего глобулина в печени, связывания дополнительного количества свободных ТГ и, как следствие, снижения содержания последних приводит к повышению уровня ТТГ. На основании данного механизма в 2015 г. American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (Американское общество репродуктивной медицины) разработало клинические рекомендации, согласно которым уровень ТТГ перед вступлением в программу ЭКО не должен превышать 2,5 мЕд/л [20, 22] (рис. 2).

В 2018 г. Poppe K. et al. определили алгоритм обследования и ведения женщин в рамках подготовки к ЭКО/ИКСИ, который приведен на рисунке 3. Авторы считают, что им еще предстоит узнать, эффективна ли данная стратегия в улучшении показателей исходов беременностей после циклов ВРТ [23].

Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток с гипотиреозом, вступающих в протокол ЭКО, на прегравидарном этапе

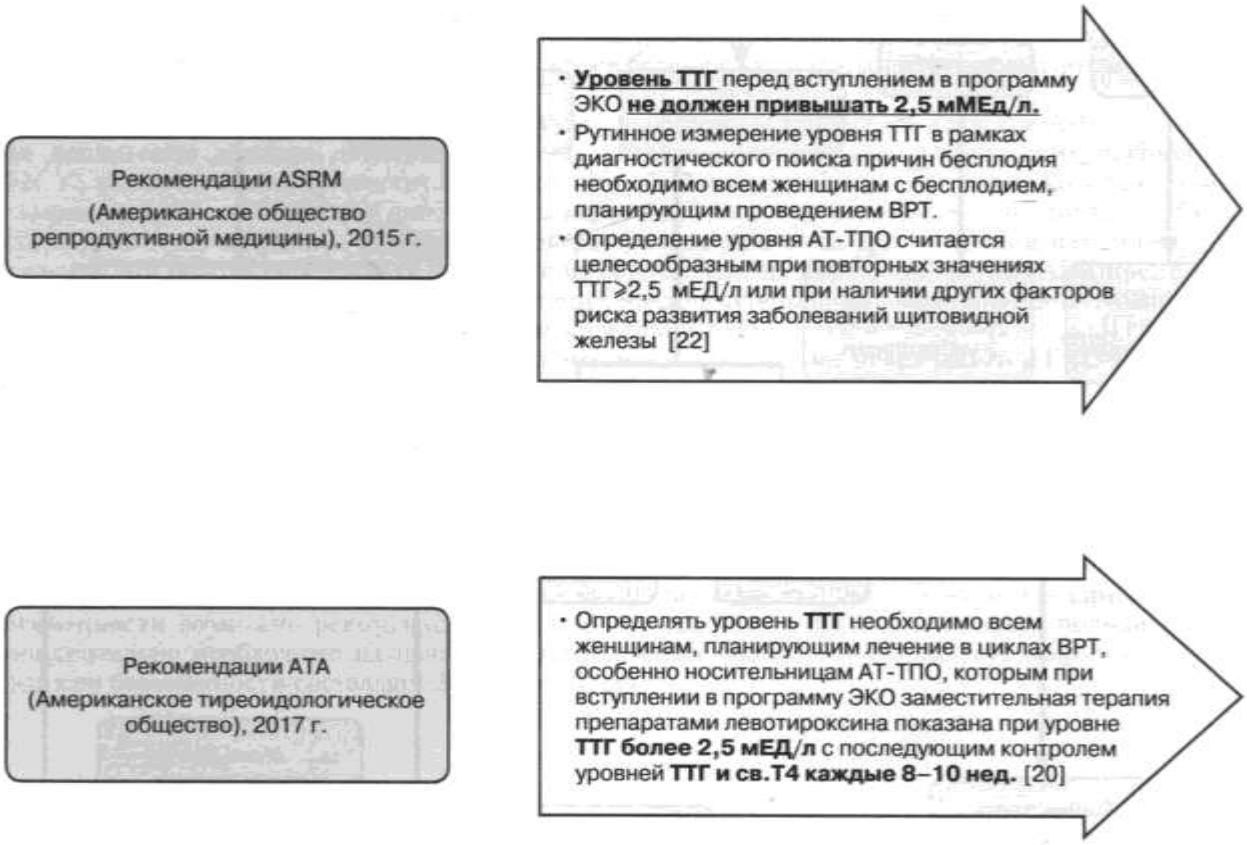
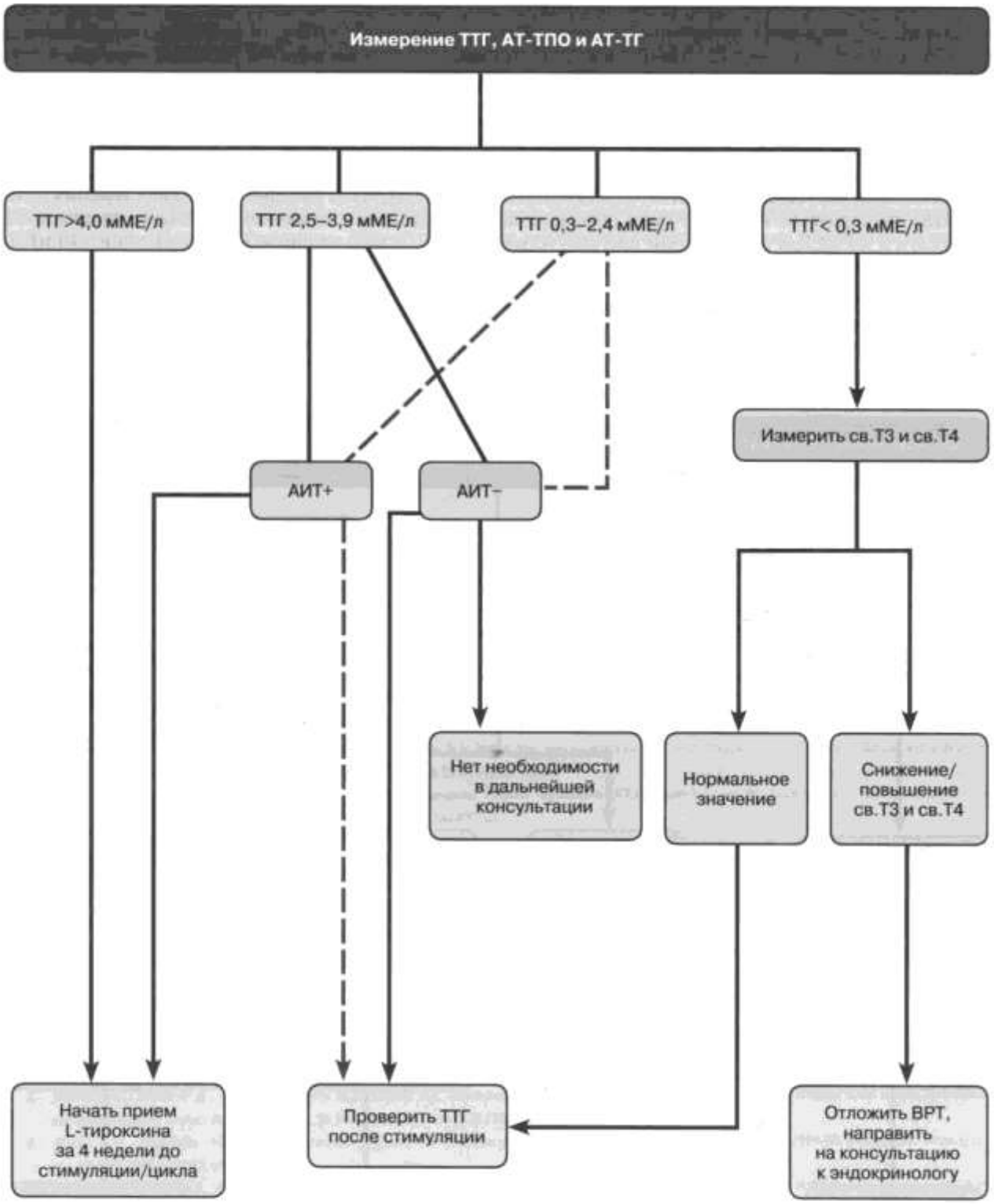


Рис. 3. Тактика лечения и ведения пациенток, планирующих лечение в циклах ВРТ [23]

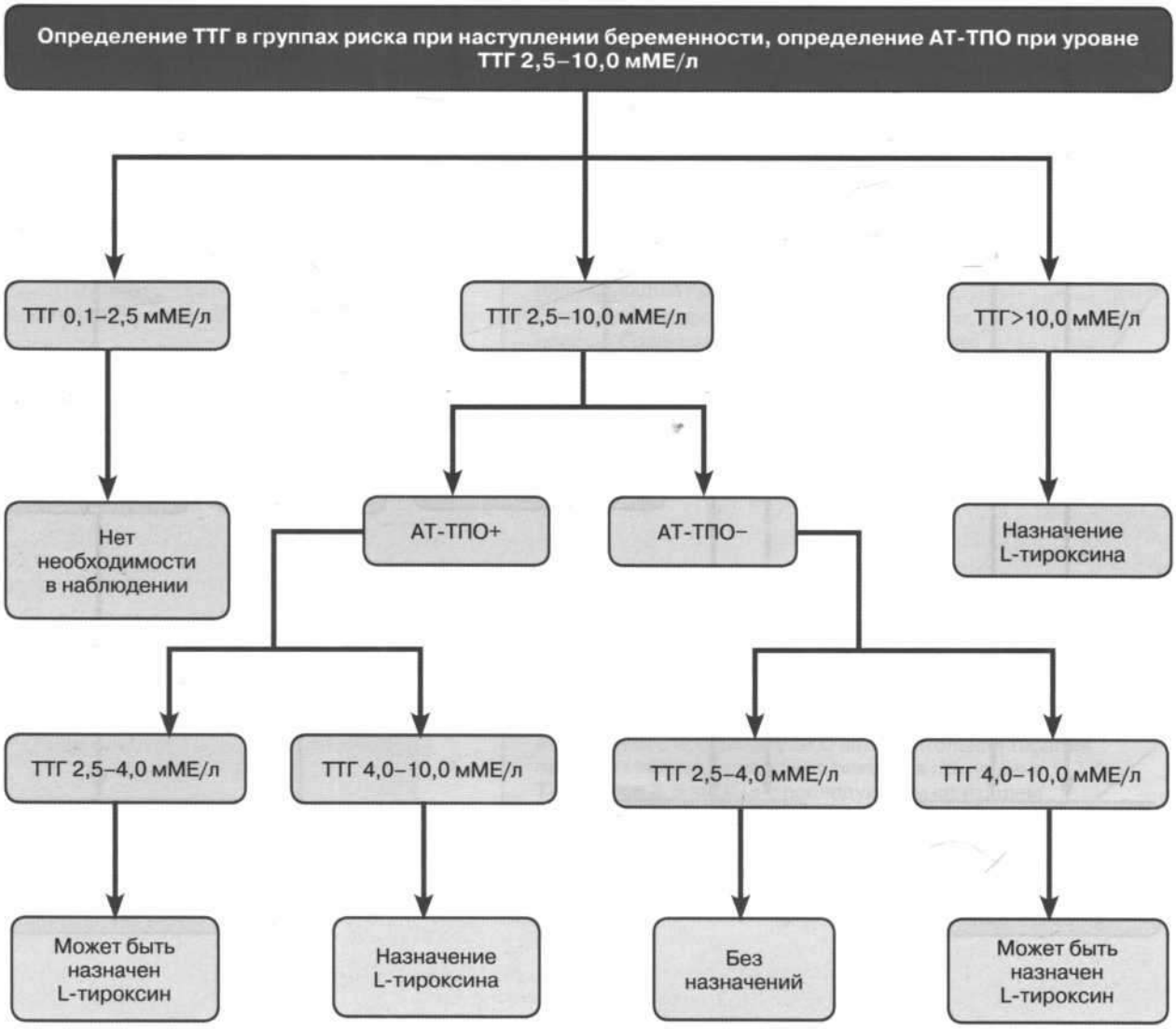


ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ГИПОТИРЕОЗОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

При наступлении беременности необходимо определить уровень ТТГ. Согласно рекомендациям АТА, при уровне ТТГ >2,5 мЕд/л беременные должны быть обследованы на наличие антител к ТПО. Беременным женщинам с эутиреоидным статусом и наличием АТ-ТПО или антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), следует измерять концентрацию ТТГ в сыворотке во время подтверждения беременности и каждые 4 недели до 20 недели беременности, далее в 30 недель.

Согласно Российским клиническим рекомендациям 2021 г., в которых представлены алгоритмы диагностики и лечения гипотиреоза при беременности, терапия L-тироксином рекомендуется женщинам с наличием АТ-ТПО и уровнем ТТГ >4 мЕд/л и <10 мЕд/л. При уровне ТТГ >10 мЕд/л женщине незамедлительно назначается заместительная доза L-тироксина из расчета 2,3 мкг/кг вне зависимости от наличия или отсутствия аутоантител к ткани ЩЖ (АТ-ТПО, АТ-ТГ). Заместительная терапия функции ЩЖ препаратами ТГ может быть рекомендована женщинам с наличием АТ-ТПО и уровнем ТТГ >2,5 мЕд/л и <4 мЕД/л и женщинам при отсутствии АТ-ТПО, но с уровнем ТТГ >4 мЕд/л и <10 мЕД/л (данный диагностический алгоритм представлен на рисунке 4).

Рис. 4. Диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности в группах риска [2]



ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

В большинстве случаев после родов потребность в дозировке L-тироксина сразу снижается, поэтому целесообразно рекомендовать ту дозу препарата, которую женщина принимала до наступления беременности. Необходимо учитывать, что если у пациентки диагностирован АИТ, в связи с возможным прогрессированием аутоиммунного процесса в некоторых случаях, дозировка L-тироксина после родов может быть повышена по сравнению с той, которая была назначена до беременности. Оценку тиреоидного статуса проводят примерно через 4–6 недель после родов, далее – в зависимости от клинической ситуации.

Кроме того, одним из осложнений в послеродовом периоде является послеродовый тиреоидит. Послеродовый тиреоидит – синдром транзиторной или хронической тиреоидной дисфункции, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление ЩЖ, встречающееся у 3–5% женщин в течение первых 12 месяцев после родов [24, 25].

Клиническая картина складывается из 2 последующих стадий. Гипертиреоидная фаза проявляется на 3-м месяце послеродового периода. Могут появиться симптомы тиреотоксикоза: повышенная раздражительность, плаксивость, учащенное сердцебиение, повышенная потливость. В этот период может быть ошибочно поставлен диагноз диффузно-токсический зоб. Гипотиреоидная фаза диагностируется на 6-м месяце послеродового периода. Стадия гипотиреоза может сохраниться до 3–4 месяцев. Лечение послеродового тиреоидита зависит от стадии заболевания и выраженности клинических симптомов. При тиреостатической фазе не используют тиреостатические препараты, с симптоматической целью назначают β-адреноблокаторы. Заместительную терапию L-тироксином следует проводить лишь при манифестном гипотиреозе.

Литература/References

1. *Перминова С.Г.* Бесплодие у женщин с заболеваниями щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013; 2: 18-24. [Perminova S.G. Infertility in women with thyroid diseases: principles of diagnosis, management. Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training. 2013; (2):18-24. (in Russian)].
2. Российская ассоциация эндокринологов. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. 2021. [Russian Association of Endocrinologists. Hypothyroidism. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)]. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/568_gipotireoz_vzroslye. finalnaya.versiya.pdf.
3. *Киеня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.* Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15(2): 64-72. [Kienya T.A., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Secondary hypothyroidism in adults: diagnosis and treatment. Clinical and experimental thyroidology. 2019; 15(2): 64-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/ket10303.
4. *Persani L., Brabant G., Dattani M., Bonomi M.* et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2018; 7(5): 225-37. doi: 10.1159/000491388.
5. *Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S.* et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. Hum Reprod Update. 2015; 21(3): 378-87. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv004.
6. *Сафарян Г.Х., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А.* Результативность протоколов ЭКО/ИКСИ у женщин с субклиническим гипотиреозом и носительством антител к щитовидной железе. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(4): 83-94. [Safaryan G.H., Gzgzyan A.M., Dzhemlikhanova L.H., Niauri D.A. The effectiveness of IVF/ICSI protocols in women with subclinical hypothyroidism and the carrier of antibodies to the thyroid gland. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68(4): 83-94. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD68483-94.
7. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П.* Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Шенфельд И., Мерони П.Л., ред. СПб.: ЭЛБИ; 2017: 298-323. [Stroev Yu.I., Churilov L.P. Hashimoto's autoimmune thyroiditis, its consequences and comorbidity. Guidelines on autoimmune diseases for general practitioners. Schoenfeld I., Meroni P.L., eds. St. Petersburg: ELBI; 2017: 298-323. (in Russian)].
8. *Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R.* Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev. 2002; 23(1): 38-89. https://dx.doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455.
9. *Maciel L.M., Magalhães P.K.* Tireóide e gravidez [Thyroid and pregnancy]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52(7): 1084-95. Portuguese. https://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008 000700004.
10. *Abalovich M., Gutierrez S., Alcaraz G.* et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid. 2002; 12(1): 63-8. https://dx.doi.org/10.1089/105072502753451986.
11. *Ajmani S.N., Aggarwal D., Bhatia P.* et al. Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. J Obstet Gynaecol India. 2014; 64(2): 105-10. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-013-0487-y.

12. *Da Xu, Haolin Zhong*. Correlation Between Hypothyroidism During Pregnancy and Glucose and Lipid Metabolism in Pregnant Women and Its Influence on Pregnancy Outcome and Fetal Growth and Development. Front. Surg. 28 March 2022. https://doi.org/10.3389 /fsurg.2022.863286.
13. *Wilson K.L., Casey B.M., McIntire D.D., Halvorson L.M., Cunningham F.G.* Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012; 119(2 Pt 1): 315-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e318240de6a.
14. *Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N.* Associations between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(5): e2015-23. https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz275.
15. *Derakhshan A., Peeters R.P., Taylor P.N., Bliddal S., Carty D.M., Meems M.* Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8(6): 501-10. https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30061-9.
16. *Mahadik K., Choudhary P., Roy P.K.* Study of thyroid function in pregnancy, its feto-maternal outcome; a prospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20(1): 769. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z.
17. *Zhu P., Chu R., Pan S., Lai X., Ran J., Li X.* Impact of TPOAb-negative maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy on adverse pregnancy outcomes. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021; 12: 20420188211054690. https://dx.doi.org/10.1177/20420188211054690.
18. *Toloza F.J.K., Derakhshan A., Männistö T., Bliddal S., Popova P.V.* et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(4): 243-52. https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00007-9.
19. *Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E.* et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21(10): 1081-125. https://dx.doi.org/10.1089 /thy. 2011.0087.
20. *Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H.* et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27(3): 315-89. https://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457.
21. *Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C.* et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014; 3(2): 76-94. https://dx.doi.org/10.1159/000362597.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil Steril. 2015; 104(3): 545-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.
23. *Poppe K., Autin C., Veltri F., Kleynen P.* et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Mar 12. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02633.
24. *Moleti M., Mauro M.D., Alibrandi A.* et al. Postpartum Thyroiditis in Women With Euthyroid and Hypothyroid Hashimoto's Thyroiditis Antedating Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(7): dgaa197. https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa197.
25. *Pearce E.N.* Management of thyrotoxicosis: preconception, pregnancy, and the postpartum period. Endocr Pract. 2019; 25(1): 62-8. https://dx.doi.org/10.4158/EP-2018-0356.

Сведения об авторах:
Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, m.yarmolinskaya@gmail.com, https:// orcid.org/0000-0002-6551-4147,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Главнова Ольга Борисовна, заведующая эндокринологическим отделением, врач-эндокринолог, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, o.glavnova@mail.ru, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Веретехина Татьяна Викторовна, врач-эндокринолог, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, tatianaveretekhina@mail.ru,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Authors' information:
Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Med. Sci., Professor of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Center "Diagnostics and treatment of endometriosis", D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, m.yarmolinskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6551-4147,
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
Olga B. Glavnova, Head of the Endocrinology Department, endocrinologist, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, o.glavnova@mail.ru, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
Tatyana V. Veretekhina, endocrinologist, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, tatianaveretekhina@mail.ru,
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ РУБЕЦ НА МАТКЕ, ТРЕБУЮЩИЙ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ*

Краткий алгоритм под редакцией академика РАН В.Н. Серова и профессора РАН Р.Г. Шмакова

POSTOPERATIVE SCAR ON THE UTERUS REQUIRING PROVIDING MEDICAL CARE TO THE MOTHER DURING PREGNANCY, CHILDBIRTH AND POSTPARTUM*

A brief algorithm edited by Academician of RAS V.N. Serov and Professor of RAS R.G. Shmakov

Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде, – состояние, осложняющее течение беременности, родов и послеродового периода, связанное с наличием рубца на матке после одной или нескольких операций кесарева сечения (КС) в анамнезе либо других хирургических вмешательств на матке [1–6].

Диагностика

Диагноз послеоперационного рубца матки, требующий предоставления медицинской помощи матери, устанавливается на основании указания на миомэктомию (или другие операции) со вскрытием полости матки или родоразрешение путем операции КС в анамнезе.

На состоятельность рубца на матке и возможность самопроизвольного родоразрешения указывает отсутствие у беременной локальной болезненности при пальпации рубца на матке после КС, кровянистых выделений из половых путей и гипоксии плода по данным кардиотокографии (КТГ) [6, 17].

*создан на основе клинических рекомендаций РОАГ «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» [created on the basis of the clinical guidelines of the RSOG «Postoperative scar on the uterus requiring providing medical care to the mother during pregnancy, childbirth and postpartum»]. https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

К факторам, повышающим вероятность успешных влагалищных родов (ВР), относят:
- наличие в анамнезе ВР до или после проведенного КС [4, 15–22];
- зрелая шейка матки на момент начала родов [23, 28–31];
- спонтанное развитие родовой деятельности.

К факторам, снижающим вероятность успешных ВР, относят:
- такие показания к предшествующему КС, как диспропорция размеров таза и плода, слабость родовой деятельности, дистоция шейки матки [17, 23–25];
- гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза в послеоперационном периоде;
- ожирение у матери (индекс массы тела более 30 кг/м^2) [32–34] и сахарный диабет [4, 15, 16, 34];
- возраст матери >40 лет;
- индукция родов, которая требует использования мероприятий по дозреванию шейки матки;
- многоводие [4,16];
- преэклампсия [4,15, 37, 38];
- макросомия плода;
- клинически узкий таз (особенно при массе плода >4000 г) [24, 39, 47, 48];
- слабость родовой деятельности и дистоция шейки матки [4, 16, 35].

Для оценки вероятности успешных ВР с рубцом на матке возможно использование калькуляторов риска [26, 27].

Не влияют на вероятность успешных ВР: компенсированный гестационный сахарный диабет (без макросомии плода) и недоношенная беременность [4, 15, 27, 34, 40].

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода **не рекомендовано проведение оценки толщины нижнего маточного сегмента до начала родовой деятельности** [49, 50]. Толщина нижнего сегмента матки, измеренная до начала родовой деятельности, не имеет принципиального значения и при отсутствии других признаков неполноценности рубца может не измеряться [49, 50]. При этом следует обращать внимание на неравномерное критическое истончение зоны рубца на матке с признаками деформации и явлениями болезненности при надавливании трансвагинальным ультразвуковым датчиком.

Рекомендовано проведение УЗИ матки и придатков в раннем послеродовом периоде для оценки состояния стенки матки [3, 4, 49, 51].

В сложных клинических ситуациях с целью дифференциальной диагностики возможно проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза.

Лечение

Медикаментозные методы лечения

- **Не рекомендовано** применение простагландинов с целью преиндукции родов [52, 53].

Преиндукция родов механическими расширителями **не противопоказана** беременным с рубцом на матке после КС [4, 46, 54].

Преиндукция и индукция родов должны проводиться после оценки акушерской ситуации и факторов риска. Решение о возможности проведения индукции родов **принимает консилиум врачей**.

Индукция родов проводится путем внутривенного введения окситоцина [4, 6, 17, 52, 53].

Хирургические методы лечения

- Пациенткам, перенесшим разрыв матки в родах, рекомендовано повторное плановое КС не позднее 39 недель [4–6, 10, 51, 54–56].
- Пациенткам с одноплодной беременностью и рубцом на матке после одного предшествующего КС в нижнем маточном сегменте, без разрыва матки в анамнезе, при нормальной локализации плаценты вне рубца на матке, головном предлежании плода, отсутствии неравномерного критического истончения зоны рубца на матке с признаками деформации и явлениями болезненности при надавливании трансвагинальным ультразвуковым датчиком, при условии согласия пациентки рекомендовано самопроизвольное ведение родов [7].
- **Не рекомендованы ВР** с рубцом на матке после предшествующего корпорального КС [4, 17, 28, 57].
- Не рекомендованы ВР с рубцом на матке после предшествующих реконструктивных операций на матке: резекции угла матки, рудиментарного рога матки, гистеротомии, миомэктомии (2–5-й типы по классификации FIGO (Munro et al., 2011) или неизвестное расположение миоматозного узла) [4, 15, 16, 20].
- **Не рекомендованы ВР** с рубцом на матке при тазовом предлежании плода [4, 15, 16, 58].
- **Не рекомендованы ВР** с рубцом на матке при расположении плаценты в области рубца на матке [4,15, 59].
- **Не рекомендованы ВР** с рубцом на матке при наличии более одного КС в анамнезе [4, 6, 27, 60–62].
- **Не рекомендованы ВР** с рубцом на матке при отказе пациентки от попытки ВР после КС [4, 6,16,41,56].
- **Не рекомендованы ВР** при наличии признаков несостоятельного рубца на матке [5, 20, 57, 63–65].

Комментарий. *К признакам несостоятельности рубца на матке относятся: неравномерное критическое истончение зоны рубца на матке с признаками деформации и явлениями болезненности при надавливании трансвагинальным ультразвуковым датчиком, наличие у беременной локальной болезненности при пальпации рубца на матке после КС, наличие кровянистых выделений из половых путей или гипоксии плода по данным КТГ [5, 6, 17, 20, 57, 63–65].*

Есть данные отечественных авторов о наличии ультразвуковых критериев несостоятельности рубца на матке, к которым относятся: баллонная/конусовидная форма нижнего маточного сегмента; наличие локальных втяжений/утолщений или локальных утолщений + эхонегативность окружающей ткани; участки микроабсцедирования передней стенки матки; выраженная гиперэхогенность области рубца; локальное истончение рубца между маткой и мочевым пузырем; отсутствие диастолического компонента кровотока в области рубца; резкое снижение кровоснабжения передней стенки матки; деформация полости: ниша конусовидной формы >0,5 см до наружного контура передней стенки [66]. Однако данные критерии несостоятельности рубца на матке остаются дискуссионными.

- Для ведения родов через естественные родовые пути у пациентки с рубцом на матке рекомендован непрерывный контроль состояния роженицы (пульс, артериальное давление, сознание, частота дыхания) и плода (КТГ плода) в родах [4, 17, 67].
- При начале родовой деятельности рекомендована установка внутривенного катетера с целью своевременного начала интенсивной терапии при возникновении критической ситуации в родах и раннем послеродовом периоде [6, 68, 69].
- Рекомендованы в активную фазу I периода родов ограничение перорального приема жидкости и отказ от приема пищи с целью профилактики осложнений при необходимости хирургического вмешательства [4, 6, 15, 16, 70, 71].
- При ВР у пациенток с рубцом на матке при необходимости обезболивания родов рекомендована эпидуральная аналгезия (ЭПА) [4, 70].
-

Комментарий. *Во время проведения ЭПА следует использовать низкие концентрации анестетика для достижения аналгезии без развития моторного блока [4,70]. ЭПА не «маскирует» симптомы разрыва матки, при котором на первое место выходят признаки дистресса плода [3, 4]. К преимуществам ЭПА относят наиболее эффективное обезболивание в сравнении с другими методами, исключение наркотической депрессии плода. ЭПА не увеличивает продолжительность 1-го периода родов, не увеличивает риск КС, обеспечивает адекватное обезболивание в случае необходимости экстренного КС. Недостатками ЭПА являются увеличение продолжительности II периода родов и повышение риска инструментальных ВР [4, 70].*

- Рекомендовано наблюдение за состоянием роженицы и плода во время родов в соответствии с партограммой с целью динамической оценки состояния роженицы, плода и родовой деятельности [72, 73].
- Решение о необходимости стимуляции родов рекомендовано принимать на основании партограммы после получения письменного согласия роженицы и проводить исключительно путем внутривенного введения окситоцина в дозе, не превышающей 20 мЕд/минуту [4, 6, 43–45, 74, 75].

Комментарий. *Стимуляция родов не противопоказана беременным с рубцом на матке после КС.*

- Рекомендован тщательный контроль инфузии окситоцина, обеспечивающий ритм, не превышающий 4 схватки за 10 минут с продолжительностью каждой от 45 до 60 секунд с целью обеспечения эффективности и безопасности родовозбуждения [4, 6, 44, 51].
- Рекомендовано проведение бимануального влагалищного исследования для определения адекватности прогресса родов и принятия решения о целесообразности продолжения ВР с рубцом на матке [4, 6, 15, 16, 45].

Комментарий. *Если в активной фазе родов раскрытие шейки матки менее 1 см/ч, допустимо выполнение амниотомии с последующей оценкой характера родовой деятельности и раскрытия шейки матки через 2 ч. При достижении скорости раскрытия шейки матки >1 см/ч следует продолжать ведение ВР. Если при наличии активных схваток и выраженной конфигурации головки скорость раскрытия шейки матки <1 см/ч, рекомендован пересмотр тактики родоразрешения в пользу КС. Слабые схватки при отсутствии признаков диспропорции размеров головки плода и таза матери при удовлетворительном состоянии матери и плода можно рассматривать как показание к родостимуляции окситоцином [4, 6,15, 45, 74].*

- Рекомендовано родоразрешение путем КС при отсутствии эффекта от стимуляции родовой деятельности у пациентки с рубцом на матке, если скорость раскрытия шейки матки составляет <1 см/ч через 2 ч от начала родостимуляции [4, 6, 43–45].

- Рекомендовано пациенткам с рубцом на матке производить родоразрешение путем КС в случае, если график раскрытия шейки матки достигает или пересекает линию действия на партограмме [4, 6, 17, 21].

Комментарий. *Затяжные роды у пациенток с рубцом на матке опасны и повышают риск разрыва матки [12, 46, 50, 54, 64, 76, 77].*

- Рекомендовано пересмотреть тактику ведения родов в сторону КС при отказе роженицы от родостимуляции, при появлении признаков угрожающего разрыва матки, клинически узкого таза, слабости родовой деятельности, не поддающейся лечению в течение 2 ч [4, 6].

Комментарий. *КС должно быть начато как можно раньше, но не позднее 30 минут после принятия решения [51, 78].*

- Рекомендовано ведение II периода согласно принятой тактике ведения нормальных родов: вертикальное положение в ранней фазе, свободный выбор положения в родах, отдавать преимущество технике неуправляемых (спонтанных) потуг в условиях непрерывного фетального мониторинга и присутствия врача анестезиолога-реаниматолога в родильном зале, проведение эпизиотомии и вакуум-экстракции плода по акушерским показаниям [4, 16, 61, 79].
- Рекомендовано **при ведении III периода родов** отдавать преимущество методике **активного ведения родов** [3, 51, 61].

Комментарий. *Активное ведение III периода родов на 60% снижает частоту послеродовых гипотонических кровотечений [51, 61].*

- При успешных ВР **не рекомендовано рутинное послеродовое ручное обследование** матки у пациенток с рубцом на матке при отсутствии симптомов разрыва матки [3, 4].

Ручное послеродовое обследование матки проводится по показаниям:
- кровотечение;
- абдоминальная боль;
- неясный коллапс у матери после родов;
- дефект плацентарной ткани;
- оперативные ВР [3, 51].

- Рекомендовано каждой родильнице обеспечить:

тщательное мануальное наблюдение за тонусом матки в течение 6 ч после родов:
- в течение первых 2 ч – каждые 15 минут;
- в течение 3-го часа – каждые 30 минут;
- в течение следующих 3 ч – каждые 60 минут;

оценку состояния матери:
- пульс и артериальное давление;
- определение возможности внутреннего кровотечения (расчет шокового индекса);
- оценку объема кровопотери (волюметрическим методом) с целью профилактики послеродовых осложнений [3, 4, 51].

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Пациенткам с рубцом на матке рекомендовано соблюдение интергравидарного интервала не менее 2 лет с целью профилактики разрыва матки во время беременности и родов [80].

Организация оказания медицинской помощи

- Плановое родоразрешение пациенток с рубцом на матке рекомендовано в медицинских организациях акушерского профиля 2-й и 3-й группы.

- ВР при наличии рубца на матке после КС допустимо проводить в отдельных учреждениях 2-й группы, если отсутствуют показания для направления в 3-ю группу, обеспечена необходимая инфраструктура и организационные условия, достаточное количество опытного персонала [4, 6, 12, 28].
- При возникновении неотложных и экстренных показаний к родоразрешению путем операции КС операция выполняется в стационаре медицинской организации, где пациентка находится на момент установления диагноза, при условии наличия необходимого медицинского оборудования и медицинского персонала для оказания помощи матери и новорожденному [4, 6, 17].

Литература/References

Список литературы см. по ссылке *https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics*

Сведения об авторах:
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций *https://roag-portal.ru/recommendations_obstet*

Authors' information:
Working group on the development and revision of clinical recommendations *https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics*

Т.А. ТЕТЕРИНА[1], И.А. АПОЛИХИНА[1,2]

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ДИСПАРЕУНИИ У ЖЕНЩИН

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

T.A. TETERINA[1], I.A. APOLIKHINA[1,2]

ALGORITHM OF MEDICAL AND DIAGNOSTIC CARE FOR DYSPAREUNIA IN WOMEN

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

Болезненность при половом акте является достаточно распространенной жалобой на приеме как у врача гинеколога, так и сексолога.

Боль во время полового акта встречается очень часто: почти 3 из 4 женщин хоть раз в жизни испытывают боль во время полового акта. Для некоторых женщин боль является лишь временной проблемой; для других это долгосрочная проблема.

Диспареуния – болевые и неприятные ощущения в половых органах, связанные с половым актом – довольно распространенный симптомокомплекс. В США диспареунические жалобы отмечены у 46% женщин в возрасте 18–45 лет, обращающихся к гинекологам и семейным врачам. Ситуация в России представляется достаточно близкой. Термин «диспареуния» включает расстройства, достаточно неоднородные по механизмам формирования.

Коды МКБ-10

N94.1 Оганическая диспареуния.
F52.6 Психогенная диспареуния.

Особый интерес представляет клинический вариант психогенной диспареунии, развивающейся по психосоматическим механизмам. Клинически он в значительной степени сходен с органической диспареунией и может имитировать ее проявления. Женщины с психосоматическим вариантом диспареунии зачастую длительное время неэффективно лечатся у гинекологов. Для психосоматической диспареунии характерны присутствие не столько конкретных психотравмирующих фактов, сколько общего нарушения ситуации, затяжного эмоционального конфликта (смутных сексуальных страхов, недоверия к партнеру, непринятия женской роли в сексуальных отношениях), необычных ощущений от гениталий, особым образом интерпретируемых, внушенных идей или страха болезни. Стресс и сопутствующие ему негативные эмоции, отражаясь в виде спастического состояния мышц тазового дна, способны вызывать боли при введении полового члена, приводить к нарушению микроциркуляции и даже развитию вторичного вагинизма. Поначалу изменения в гениталиях носят функциональный, обратимый характер, но формирующаяся матрица долговременной памяти постепенно переводит их в необратимые структурные изменения

гениталий, вызванные дистрофическими процессами. Формируется порочный круг психосоматических взаимоотношений, определяющий появление органических изменений гениталий при психогенной диспареунии.

Дифференциальная диагностика диспареунии

Признак	Органическая	Психогенная
Патологические изменения гениталий	Визуальные изменения в виде очагов нарушения микроциркуляции, дистрофических процессов, воспалительных заболеваний органов малого таза, застойных явлений в малом тазу, эндометриоза и др.	Отсутствуют
Характер боли	Преобладание зуда, жжения, монотонных, неопределенных, диффузных болей. Несоответствие выраженности болевой симптоматики, связанной с половым актом, наблюдаемым структурным изменениям гениталий	Большая стойкость болевого синдрома после полового акта
Связь со стрессовой ситуацией	Четко не прослеживается, но может быть следствием уже имеющейся диспареунии	Появление жалоб на фоне стертого, затяжного, но личностно значимого эмоционального конфликта
Связь с другими нарушениями сексуальной функции	Отсутствует	Присоединение диспареунии к другим нарушениям сексуального функционирования; большее деструктивное влияние на сексуальную функцию, нежели этого можно было ожидать, исходя из наблюдаемых структурных изменений в гениталиях
Наличие в анамнезе жизни пациентки факторов, способствующих соматизации стресса	Отсутствуют	Особенности раннего детского развития, связанные с дефицитом эмоционального контакта, замалчиванием и дезактуализацией сексуальности; задержки психосексуального развития; конституциональная уязвимость половой сферы; насыщенный «болевой» жизненный опыт, связанный с половой сферой; личностные особенности (повышенная тревожность, алекситимические черты)

Терапевтические подходы при диспареунии

1. При любом виде диспареунии целесообразно сексологическое консультирование для подтверждения психосоматической природы расстройства и определения тактики совместного ведения больной сексологом и гинекологом.
2. Рекомендуется применение лубрикантов на водной основе.

Классификация лубрикантов

Водная основа	Силиконовая основа	Масляная основа
Состав и текстура максимально близки к естественной генитальной смазке. Продукты на водной основе подходят в качестве вспомогательных при вагинальном сексе, поэтому они так широко распространены. Их применяют при любом варианте близости, с игрушками и презервативами. Смазки на водной основе могут быстрее высыхать, вызывая трение, что может способствовать дискомфорту, поэтому рекомендуется достаточное количество добавлять на протяжении полового акта. Гель легко смыть без мыла и вывести пятна с одежды и белья. Обычно используемые увлажняющие средства включают продукты на основе гиалуроновой кислоты и поликарбофилов, рекомендуемые для регулярного использования 2–3 раза в неделю	Содержат силиконы. Смазки на силиконовой основе не вызывают сухости и совместимы с презервативами. Подходят для вагинального и анального проникновения. Такие лубриканты не испаряются и не впитываются, лежат плотной пленкой. Оставляют трудновыводимые пятна на белье, а также их сложно удалить с кожи	Пищевые масла, такие как кокосовое, оливковое и растительные масла, дешевле синтетических увлажняющих средств, но они создают плотную пленку на слизистой влагалища, могут закупоривать кожные поры, масла несовместимы с презервативами, поэтому не рекомендованы к применению у женщин с диспареунией

Смазочные и увлажняющие средства не лечат основные причины женской сексуальной дисфункции, но они могут помочь уменьшить или облегчить диспареунию, вызванную сухостью влагалища. Эти продукты классифицируются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как косметические средства, поэтому они не подлежат тестированию, требуемому для лекарств, и могут содержать кожные раздражители, которые могут усугубить диспареунию, такие как парабены и пропиленгликоль. В связи с чем рекомендуется использовать безопасные средства, четко изучать состав продукта. Например, интимная гель-смазка Durex naturals на водной основе обладает физиологическим уровнем pH 4,5, не содержит парабенов и ароматизаторов и может быть рекомендована женщинам с диспареунией.

3. **Психотерапия.** Групповая или парная когнитивно-поведенческая терапия, направленная на выявление и изменение дисфункциональных убеждений, может быть полезна для улучшения низкого сексуального интереса. Было показано, что терапия, основанная на осознанности, направленная на снижение стресса за счет внимания к настоящему моменту и принятия мыслей и чувств без осуждения, помогает улучшить несколько различных типов женской сексуальной дисфункции, включая расстройство сексуального интереса/возбуждения.
4. При органической диспареунии – **терапия патологического процесса** (воспалительных заболеваний органов малого таза, дерматоза вульвы, вагинита/вагиноза, хронического цистита, эндометриоза, мышечно-фасциальных синдромов, генитоуринарного менопаузального синдрома в менопаузе и др.), являющегося причиной болевого синдрома.
5. **Фармакотерапия боли.** Наиболее часто применяют местные анестетики (например, лидокаин), миорелаксанты (например, нитроглицериновую мазь и ботулинический токсин), антидепрессанты и анксиолитические препараты.

Поскольку диспареуния является комплексным расстройством, на формирование которого в большинстве случаев влияют сразу несколько причин, единого средства для его профилактики не существует. Выбор единственного метода, свечи или психотерапия, часто не приносят желаемого результата, ибо не устранена причина, а профилактика узко симптоматическая. Время, необходимое для успешного лечения диспареунии, зависит от конкретной причины, сопутствующей симптоматики, личных характеристик женщины и межличностных отношений в паре, именно поэтому крайне важно привлекать к терапии и партнера.

Литература/References

1. *Alimi Y., Iwanaga J., Oskouian R.J., Loukas M., Tubbs R.S.* The clinical anatomy of dyspareunia: A review. Clin Anat. 2018; 31(7): 1013-7. https://doi.org/10.1002/ca.23250.
2. *Orr N., Wahl K., Joannou A., Hartmann D., Valle L., Yong P.*; International Society for the Study of Women's Sexual Health's (ISSWSH) Special Interest Group on Sexual Pain. Deep Dyspareunia: Review of Pathophysiology and Proposed Future Research Priorities. Sex Med Rev. 2020; 8(1): 3-17. https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.12.007.
3. *Jamieson D.J., Steege J.F.* The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. Obstet Gynecol. 1996; 87(1): 55-8. https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00360-6.
4. *Свядощ А.М.* Женская сексопатология. 1991; Изд-во «Штиинца». 185 с. [Svyadoshch A.M. Female sex pathology. 1991; Publishing House „Shtiintsa." 185 p. (in Russian)].
5. *Здравомыслов В.И., Анисимова З.И., Либих С.С.* Функциональная женская сексопатология. Алма-Ата: Казахстан; 1985. 272 с. [Zdravomyslov V.I., Anisimova Z.I., Liebikh S.S. Functional female sex pathology. Alma-Ata: Kazakhstan; 1985. 272 p. (in Russian)].
6. *Федорова А.И.* Дифференцированный патогенетический подход к терапии диспареунии. Российский семейный врач. 2005; 2: 22-7. [Fedorova A.I. Differentiated pathogenetic approach to dyspareunia therapy. Russian family doctor. 2005; (2): 22-7. (in Russian)].
7. *Бройтигам В., Кристиан П., Рад М.* Психосоматическая медицина: Краткий учебник. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1999. 376 с. [Brojtigam V., Kristian P, Rad M. Psychosomatic medicine: A short textbook. M.: GEOTAR MEDICINE; 1999. 376 p. (in Russian)].
8. *Губачев Ю.М., Стабровский Е.М.* Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. Л.: Медицина; 1981. 214 с. [Gubachev Yu.M., Stabrovsky E.M. Clinical and physiological foundations of psychosomatic relations. L.: Medicine; 1981. 214 p. (in Russian)].
9. *Facchin F., Buggio L., Dridi D., Barbara G., Vercellini P.* The Subjective Experience of Dyspareunia in Women with Endometriosis: A Systematic Review with Narrative Synthesis of Qualitative Research. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(22): 12112. https://doi.org/10. 3390/ijerph182212112.
10. *Бехтерева Н.П.* Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука; 1980. 208 с. [Bekhtereva N.P. Healthy and sick human brain. L.: Science; 1980. 208 p. (in Russian)].
11. *Аверкина Н.А., Филатова Е.Г.* Психологические факторы при хронической боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 12: 21-7. [Averkina N.A., Filatova E.G. Psychological factors in chronic pain. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2000; 12: 21-7. (in Russian)].
12. *Reed S.D.* Dyspareunia-where and why the pain? Menopause. 2022; 29(6): 639-41. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002001.

Сведения об авторах:
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)735-10-55, t_teterina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0990-2302, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; член Правления Российского общества акушеров-гинекологов; Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ), +7(495)735-10-55, i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Authors' information:
Tatiana A. Teterina, Ph.D., Obstetrician-gynecologist, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)735-10-55, t_teterina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-0990-2302, 4, Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.
Inna A. Apolikhina, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Member of the Board of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; President of the Association of Aesthetic Gynecology Specialists (AAGS), +7(495)735-10-55, i_apolikhina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4581-6295, 4, Akademika Oparina str., Moscow, Russia, 117997.