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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

2 /2023

■ Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Майорова М.О., Яковлева М.А. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода

■ Батрак Н.В., Малышкина А.И., Ткаченко А.С. Оценка качества жизни, психоэмоционального состояния, пищевого поведения, акушерских и перинатальных исходов у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета

■ Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Сыркашева А.Г., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В. Антитела к ангиотензин-превращающему ферменту 2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и фертильных женщин

Scientific and practical journal

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

(Moscow)

■ Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kalinkina O.B., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Majorova M.O., Yakovleva M.A. Association between new coronavirus infection and fetal growth restriction

■ Batrak N.V., Malyshkina A.I., Tkachenko A.S. Assessment of quality of life, psycho-emotional state, eating behavior, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with early and late gestational diabetes mellitus

■ Menzhinskaya I.V., Ermakova D.M., Syrkasheva A.G., Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V. Antibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in infertile patients with a history of COVID-19 and in fertile women

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

2 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

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

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 28.02.2023

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. Горянинова

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. Лыидина

Отдела 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 "Сазон оперативной печати", 300041, Тульская обл., г. Тула, ул. Сойфера, дом 6, литера Д, офис 2.16/эт.2

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

© ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal

2 /2023

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of EASE, Moscow

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

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

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

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

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

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

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

FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 28.02.2023

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
IIP282 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printing 10 000 copies. Printed in LLC "Salon of operative printing", 300041, Tula region, Tula, Soifer str., house 6, letter D, office 2.16/fl.2
Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Innovations Ltd.)

© Bionika Media Innovations Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Михайлов А.В., Романовский А.Н., Волчёнкова В.Е., Кузнецов А.А., Кяксеп А.Н., Савельева А.А., Осипова А.В., Цыганова М.К. Острая фето-фетальная трансфузия при монохориальном многоплодии 5

Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Костюков К.В., Шмаков Р.Г. Крестцово-копчиковая тератома у плода: новое о старой проблеме 12

Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., Куценко И.Г., Степанов И.А., Гавриленко М.М., Степанов В.А. Возможность прогнозирования задержки роста плода на основе определения биомаркеров в плазме крови 18

Письменский С.В., Золотарева Л.С., Баев О.Р., Абдулаев А.М., Дарбинян В.О., Пырегов А.В. Современное состояние проблемы обезболивания родов 26

Леваков С.А., Перцева Ю.А., Обухова Е.А., Пауков С.В., Бондаренко Н.Л., Шахпаронов М.И., Антипова Н.В. Поиск прогностических маркеров течения эндометриоза 32

Думановская М.Р., Табеева Г.И., Иванникова Ю.А., Солопова А.Е., Асатурова А.В., Сметник А.А., Алиева П.М., Ермакова Е.И., Павлович С.В. Возможности современной фармакотерапии эндометриоза 38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тысячный О.В., Баев О.Р., Чаусов А.А., Эдильберг И.В., Гайдарова А.Р. Акушерские и неонатальные исходы при фетальной макросомии в зависимости от тактики ведения 46

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Майорова М.О., Яковлева М.А. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода 53

Батрак Н.В., Малышкина А.И., Ткаченко А.С. Оценка качества жизни, психоэмоционального состояния, пищевого поведения, акушерских и перинатальных исходов у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета 64

Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Сыркашева А.Г., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В. Антитела к ангиотензинпревращающему ферменту 2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и фертильных женщин 71

Беженарь В.Ф., Крылов К.Ю., Макаренко Т.А., Матухин В.И., Рухляда Н.Н., Цхай В.Б. Хирургический опыт операций по поводу аденомиоза и оценка репродуктивных исходов 79

Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Головешкина Е.Н., Громова А.В., Скачкова Т.С., Крысанова А.А., Савичева А.М. Быстрый анализ мочи на значимую бактериурию и бета-лактамную резистентность уропатогенных энтеробактерий 87

Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Оценка кардиометаболических факторов риска у женщин периода менопаузального перехода и возможности дроспиренонсодержащего контрацептива в коррекции выявленных нарушений 98

CONTENTS

REVIEWS

Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Volchenkova V.E., Kuznetsov A.A., Kyanksep A.N., Saveleva A.A., Osipova A.V., Tcyganova M.K. Acute twin-to-twin transfusion in monochorionic multiple pregnancy 5

Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Kostyukov K.V., Shmakov R.G. Fetal sacrococcygeal teratoma: new about an old problem 12

Izhoykina E.V., Trifonova E.A., Kutsenko I.G., Stepanov I.A., Gavrilenko M.M., Stepanov V.A. Feasibility of predicting fetal growth restriction, by identifying plasma biomarkers 18

Pismensky S.V., Zolotareva L.S., Baev O.R., Abdulaev A.M., Darbinyan V.O., Pyregov A.V. Current state of anesthesia for labor 26

Levakov S.A., Pertseva Yu.A., Obukhova E.A., Paukov S.V., Bondarenko N.L., Shakhparonov M.I., Antipova N.V. Search for prognostic markers of the course of endometriosis 32

Dumanovskaya M.R., Tabeeva G.I., Ivannikova Yu.A., Solopova A.E., Asaturova A.V., Smetnik A.A., Alieva P.M., Ermakova E.I., Pavlovich S.V. Potentials of the current pharmacotherapy of endometriosis 38

ORIGINAL ARTICLES

Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Chausov A.A., Edilberg I.V., Gaidarova A.R. Obstetric and neonatal outcomes of different management strategies in fetal macrosomia 46

Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kalinkina O.B., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Majorova M.O., Yakovleva M.A. Association between new coronavirus infection and fetal growth restriction 53

Batrak N.V., Malyshkina A.I., Tkachenko A.S. Assessment of quality of life, psycho-emotional state, eating behavior, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with early and late gestational diabetes mellitus 64

Menzhinskaya I.V., Ermakova D.M., Syrkasheva A.G., Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V. Antibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in infertile patients with a history of COVID-19 and in fertile women 71

Bezhenar V.F., Krylov K.Yu., Makarenko T.A., Matukhin V.I., Rukhlyada N.N., Tskhay V.B. Experience with surgery for adenomyosis and assessment of reproductive outcomes. 79

Shipitsyna E.V., Khusnutdinova T.A., Goloveshkina E.N., Gromova A.V., Skachkova T.S., Krysanova A.A., Savicheva A.M. Rapid urine test for bacteriuria and beta-lactam resistance in uropathogenic enterobacteria 87

Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Cardiometabolic risk factors in women undergoing the menopausal transition and the potential of drospirenone-containing contraceptive in the correction of the identified abnormalities 98

ОБМЕН ОПЫТОМ

Павлович С.В., Мелихов О.Г., Ходжаева З.С., Муминова К.Т., Сакало В.А., Городнова Е.А., Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Чулков В.С., Назипова З.М., Савельева И.В., Андреева М.Д., Кудлай Ю.В., Енькова Е.В., Зарипова А.Ш. Результаты многоцентрового исследования эффективности комбинированного препарата с содержанием фумарата железа и фолиевой кислоты при анемии во II триместре беременности 108

Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Репина М.А., Арнт О.С. Практика назначения антимикробных препаратов беременным с сопутствующими соматическими заболеваниями 118

Квашнина Е.В., Тутаков М.А., Томина Е.В., Шилова Н.В. Сравнительный анализ метаболитов эстрогена при использовании различных форм эстроген-содержащих препаратов в криопротоколе с подготовкой агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона 126

Геркулов Д.А., Калугина А.С. Эффективность применения препаратов менотропинов в общей популяции пациентов в протоколах ЭКО в Северо-Западном регионе России 134

Кравченко Е.Н., Набока М.В. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы 140

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Вовкочина М.А., Богунова Д.Ю., Гимбут В.С., Божинская Д.М. Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза 146

Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И. Особенности фармакокинетики и биологические эффекты агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона 154

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Колотилова М.Л., Барыкина О.П., Скрябин Н.В., Курбатская О.Н. Неразвивающаяся беременность в рубце на матке после кесарева сечения: сложности диагностики 160

Шкляев А.Е., Фатхиева А.Р., Бессонов А.Г., Мелешкина М.В., Зыков С.Ю. Тромбоз воротной вены на фоне приема комбинированного орального контрацептива после перенесенной коронавирусной инфекции 165

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Pavlovich S.V., Melikhov O.G., Khodzhaeva Z.S., Muminova K.T., Sakalo V.A., Gorodnova E.A., Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Chulkov V.S., Nazipova Z.M., Savelyeva I.V., Andreeva M.D., Kudlai Yu.V., Enkova E.V., Zaripova A.Sh. Efficacy of a combined drug containing ferrous fumarate and folic acid in anemia in the second trimester of pregnancy: results of a multicenter study 108

Korobkov N.A., Bakulina N.V., Repina M.A., Arnt O.S. The practice of prescribing antimicrobials to pregnant women with concomitant somatic diseases 118

Kvashnina E.V., Tutakov M.A., Tomina E.V., Shilova N.V. Comparative analysis of estrogen metabolites when using different forms of estrogen-containing medications in a cryo-protocol for preparation with gonadotropin-releasing hormone agonists 126

Gerkulov D.A., Kalugina A.S. The efficiency of using menotropins in the general patient population in the IVF protocols in the Northwestern Region of Russia 134

Kravchenko E.N., Naboka M.V. Treatment for diffuse benign breast diseases 140

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A., Bogunova D.Yu., Gimbut V.S., Bozhinskaya D.M. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis 146

Rukhlyada N.N., Biryukova E.I. The characteristics of pharmacokinetics and the biological effects of gonadotropin-releasing hormone agonists 154

CLINICAL NOTES

Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Kolotilova M.L., Barykina O.P., Skryabin N.V., Kurbatskaya O.N. Non-developing pregnancy in the uterine scar after caesarean section: diagnostic difficulties 160

Shklyaev A.E., Fatkhieva A.R., Bessonov A.G., Meleshkina M.V., Zykov S.Yu. Portal vein thrombosis while taking a combined oral contraceptive after experienced coronavirus infection 165

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2023

А.В. МИХАЙЛОВ[1,2,3,5], А.Н. РОМАНОВСКИЙ[1,4], В.Е. ВОЛЧЁНКОВА[1,3], А.А. КУЗНЕЦОВ[1,2], А.Н. КЯНКСЕП[1], А.А. САВЕЛЬЕВА[1], А.В. ОСИПОВА[4], М.К. ЦЫГАНОВА[4]

ОСТРАЯ ФЕТО-ФЕТАЛЬНАЯ ТРАНСФУЗИЯ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ

[1]СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова, Санкт-Петербург, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербург, Россия
[5]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен обзор современных представлений о формах фето-фетальной трансфузии при монохориальном многоплодии. Освещены диагностические критерии острой фето-фетальной трансфузии при родоразрешении монохориальных диамниотических двоен. Рассмотрены патогенетические механизмы факторов риска развития острой фето-фетальной трансфузии. Подробно обсуждены вопросы дифференциальной диагностики при хронических формах – фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии, а также острых формах фето-фетальной трансфузии – синдроме гибели одного плода из двойни, плаценто-фетальной и острой фето-фетальной трансфузии.

В настоящее время не определена возможность прогнозирования и предотвращения развития острой фето-фетальной трансфузии в родах, однако предполагается, что изменения паттернов кардиотокографической кривой сердечного ритма могут позволить в ряде случаев заподозрить специфические нарушения и принять решение о своевременном родоразрешении с целью минимизации как антенатальных потерь, так и неонатальной заболеваемости и смертности. В обзоре представлены возможные подходы к постнатальной коррекции гематологических нарушений у новорожденных в результате острого шунтирования крови в процессе родоразрешения монохориальных двоен.

***Заключение:** Для уточнения диагностических критериев и факторов риска острой фето-фетальной трансфузии, оптимальной тактики ведения родов, а также изучения отдаленных последствий в отношении здоровья детей при этом осложнении монохориального многоплодия требуются дальнейшие исследования.*

***Ключевые слова:** монохориальная двойня, острая фето-фетальная трансфузия, фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии.*

Вклад авторов: Михайлов А.В. – анализ и обобщение данных литературы, редактирование и переработка рукописи; Романовский А.Н., Осипова А.В., Кянксеп А.Н., Волчёнкова В.Е. – сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, написание текста статьи, оформление рукописи; Кузнецов А.А., Цыганова М.К., Савельева А.А. – сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, редактирование рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена к публикации без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлов А.В., Романовский А.Н., Волчёнкова В.Е., Кузнецов А.А., Кянксеп А.Н., Савельева А.А., Осипова А.В., Цыганова М.К.
Острая фето-фетальная трансфузия при монохориальном многоплодии.
Акушерство и гинекология. 2023; 2: 5-11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.259

©A group of authors, 2023

A.V. MIKHAILOV[1,2,3,5], A.N. ROMANOVSKY[1,4], V.E. VOLCHENKOVA[1,3], A.A. KUZNETSOV[1,2], A.N. KYANKSEP[1], A.A. SAVELEVA[1], A.V. OSIPOVA[4], M.K. TCYGANOVA[4]

ACUTE TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION IN MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCY

[1]Maternity Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia
[2]Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[3]S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[4]Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
[5]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

The paper provides an overview of modern concepts of different forms of twin-to-twin transfusion in monochorionic multiple pregnancy. It deals with diagnostic criteria for acute twin-to-twin transfusion during monochorionic twin delivery. The pathogenetic mechanisms of risk factors for acute twin-to-twin transfusion are considered. The differential diagnosis in chronic (twin-to-twin transfusion syndrome, twin anemia polycythemia sequence) and acute (single fetal death in twin pregnancy, placentofetal and acute twin-to-twin transfusions) forms of twin-to-twin transfusion is discussed in detail.

The possibility of predicting and preventing the development of acute twin-to-twin transfusion during childbirth has not been now defined; however, it is assumed that in some cases the changes in the cardiotocographic heart rate patterns may suspect specific disorders and make a timely delivery decision to minimize both antenatal losses and neonatal morbidity and mortality rates. The review gives possible approaches to postnatal correction for neonatal hematological disorders due to acute bypass surgery during monochorionic twin delivery.

***Conclusion:** Further investigations are needed to clarify diagnostic criteria and risk factors for acute twin-to-twin transfusion and optimal delivery tactics and to study long-term consequences for the health of children with this complication of monochorionic multiple pregnancy.*

***Keywords:** monochorionic twin, acute twin-to-twin transfusion, twin-to-twin transfusion syndrome, twin anemia polycythemia sequence.*

Authors' contributions: Mikhailov A.V. – analyzing and generalizing the data available in the literature, editing and processing the manuscript; Romanovsky A.N., Osipova A.V., Kyanksep A.N., Volchenkova V.E. – collecting, analyzing, and generalizing the data available in the literature, writing the text of the article, executing the manuscript; Kuznetsov A.A., Tcyganova M.K., Saveleva A.A. – collecting, analyzing, and generalizing the data available in the literature, editing the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared for publication without sponsorship.

For citation: Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Volchenkova V.E., Kuznetsov A.A., Kyanksep A.N., Saveleva A.A., Osipova A.V., Tcyganova M.K. Acute twin-to-twin transfusion in monochorionic multiple pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 5-11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.259

Распространенность беременностей двойней составляет приблизительно 1 случай на 90 беременностей, из которых около 30% приходится на монозиготные (идентичные) двойни [1]. Большинство – 70–75% – монозиготных двоен являются монохориальными с распространенностью в популяции 1 на 250–400 беременностей [1–3]. Монохориальное многоплодие относится к беременности высокого риска в значительной мере за счет специфических осложнений, связанных с наличием васкулярных анастомозов в единой для двух плодов сосудистой системе плаценты [1, 4–6].

В монохориальной плаценте выделяют поверхностные двунаправленные артерио-артериальные и вено-венозные и глубокие однонаправленные артерио-венозные анастомозы, функционирование которых может приводить к развитию неравномерного шунтирования крови между системами гемоциркуляции близнецов, в результате которого один из плодов становится донором, а другой – реципиентом [1, 5, 7].

Особенности ангиоархитектуры монохориальной плаценты определяют более высокие показатели перинатальной смертности и заболеваемости при этом типе, по сравнению с дихориальным многоплодием [1, 3]. Перинатальные потери при монохориальных двойнях почти в 2 раза выше по сравнению с дихориальными и в 4 раза выше по сравнению с таковыми при одноплодной беременности – 28, 16 и 7‰ соответственно [1, 3]. Однако эти показатели уровня перинатальной смертности не отражают общие плодовые потери при монохориальном многоплодии, так как наибольшие потери происходят до достижения срока жизнеспособности плодов, составляя в период с 10-й по 24-ю неделю беременности 120‰ [1]. Кроме того, частота развития неврологических осложнений при монохориальном типе плацентации многоплодной беременности в

4–5 раз выше, чем при дихориальном, что в 25–30 раз выше частоты подобных осложнений при одноплодной беременности [3]. Частота развития церебрального паралича у детей, рожденных от беременных двойней, достигает 1,2% [1]. При монохориальных двойнях частота детского церебрального паралича увеличивается как в связи с увеличением доли ранних преждевременных родов до 32 недель, так и в силу высокой частоты антенатальной гибели одного плода из двойни, которая может обуславливать поражение головного мозга выжившего плода вследствие гиповолемического шока, являющегося следствием острой трансфузии в систему циркуляции погибшего плода [1, 8, 9]. Таким образом, по мнению большинства экспертов, осложненное течение беременности и неонатального периода характерно для трети всех монохориальных двоен [3, 8].

Среди специфических осложнений, связанных с несбалансированным шунтированием крови между плодами, выделяют хронические и острые формы. Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром анемии-полицитемии (САП) и синдром обратной артериальной перфузии относят к осложнениям, для которых характерно хроническое течение. Синдром гибели одного плода из двойни и острую интранатальную трансфузию считают острыми вариантами данного патологического процесса.

ФФТС является одним из наиболее тяжелых осложнений монохориального многоплодия, частота которого составляет среди всех монохориальных двоен 10–15% [5, 10–12]. В основе патогенеза ФФТС лежит несбалансированное шунтирование крови по глубоким артерио-венозным анастомозам от одного близнеца к другому при отсутствии компенсирующего возврата крови к последнему через поверхностные артерио-артериальные анастомозы, что приводит к каскаду активации вазоактивных факторов, обусловливающих развитие выраженного многоводия у плода-реципиента и критического маловодия вплоть до ангидрамниона у плода-донора [10–15]. Наиболее частым периодом развития клинической манифестации ФФТС является срок беременности с 15 до 26 недель беременности [11]; однако описано и более позднее его развитие в течение ее III триместра [12]. При отсутствии своевременного патогенетически обоснованного лечения методами фетальной хирургии с применением фетоскопической лазерной коагуляции (ФЛК) глубоких артерио-венозных анастомозов перинатальная смертность при ФФТС достигает 80–100% [3, 5, 10, 11, 16].

САП является другой формой хронической фето-фетальной трансфузии по артерио-венозным сосудистым анастомозам малого калибра. В отличие от ФФТС, при САП основным клиническим признаком является дискордантность уровней гемоглобина у плодов при отсутствии в их амниотических полостях дисбаланса околоплодных вод. Частота развития спонтанного САП составляет 3–5% всех монохориальных диамниотических двоен [3, 4, 17–19] и может являться следствием неполной ФЛК артерио-венозных анастомозов при лечении ФФТС в 2–16% этих внутриматочных вмешательств [3, 4, 17, 18]. Показатели антенатальной смертности при САП, по сравнению с неосложненным течением монохориального многоплодия, повышаются незначительно. Частота перинатальной заболеваемости меньше по сравнению с таковой при ФФТС ввиду того, что осложнения при САП в основном развиваются в раннем неонатальном периоде, что позволяет в большинстве случаев их своевременно диагностировать и успешно корригировать [3, 17].

Синдром обратной артериальной перфузии, частота которого в популяции составляет 1 на 9500–11 000 беременностей [20–24], рядом авторов расценивается как вариант экстремально раннего и тяжелого течения ФФТС, при котором на ранних стадиях эмбриогенеза присутствует крупный анастомоз между артериями пуповин эмбрионов, который обусловливает возникновение реверсного тока крови по единственной артерии пуповины у перфузируемого плода, сердце которого развивается рудиментарно или отсутствует полностью [20–23]. Таким образом, обеспечение жизнедеятельности этого плода-акардиуса невозможно без поддержания адекватной гемодинамики в фето-плацентарной системе плода-помпы [20, 22].

К острым формам фето-фетальной трансфузии относится синдром гибели одного плода из монохориальной двойни, который может рассматриваться, как перимортальный ФФТС [3]. Подобное состояние развивается в результате острого шунтирования крови вследствие возникновения градиента давления по васкулярным анастомозам плаценты из гемоциркуляции выжившего плода в сосудистую систему антенатально погибшего близнеца. В 15% случаев острая гиповолемия и выраженная анемизация второго плода могут обусловливать его последующую гибель [3], а в 18–34% – тяжелые поражения головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомаляции и развитие полиорганной недостаточности у плода [3, 8, 12]. Тяжесть поражения органов и систем второго плода вследствие острого шунтирования крови в сосудистую сеть погибшего плода зависит от продолжительности этого эпизода и от объема шунтированной крови, который, в свою очередь, зависит от диаметра, типа и количества сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте [3]. Близнецы, в плаценте которых имелось небольшое количество сосудистых анастомозов малого диаметра, менее подвержены тяжелым повреждениям по сравнению с теми, у которых в плаценте имели место крупные артерио-артериальные или артерио-венозные анастомозы [25–27].

Развитие острой фето-фетальной трансфузии (ОФФТ) при неосложненном течении беременности монохориальной двойней возможно во время родов [12], которое ряд авторов определяет как острый перинатальный или интранатальный фето-фетальный синдром [28]. Однако данное осложнение монохориальной беременности описано весьма скудно на основании единичных исследований, и в настоящее время не определена частота его развития, факторы риска и неонатальные исходы при пренатальном развитии ОФФТ [12, 28].

ОФФТ – это диагноз *per exclusionem* [29]. Как диагностические рассматриваются следующие критерии этого осложнения.

1) Исключение предшествующих хронических форм фето-фетальной трансфузии, таких как классический ФФТС и САП (таблица).

2) Выявление разницы уровней гемоглобина между близнецами при рождении. При этом необходимо иметь в виду, что вследствие острой реакции на кровопотерю может происходить выраженная периферическая вазоконстрикция, которая позволяет временно сохранять у плода-донора уровень гемоглобина в пределах нормы, а затем, спустя несколько часов после рождения, его уровень может значительно снижаться за счет гемодилюции [29]. Среди единичных опубликованных клинических случаев этого осложнения при монохориальном многоплодии отсутствует консенсус относительно степеней выраженности различий уровней гемоглобина у плодов, которые являются объективными критериями ОФФТ, что, безусловно, затрудняет проведение метаанализа данных. Ряд авторов рассматривают критерием ОФФТ разность уровней гемоглобина в крови плодов 50 г/л и более, в то время как другие по аналогии с САП используют его значение 80 г/л и более [28]. Установлено, что при монохориальной диамниотической двойне уровень гемоглобина крови плодов, родившихся вторыми, достоверно выше, чем у родившихся первыми [31]. Этот факт, возможно, связан с развитием фето-плацентарной трансфузии после рождения и клипирования пуповины первого плода, при которой кровь из его плацентарной территории по сосудистым анастомозам также может поступать в систему кровообращения еще не рожденного второго близнеца [29, 31]. Этот феномен также следует дифференцировать с ОФФТ, при которой повышение уровня гемоглобина одного плода будет сочетаться с анемией у второго.

3) Дополнительным диагностическим критерием ОФФТ могут рассматриваться клинические проявления циркуляторной недостаточности у плода-донора в виде бледности кожных покровов, тахикардии и гипотензии [29].

Частота развития ОФФТ в родах колеблется в пределах 1,5–5,5% [28, 30]. В отличие от хронического ФФТС в основе патогенеза ОФФТ лежит трансфузия крови по крупным поверхностным артерио-артериальным и вено-венозным анастомозам с низкой резистентностью в результате декомпенсации гемодинамического баланса между плодами, имевшего место на протяжении всей беременности. Потенциально возможными причинами развития острого шунтирования крови могут являться [30, 32]:

1) увеличение диаметра васкулярных анастомозов плаценты по мере прогрессирования беременности, что приводит к повышению в них объемного кровотока;

2) острый тромбоз одного из артерио-артериальных анастомозов, что вызывает гемодинамический дисбаланс между системами циркуляций плодов;

3) острый эпизод гипотензии или брадикардии у одного из плодов, возможный в результате компрессии пуповины, что может приводить к острому шунтированию крови по артерио-артериальным анастомозам;

4) маточные сокращения в прелиминарном периоде или в родах, приводящие к нарушению плодово-плацентарной гемодинамики.

Развитие ОФФТ в родах при неосложненном течении монохориальной многоплодной беременности в настоящее время является непредсказуемым событием. Существует мнение, что единственными достоверными факторами риска ОФФТ являются монохориальность и роды через естественные родовые пути [30]. Это мнение подтверждается тем, что не было зарегистрировано случаев ОФФТ в группе пациенток с монохориальной диамниотической двойней, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке на фоне отсутствия маточных сокращений [28]. Наличие поверхностных артерио-артериальных и вено-венозных анастомозов является, скорее всего, необходимым, но не единственным условием развития ОФФТ, поскольку такие анастомозы выявляются при исследовании абсолютного большинства плацент и при неосложненном течении монохориального многоплодия [28].

Таблица. Формы фето-фетальной трансфузии при монохориальном многоплодии (по Skupsky [30] с изменениями)

Синдром	Диагностические критерии	Сроки развития	Частота встречаемости
ФФТС	Многоводие у одного плода при наличии выраженного маловодия у второго	Преимущественно до 26 недель беременности	10–15 %
Анемия при синдроме гибели одного плода из двойни	Развитие выраженной анемизации одного плода в результате гибели второго	II–III триместр беременности	Достоверно неизвестна
САП	Наличие анемии у одного плода в сочетании с полицитемией у второго при отсутствии дисбаланса околоплодных вод	II–III триместр беременности	3–5%
ОФФТ	Наличие разницы в уровнях гемоглобина у близнецов при рождении при отсутствии предшествующих признаков ФФТС или САП	III триместр беременности в родах	2–6%
Плаценто-фетальная трансфузия	Нормальные значения уровня гемоглобина у плода, родившегося первым, и повышение уровня гемоглобина у плода, рожденного вторым	После родоразрешения	Около 1%

Критерии диагностики развития ОФФТ в родах изучены недостаточно. Теоретически анемизация одного из плодов должна отражаться на характере кривой частоты сердечных сокращений при кардиотокографии, проявляясь в появлении паттерна в виде тахикардии и синусоидального ритма. Однако только менее половины подтвержденных случаев ОФФТ сопровождались подобными кардиотокографическими признаками нарушения жизнедеятельности плода в родах [28, 30, 33]. Одним из возможных объяснений этого феномена может быть предположение, что изменения сердечного ритма при кардиотокографии коррелируют с объемом и темпом шунтирования между системами гемоциркуляции плодов [28]. Таким образом, до сих пор однозначно неизвестно, может ли непрерывный кардиотокографический мониторинг своевременно установить развитие ОФФТ в родах. Тем не менее любые изменения жизнедеятельности плодов в родах должны оцениваться с учетом возможного острого шунтирования крови между близнецами и требовать пересмотра тактики ведения родов в пользу экстренного оперативного родоразрешения в зависимости от выраженности выявленных нарушений.

Лечение новорожденных детей при выявлении ОФФТ заключается в коррекции анемии у бывшего донора и проведении операции частичной обменной гемодилюции у бывшего реципиента [29]. Новорожденным детям с показателями гемоглобина менее 120 г/л в первые сутки жизни для коррекции анемии рекомендуется проведение гемотрансфузии в объеме 10–20 мл/кг. Для коррекции тяжелой анемии у новорожденных с показателями гемоглобина менее 80 г/л в сочетании с гиповолемическим шоком до трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови рекомендуют проведение инфузионной терапии для поддержания нормоволемии, респираторной терапии при наличии дыхательных нарушений и кардиотонической терапии при наличии гемодинамических нарушений. Частичную обменную трансфузию выполняют при уровне гематокрита более 70% или при уровне гематокрита 65–70% в сочетании с двумя или более симптомами полицитемии со стороны органов и систем новорожденного [29, 34, 35].

Учитывая недостаточное количество опубликованных исследований, посвященных ОФФТ при монохориальном многоплодии, оценка перинатальных исходов весьма затруднительна. Некоторые эксперты предполагают оптимистичный прогноз в отношении здоровья новорожденных при своевременном начале адекватной интенсивной терапии, однако описаны случаи как интранатальных, так и ранних неонатальных потерь, причиной которых послужила ОФФТ [3]. Оценка отдаленных перинатальных исходов затруднена ввиду отсутствия многоцентровых исследований и основывается на единичных опубликованных клинических случаях, поэтому влияние перенесенной ОФФТ в родах на дальнейшее развитие новорожденного не изучено.

Потенциальная угроза развития ОФФТ в родах послужила предметом дискуссии об оптимальной тактике родоразрешения и целесообразности использования планового кесарева сечения при неосложненном течении монохориального многоплодия [36–39]. С одной стороны, провоцирующим фактором развития ОФФТ является родоразрешение через естественные родовые пути [28], с другой – частота развития ОФФТ невысока и в большинстве случаев не приводит к существенному повышению перинатальных потерь. ОФФТ является весьма редким специфическим осложнением монохориального многоплодия, коварство которого заключается в быстром и часто непредсказуемом развитии. В связи с этим при родоразрешении через естественные родовые пути неосложненных монохориальных двоен система родовспоможения должна быть готова к оказанию специализированной помощи. Любые изменения паттерна кардиотокографии при монохориальном многоплодии должны расцениваться с учетом возможного развития острого шунтирования крови между плодами [28, 33].

Заключение

Требуются дальнейшие исследования для уточнения диагностических критериев и факторов риска ОФФТ, оптимальной тактики ведения родов, а также изучения отдаленных последствий в отношении здоровья детей при этом осложнении монохориального многоплодия.

Литература/References

1. *Lewi L., Van Schoubroeck D., Gratacós E., Witters I., Timmerman D., Deprest J.* Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2003; 15(2): 177-94. https://dx.doi.org/10.1097/00001703-200304000-00013.
2. *Lewi L., Gucciardo L., Van Mieghem T.* Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. Fetal Diagn. Ther. 2010; 27(3): 121-33. https://dx.doi.org/10.1159/000313300.
3. *Gratacós E., Ortiz J.U., Martínez J.M.* A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. Fetal Diagn. Ther. 2012; 32(3): 145-55. https://dx.doi.org/10.1159/000342751.
4. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 10-5. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome in monochorionic multiple pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2016; (1): 10-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.10-15.
5. *Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Шакая М.Н., Ионов О.В., Тетруашвили Н.К.* Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 72-80. [Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Shakaya M.N., Ionov O.V., Tetruashvili N.K. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2020; (8): 72-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.72-80.
6. *Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Новикова А.В., Потапин С.А.* Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Таврический медико-биологический вестник. 2016; 19(2): 167-71. [Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Shlykova A.V.,

Kuznetsov A.A., Kashtanova T.A., Novikov A.V., Potanin S.A. Laser coagulation of vascular placental anastomoses in twin-to-twin-transfusion syndrome. Taurian Medical and Biological Bulletin. 2016; 19(2): 167-71. (in Russian)].

7. *Bajoria R., Wigglesworth J., Fisk N.M.* Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 172(3): 856-63. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)90011-x.
8. *Кузнецов А.А., Романовский А.Н., Шлыкова А.В., Каштанова Т.А., Шман В.В., Кянксеп И.В., Мовчан В.Е., Державина Н.Е., Савельева А.А., Овсянников Ф.А., Михайлов А.В.* Синдром гибели одного плода при многоплодной беременности. Трансляционная медицина. 2019; 6(5): 31-8. [Kuznetsov A.A., Romanovsky A.N., Shlykova A.V., Kashtanova T.A., Shman V.V., Kyanksep I.V., Movchan V.E., Derzhavina N.E., Savel'eva A.A., Ovsyannikov F.A., Mikhailov A.V. Single fetal demise in multiple pregnancy. Translational Medicine. 2019; 6(5): 31-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-5-.
9. *Hillman S.C., Morris R K., Kilby M.D.* Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2011; 118(4): 928-940. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822f129d.
10. *Овсянников Ф.А., Романовский А.Н.* Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома. Трансляционная медицина. 2017; 4(4): 36-42. [Ovsyannikov F.A., Romanovsky A.N. Current treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Translational Medicine. 2017; 4(4): 36-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-4-36-42.
11. *Benoit R.M., Baschat A.A.* Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment. Am. J. Perinatol. 2014; 31(7): 583-94. https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1372428.
12. *Lopriore E., Middeldorp J.M., Sueters M.* Twin-to-twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long-term neurodevelopmental outcome. Curr. Pediatr. Rev. 2005; 1(3): 191-203. https://dx.doi.org/10.2174/157339605774574999.
13. *Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., Bornick P.W., Johnson P.K., Kruger M.* Staging of twin-twin transfusion syndrome. J. Perinatol. 1999; 1 9(8, Pt. 1): 550-5. https://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7200292.
14. WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion. Twin to-twin transfusion syndrome (TTTS). J. Perinat. Med. 2011; 39(2): 107-12. https://dx.doi.org/10.1515/jpm.2010.147.
15. *Acosta-Rojas R., Becker J., Munoz-Abellana B., Ruiz C., Carreras E., Gratacos E.* Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. Int. J. Gynecol. Obstet. 2007; 96(2): 98-102. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.002.
16. *Faye-Petersen O.M., Crombleholme T.M.* Twin-to-Twin transfusion syndrome Part 2. Infant anomalies, clinical interventions, and placental examination. Neo Reviews. 2008; 9(9): e380-92.
17. *Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А., Кузнецов А.А., Кянксеп И.В., Волчёнкова В.Е., Савельева А.А.* Синдром анемии-полицитемии – современные подходы к диагностике и антенатальной коррекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 134-40. [Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Kashtanova T.A., Kuznetsov A.A., Kyanksep I.V., Volchenkova V.E., Savel'eva A.A. Twin anemia polycythemia sequence – modern approaches to diagnosis and antenatal correction. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2021; 20(2): 134-40. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-134-140.
18. *Slaghekke F., Kist W.J., Oepkes D., Pasman S.A., Middeldorp J.M., Klumper F.J.* et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. Fetal Diagn. Ther. 2010; 27(4): 181-90. https://dx.doi.org/10.1159/000304512.
19. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), ООО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов (ААР)», Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Клинические рекомендации. Многоплодная беременность. 2020. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG), Association of Anesthesiologists-Resuscitators (AAR), Association of Obstetric Anesthesiologists-Resuscitators. Clinical Guidelines. Multiple pregnancy. 2020. (in Russian)].
20. *Костюков К.В., Гладкова К.А.* Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 2: 14-8. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnosis of selective fetal growth restriction syndrome and reversed arterial perfusion in monochorionic multiple pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2016; (2): 14-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.14-18.
21. *Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В.* Синдром обратной артериальной перфузии: патофизиологические аспекты и принципы диагностики. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21(2-2): 195-201. [Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Kuznetsov A.A., Kashtanova T.A., Shlykova A.V., Kyanksep I.V. Pathophysiological aspects and diagnostic principles of twin reversed arterial perfusion. Taurian Medical and Biological Bulletin. 2018; 21(2-2): 195-201. (in Russian)].
22. *Костюков К.В., Павлов К.А., Дубова Е.А., Стыгар А.М., Гус А.И., Щёголев А.И.* Синдром обратной артериальной перфузии (клинические наблюдения и обзор литературы). Медицинская визуализация. 2012; 6: 120-6. [Kostukov K.V., Pavlov K.A., Dubova E.A., Stygar A.M., Gus A.I., Shchegolev A.I. Twin reversed arterial perfusion syndrome (Case report and literature review). Medical Imaging. 2012; (6): 120-6. (in Russian)].
23. *Костюков К.В., Гладкова К.А., Тетруашвили Н.К.* Тактика ведения беременности при синдроме обратной артериальной перфузии. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 44-9 [Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Tetruashvili N.K. Pregnancy management tactics in reversed arterial perfusion syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2018; (11): 44-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.11.44-49.
24. *van Gemert M.J.C., van den Wijngaard J.P.H.M., Vandenbussche F.P.H.A.* Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2015; 103(7): 641-3. https://dx.doi.org/10.1002/bdra.23405.
25. *Woo H.H., Sin S.Y., Tang L.C.* Single foetal death in twin pregnancies: review of the maternal and neonatal outcomes and management. Hong Kong Med. J. 2000; 6(3): 293-300.
26. *De Villiers S.F., Slaghekke F., Middeldorp J.M., Walther F.J., Oepkes D., Lopriore E.* Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin–twin transfusion syndrome. Placenta. 2012; 33(8): 652-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.05.003.
27. *Lewi L., Deprest J., Hecher K.* The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208(1): 19-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.09.025.
28. *Lopriore E., Holtkamp N., Sueters M., Middeldorp J.M., Walther F.J., Oepkes D.* Acute peripartum twin–twin transfusion syndrome: Incidence, risk factors, placental characteristics and neonatal outcome. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014; 40(1): 18-24. https://dx.doi.org/10.1111/jog.12114.
29. *Lopriore E., Oepkes D.* Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. Semin. Fetal Neonatal Med. 2008; 13(4): 231-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2008.02.002.
30. *Skupski D.W., Sylvestre G., Di Renzo G.C., Grunebaum A.* Acute twin-twin transfusion syndrome in labor: pathophysiology and associated factors. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2012; 25(5): 456-60. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.637146.
31. *Verbeek L., Zhao D.P., Middeldorp J.M., Oepkes D., Hooper S.B., Te Pas A.B., Lopriore E.* Haemoglobin discordances in twins: due to differences in timing of cord clamping? Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2017; 102(4): 324-8. https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311822.
32. *Tan T.Y.T., Denbow M.L., Cox P.M., Talbert D., Fisk N.M.* Occlusion of arterio-arterial anastomosis manifesting as acute twin–twin transfusion syndrome. Placenta. 2004; 25(2-3): 238-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.08.018.
33. *Suzuki S., Iwasaki N., Ono S., Igarashi M., Murata T.* Fetal heart rate patterns in monochorionic twins following acute twin-twin transfusion. Obstet. Gynecol. Int. 2009; 2009: 498530. https://dx.doi.org/10.1155/2009/49853.

34. Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН). Клинические рекомендации. Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода. 2021. [All-Russian Public Organization for Promoting the Development of Neonatology "Russian Society of Neonatologists" (RSN). Clinical guidelines. Congenital anemia due to fetal blood loss. 2021. (in Russian)].
35. Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН), Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ). Клинические рекомендации. Диагностика и лечение полицитемии новорожденных. 2015. [All-Russian Public Organization for Promoting the Development of Neonatology "Russian Society of Neonatologists" (RSN), Public Organization "Russian Association of Perinatal Medicine Specialists" (RAPMS). Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of polycythemia in newborns. 2015. (in Russian)].
36. *Aviram A., Lipworth H., Asztalos E.V., Mei-Dan E., Melamed N., Cao X.* et al. Delivery of monochorionic twins: lessons learned from the Twin Birth Study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(6): 916.e1-916.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.048.
37. *Melka S., Miller J., Fox N.S.* Labor and delivery of twin pregnancies. Obstet. Gynecol. Clin. 2017; 44(4): 645-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.08.004.
38. *Pestana I., Loureiro T., Almeida A., Rocha I., Rodrigues R.M., Rodrigues T.* Effect of mode of delivery on neonatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies: a retrospective cohort study. J. Reprod. Med. 2013; 58(1-2): 15-8.
39. *Weisz B., Hogen L., Yinon Y., Mazaki S., Gindes L., Schiff E.* et al. Mode of delivery and neonatal outcome in uncomplicated monochorionic twin pregnancies. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2012; 25(12): 2721-4. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.712560.

Поступила 03.11.2022
Принята в печать 13.01.2023
Received 03.11.2022
Accepted 13.01.2023

Сведения об авторах:
Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, Леснозаводская ул., д. 4, корп. 1; главный н.с., НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, mav080960@gmail.com
Романовский Артем Николаевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом № 17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4, корп. 1; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ, 199004, Россия, Санкт-Петербург, ВО, 21 линия, д. 8а.
Волчёнкова Вероника Евгеньевна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4, корп. 1; заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47.
Кузнецов Александр Александрович, к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом № 17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4, корп.1; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Кянксеп Алексей Николаевич, заместитель главного врача по неонатологии, Родильный дом 17, 192174, Россия, Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4, корп. 1.
Савельева Анна Антоновна, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №17, 192174, Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4, корп. 1.
Осипова Анастасия Викторовна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ, 199004, Россия, Санкт-Петербург, ВО, 21 линия, д. 8а.
Цыганова Мария Константиновна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ, 199004, Россия, Санкт-Петербург, ВО, 21 линия, д. 8а.
Автор, ответственный за переписку: Антон Валерьевич Михайлов, mav080960@gmail.com

Authors' information:
Anton V. Mikhailov, Dr. Med. Sci., Director and Chief of the Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russia; Chief Researcher, D.O. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3 Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia, mav080960@gmail.com
Artem N. Romanovsky, PhD, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia; Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University, 8a, 21-line, St. Petersburg, 199004, Russia.
Veronika E. Volchenkova, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia; postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47, Piskarevskiy Ave., St. Petersburg, 195067, Russia.
Alexandr A. Kuznetsov, PhD, obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia; assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, 6-8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia.
Alexey N. Kyanksep, Head of Neonatology, Maternity Hospital No. 17, Lesnozavodskaya str. 4-1, St. Petersburg, 192174, Russia.
Anna A. Saveleva, ultrasound diagnostician, Maternity Hospital No. 17, 4-1 Lesnozavodskaya str., St. Petersburg, 192174, Russia.
Anastasia V. Osipova, resident at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University, 8a, 21-line, St. Petersburg, 199004, Russia.
Maria K. Tcyganova, resident at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University, 8a, 21-line, St. Petersburg, 199004, Russia.
Corresponding author: Anton V. Mikhailov, mav080960@gmail.com

©Коллектив авторов, 2023

Ф.З. КАДЫРБЕРДИЕВА, Е.М. СЫРКАШЕВ, К.В. КОСТЮКОВ, Р.Г. ШМАКОВ

КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВАЯ ТЕРАТОМА У ПЛОДА: НОВОЕ О СТАРОЙ ПРОБЛЕМЕ

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

Крестцово-копчиковая тератома у плода (ККТ) является сложным мультифакториальным заболеванием, прогнозирование исходов которого остается нерешенной проблемой. Наличие ККТ осложняет течение не только постнатального, но и антенатального периода: компрессия смежных органов, разрыв опухоли, кровоизлияние в опухоль, развитие сердечной недостаточности, неиммунной водянки плода (НИВП), антенатальная гибель плода. Анализ литературы позволил выделить факторы неблагоприятного исхода при ККТ плода; при их выявлении в мире применяется фетальная хирургия. Целью внутриутробной хирургии являются уменьшение/прекращение кровоснабжения опухоли, резекция опухоли или полное ее удаление для улучшения перинатальных исходов.

Раннее выявление порока развития плода, широкое внедрение и использование в клинической деятельности известных факторов неблагоприятного исхода позволят своевременно принять решение о возможности и целесообразности пролонгирования беременности, а в ряде случаев значительно повлиять на перинатальные исходы посредством своевременного применения фетальных хирургических вмешательств. Фетальные хирургические вмешательства при ККТ высокого риска, безусловно, улучшают перинатальные исходы, однако единого мнения о показаниях к хирургическому вмешательству, методиках и сроках его выполнения на сегодняшний день не существует, что требует проведения дальнейших исследований.

***Заключение:** В случаях преобладания кистозного компонента с низкой васкуляризацией прогноз ККТ считается относительно благоприятным. При солидном строении ККТ с обильной васкуляризацией имеются высокие риски развития сердечной недостаточности, НИВП и, как следствие, неблагоприятного исхода. Поэтому в таких случаях требуется активная тактика: динамическое наблюдение, проведение внутриутробных хирургических вмешательств по показаниям, а также своевременное родоразрешение.*

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

Вклад авторов: Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Костюков К.В., Шмаков Р.Г. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кадырбердиева Ф.З., Сыркашев Е.М., Костюков К.В., Шмаков Р.Г. Крестцово-копчиковая тератома у плода: новое о старой проблеме. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 12-17
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.267

©A group of authors, 2023

F.Z. KADYRBERDIEVA, E.M. SYRKASHEV, K.V. KOSTYUKOV, R.G. SHMAKOV

FETAL SACROCOCCYGEAL TERATOMA: NEW ABOUT AN OLD PROBLEM

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

Fetal sacrococcygeal teratoma (SCT) is a complex multifactorial disease; the prediction of its outcomes remains an unresolved problem. SCT complicates not only the postnatal period, but also the antenatal one: there is compression of adjacent organs, tumor rupture, tumor hemorrhage, heart failure, nonimmune hydrops fetalis (NIHF), and antepartum fetal death. A literature analysis could identify the factors of an adverse outcome in fetal SCT; when they are detected, fetal surgery is used worldwide. The goal of intrauterine surgery is to reduce/stop blood supply to the tumor and to resect or completely remove the latter in order to improve perinatal outcomes.

Early detection of fetal malformations, widespread clinical introduction and use of the known factors of an adverse outcome will be able to make a timely decision on the possibility and expediency of prolonging pregnancy; but in some cases to significantly affect perinatal outcomes while timely using fetal surgical interventions. Fetal surgery for high-risk SCT certainly improves perinatal outcomes; however, there is today no consensus on the indications for surgery, procedures, and timing of implementation, which requires further investigations.

Conclusion: *When there is a preponderance of a cystic component having a low vascularity, the prognosis of SCT is considered relatively favorable. When there is solid SCT with an abundant vascularity, there are high risks for heart failure and NIHF, resulting in an adverse outcome. Therefore, these cases need active tactics: follow-up, intrauterine surgical interventions done as clinically indicated, as well as timely delivery.*

Keywords: *fetal sacrococcygeal teratoma, fetal surgery, open fetal surgery, nonimmune hydrops fetalis, fetal malformation.*

Authors' contributions: Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Kostyukov K.V., Shmakov R.G. – review of publications on the topic of the article, analysis of the findings, writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Kadyrberdieva F.Z., Syrkashev E.M., Kostyukov K.V., Shmakov R.G. Fetal sacrococcygeal teratoma: new about an old problem. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 12-17 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.267

Крестцово-копчиковая тератома (ККТ) является наиболее распространенной герминогенной опухолью, частота составляет 1 случай на 10 000–35 000 живорождений с преобладанием среди женского пола (3:1) [1, 2]. В зависимости от локализации и степени распространения опухоли по классификации Altman выделяют 4 типа ККТ (рис. 1) [3]:

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

Наличие ККТ осложняет течение не только постнатального, но и антенатального периода. Так, согласно данным литературы, неонатальная смертность при ККТ составляет не более 5%, тогда как частота антенатальной гибели плода может достигать 50% [4]. Это связано с тем, что наличие у плода ККТ может приводить к развитию ряда неблагоприятных антенатальных осложнений, таких как анемия, компрессия смежных органов, разрыв опухоли, кровоизлияние в опухоль, повышение давления в правых отделах сердца с недостаточностью трикуспидального клапана и развитием сердечной недостаточности, неиммунной водянки плода (НИВП) [5–7].

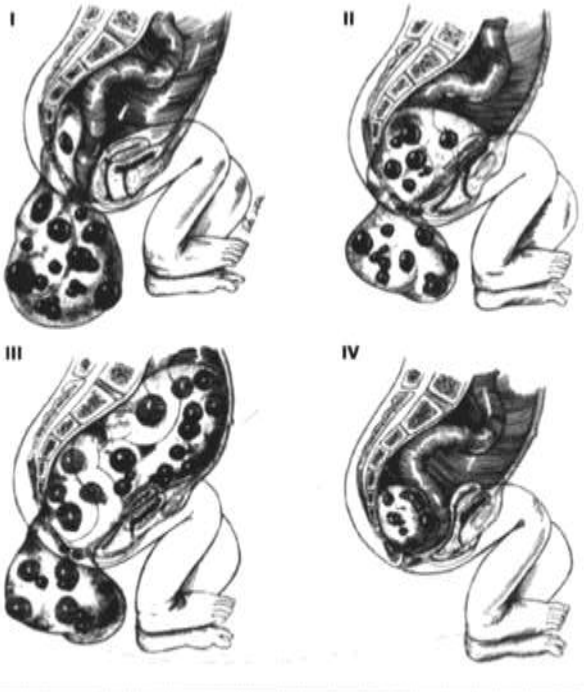
Исходы и прогноз для плода зависят в основном от размера, степени васкуляризации и структуры опухоли. Так, например, ККТ с преимущественно солидным компонентом имеют обильное кровоснабжение и являются более неблагоприятными по сравнению с ККТ с преобладанием кистозного компонента [8, 9]. При опухолях солидного строения чаще развиваются сердечная недостаточность и НИВП. В основе патогенеза сердечно-сосудистой недостаточности и НИВП лежит обильная аномальная сосудистая сеть в солидном компоненте ККТ, которая приводит к увеличению объема циркулирующей крови плода и преднагрузки на сердце. В конечном итоге это приводит к срыву компенсаторных возможностей и прогрессированию сердечной недостаточности с присоединением отечного синдрома [8].

В ряде случаев наличие НИВП может приводить к развитию неблагоприятных материнских осложнений, таких как гипертензивные расстройства, зеркальный синдром; а часто встречающиеся при НИВП многоводие и плацентамегалия приводят к увеличению частоты угрожающих преждевременных родов за счет чрезмерного перерастяжения миометрия [7, 10–12].

Диагностика крестцово-копчиковых тератом

Своевременная диагностика ККТ определяет тактику ведения беременности, возможные антенатальные и постнатальные хирургические вмешательства, особенности подготовки к родоразрешению или необходимость прерывания беременности. Корректное ведение беременности при ККТ у плода

Рис. 1. Классификация ККТ по Altman
I тип – внешняя, без пресакрального компонента;
II тип – внешний компонент преобладает над внутренним;
III тип – внутренний компонент преобладает над внешним;
IV тип – полностью внутренняя, без внешнего компонента.



требует точного определения ее локализации, наличия и степени внутритазового или внутрибрюшного распространения, определения структуры опухоли (преобладание солидного или кистозного компонента) и степени масс-эффекта на смежные органы малого таза или костные структуры.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первичным методом диагностики ККТ, который позволяет с высокой точностью охарактеризовать ее и проводить динамическое наблюдение за темпами роста. В некоторых случаях, в особенности при наиболее краниальном расположении опухоли (IV тип), на фоне акустической тени от тазовых костей прецизионная диагностика по данным УЗИ может быть затруднительна [13]. Фетальная магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для уточнения характера и протяженности изменений, определения сочетанных аномалий развития. МРТ позволяет более точно оценить внутритазовое или интраспинальное распространение опухоли, определить изменения смежных органов на фоне экспансивного роста опухоли [14].

Как правило, ККТ у плода выявляются на 14–16-й неделе беременности; однако заподозрить ККТ у плода можно даже при проведении 1-го скрининга [15]. Известно, что размеры опухоли, структура и темпы ее роста являются факторами, влияющими на исход заболевания [16–19]. Для количественной оценки роста опухоли в некоторых исследованиях использовалось соотношение размеров ККТ и фетометрических параметров, таких как окружность головы или живота, или предполагаемой массы плода [12, 20, 21].

Анализ данных литературы позволил выделить основные признаки ККТ, ассоциированные с неблагоприятным исходом, которые можно выявить при проведении УЗИ плода [12, 22]:

- размер более 10 см;
- объем солидного компонента более 90%;
- обильная васкуляризация по данным цветового допплеровского картирования;
- быстрый рост опухоли (более 150 см^3 в неделю);
- III тип ККТ по классификации Altman;
- соотношение объема опухоли к массе плода ($V_{опухоли}/m_{плода}$) до 24-й недели беременности – более 0,12. Расчет объема опухоли ($V_{опухоли}$) производится путем умножения наибольших размеров ККТ в сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях на 0,52 (постоянный коэффициент).

Согласно данным многоцентрового исследования, отношение объема опухоли к массе плода ($V_{опухоли}/m_{плода}$) до 24-й недели беременности более 0,12 является одним из наиболее достоверных прогностических признаков неблагоприятного исхода (чувствительность 100%, специфичность 86,1%) [12]. Так, в исследовании Gebb J.S. et al. (2018) в 75% случаев плоды с $V_{опухоли}/m_{плода}>0,12$ имели неблагоприятный исход по сравнению с 8% случаев неблагоприятного исхода у плодов с $V_{опухоли}/m_{плода}<0,12$ [20]. При многофакторном анализе было продемонстрировано, что объем солидного компонента ККТ более 90% и показатель $V_{опухоли}/m_{плода}>0,12$ являются признаками неблагоприятного перинатального исхода. Кроме того, в группе с $V_{опухоли}/m_{плода}>0,12$ по сравнению с $V_{опухоли}/m_{плода}<0,12$ были выявлены статистически значимые различия в следующих показателях: срок беременности при родоразрешении, частота внутриутробной гибели плода и частота оперативного родоразрешения. Наличие у плода ККТ с $V_{опухоли}/m_{плода}>0,12$ влияет не только на перинатальные исходы, но и на течение беременности и способ родоразрешения.

Таким образом, важно как можно раньше диагностировать ККТ, проводить динамическое УЗИ, эхокардиографию плода каждые 1–2 недели с целью оценки темпов роста опухоли и определения признаков сердечной недостаточности, что, в свою очередь, позволит выделить группу наиболее высокого риска по неблагоприятному течению заболевания и своевременно предложить пациентке антенатальную коррекцию.

Возможности фетальной хирургии

Ввиду того, что ККТ у плода является редкой патологией, единого мнения по ведению беременности в настоящее время нет, а тактика ведения подбирается индивидуально. Публикации, касающиеся применения фетальных хирургических вмешательств, ограничены лишь отдельными случаями. Проведение внутриутробных хирургических вмешательств должно рассматриваться в случаях наиболее высокого риска неблагоприятного исхода при естественном течении беременности.

При выявлении неблагоприятных прогностических факторов ККТ у плода в мире применяется фетальная хирургия [6, 10, 22–24]:

1) открытая хирургия плода;

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

Целью внутриутробной хирургии является уменьшение/прекращение кровоснабжения опухоли, резекция опухоли или полное ее удаление для улучшения перинатальных исходов. Однако, как и при любом внутриутробном хирургическом вмешательстве, имеются риски прерывания беременности. Преимуществом чрескожных минимально инвазивных процедур является относительная простота хирургической техники, доступа и анестезиологического пособия. Согласно данным литературы, выживаемость при применении данных методов лечения составляет около 30–50% [25]. К основным недостаткам относятся более высокий риск антенатальной гибели плода из-за возможного ятрогенного кровоизлияния в опухоль, повреждение смежных органов и тканей, «нерадикальный» характер операции [25].

Перинатальная выживаемость при использовании открытой хирургии плода выше и составляет около 55% [22]. Однако применение данного метода лечения может быть ограничено, поскольку открытая операция на плоде является технически

более сложной (требуется проведение общей анестезии, формируется корпоральный рубец на матке и возрастает частота акушерских осложнений, в особенности частота преждевременных родов) [26].

Sananes N. et al. также показали, что проведение фетальных хирургических вмешательств при ККТ высокого риска, по сравнению со случаями с естественным течением беременности, значительно улучшает частоту перинатальной выживаемости (40% против 12,5% в группе без лечения), способствует внутриутробному разрешению НИВП в 75% случаев, уменьшению объема опухоли и улучшению функции сердечно-сосудистой системы [25].

Перед проведением фетальных хирургических вмешательств рекомендуется проведение допплерометрической диагностики анемии у плода [7, 27, 28]. Для ее коррекции проводят внутриутробное переливание донорских эритроцитов. Кроме того, это позволяет снизить риски интра- и постоперационных кровотечений.

Фетальные хирургические вмешательства при ККТ высокого риска, безусловно, улучшают перинатальные исходы, однако единого мнения о показаниях к хирургическому вмешательству, методиках его выполнения на сегодняшний день не существует, что требует проведения дальнейших исследований.

Акушерская тактика при крестцово-копчиковых тератомах

Крайне важными являются вопросы тактики родоразрешения при ККТ у плода. Преобладание у плода внешнего компонента ККТ при родах может приводить к неправильному его положению, механическому препятствию при прохождении через родовые пути, кровоизлиянию в опухоль, ее разрыву. Некоторые исследователи рекомендуют при размере внешнего компонента ККТ более 5 см отдавать предпочтение кесареву сечению, что позволит снизить потенциальные риски [29].

Особый интерес вызывают данные американских исследователей (2019), которые поделились опытом «упреждающего» оперативного родоразрешения при выявлении признаков декомпенсации сердечной деятельности у плодов с ККТ на сроках от 27 до 32 недель гестации и экстренной резекции ККТ сразу после рождения [7]. Выживаемость составила 81,8% (8/11); при этом авторы отмечают, что не было ни одной неонатальной смерти, связанной с недоношенностью. Исследователи предлагают при наличии ККТ высокого риска до 27 недель гестации проводить фетальные хирургические вмешательства, а после 27 недель (когда «окно для проведения фетальных хирургических вмешательств закрывается») при наличии признаков сердечной недостаточности, кровоизлияния в опухоль проводить «упреждающее» родоразрешение и резекцию ККТ с целью улучшения перинатальных исходов. Схожего мнения придерживаются некоторые другие исследователи [30–33].

В ходе многоцентрового исследования Usui N. et al. авторы выяснили, что частота неонатальной смертности зависит от гестационного возраста при родоразрешении: так, при гестационном возрасте <28 недель, 28–31 неделя, 32–36 недель и ⩾37 недель неонатальная смертность составила 60, 38, 11 и 0% соответственно. Однако в статье не анализируются причины родоразрешения, а также факт проведения фетальных хирургических вмешательств [16].

Рис. 2. Алгоритм ведения беременности при ККТ у плода

На рисунке 2 схематично представлен алгоритм ведения беременности при ККТ у плода, основанный на анализе публикаций, касающихся диагностики, наблюдения и акушерского менеджмента при данной патологии.

Таким образом, ККТ у плода высокого риска значительно повышает частоту антенатальных осложнений, ухудшает перинатальный прогноз, повышает частоту материнского травматизма.

Заключение

ККТ является сложным мультифакториальным заболеванием, прогнозирование исходов которого остается нерешенной проблемой. В случаях преобладания кистозного компонента с низкой васкуляризацией прогноз считается относительно благоприятным. Напротив, если ККТ имеет солидное строение с обильной васкуляризацией, имеются высокие риски развития сердечной недостаточности, НИВП и, как следствие, неблагоприятного исхода. Поэтому в таких случаях требуется активная тактика: динамическое наблюдение, проведение внутриутробных хирургических вмешательств по показаниям, а также своевременное родоразрешение.

Литература/References

1. *Pauniaho S.L., Heikinheimo O., Vettenranta K., Saionen J., Stefanovic V., Ritvanen A.* et al. High prevalence of sacrococcygeal teratoma in Finland - a nationwide population-based study. Acta Paediatr. 2013; 102(6): e251-6. https://dx.doi.org/10.1111/apa.12211.
2. *Hambraeus M., Arnbjörnsson E., Börjesson A., Salvesen K., Hagander L.* Sacrococcygeal teratoma: A population-based study of incidence

and prenatal prognostic factors. J. Pediatr. Surg. 2016; 51(3): 481-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.09.007.

3. *Altman R.P., Randolph J.G., Lilly J.R.* Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. J. Pediatr. Surg. 1974; 9(3): 389-98. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(74)80297-6.
4. *Flake A.W.* Fetal sacrococcygeal teratoma. Semin. Pediatr. Surg. 1993; 2(2): 113-20.
5. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Тетруашвили Н.К., Костюков К.В., Донников А.Е., Белоусов Д.М.* Неиммунная водянка плода: основные причины. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 186-91. [Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bockeria E.L., Tetruashvili N.K., Kostyukov K.V., Donnikov A.E., Belousov D.M. Nonimmune hydrops fetalis: main causes. Obstetrics and Gynecology. 2019; (11): 186-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.186-191.
6. *Adzick N.S.* Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. Semin. Fetal Neonatal Med. 2010; 15(1): 1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.05.003.
7. *Baumgarten H.D., Gebb J.S., Khalek N., Moldenhauer J.S., Johnson M.P., Peranteau W.H.* et al. Preemptive delivery and immediate resection for fetuses with high-risk sacrococcygeal teratomas. Fetal Ddiagn. Ther. 2019; 45(3): 137-44. https://dx.doi.org/10.1159/000487542.
8. *Westerburg B., Feldstein V.A., Sandberg P.L., Lopoo J.B., Harrison M.R., Albanese C.T.* Sonographic prognostic factors in fetuses with sacrococcygeal teratoma. J. Pediatr. Surg. 2000; 35(2): 322-6. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(00)90032-0.
9. *Billmire D.F., Grosfeld J.L.* Teratomas in childhood: analysis of 142 cases. J. Pediatr. Surg. 1986; 21(6): 548-51. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(86)80231-7.
10. *Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л.* Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 28-34. [Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L. Nonimmune hydrops fetalis: modern principles of diagnosis and treatment. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 28-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34.
11. *Hedrick H.L., Flake A.W., Crombleholme T.M., Howell L.J., Johnson M.P., Wilson R.D., Adzick N.S.* Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. J. Pediatr. Surg. 2004; 39(3): 430-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.005.
12. *Akinkuotu A.C., Coleman A., Shue E., Sheikh F., Hirose S., Lim F.Y., Olutoye O.O.* Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: A multiinstitutional review. J. Pediatr. Surg. 2015; 50(5): 771-4. https://dx.doi.org/1016/j.jpedsurg.2015.02.034.
13. *Kleijer W.J., van der Sterre M.L.T., Garritsen V.H., Raams A., Jaspers N.G.J.* Evolution of prenatal detection of neural tube defects in the pregnant population of the city of Barcelona from 1992 to 2006. Prenat. Diagn. 2011; 31(10): 1184-8. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2863.
14. *Danzer E., Hubbard A.M., Hedrick H.L., Johnson M.P., Wilson R.D., Howell L.J.* et al. Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI. Am. J. Roentgenol. 2006; 187(4): 350-6. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0152.
15. *Arisoy R., Erdogdu E., Kumru P., Demirci O., Ergin N., Pekin O.* et al. Prenatal diagnosis and outcomes of fetal teratomas. J. Clin. Ultrasound. 2016; 44(2): 118-25. https://dx.doi.org/10.1002/jcu.22310.
16. *Usui N., Kitano Y., Sago H., Kanamori Y., Yoneda A., Nakamura T.* et al. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. J. Pediatr. Surg. 2012; 47(3): 441-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.08.020.
17. *Benachi A., Durin L., Vasseur Maurer S., Aubry M.C., Parat S., Herlicoviez M.* et al. Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a prognostic classification. J. Pediatr. Surg. 2006; 41(9): 1517-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.05.009.
18. *Shue E., Bolouri M., Jelin E..B, Vu L., Bratton B., Cedars E.* et al. Tumor metrics and morphology predict poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a 25-year experience at a single institution. J. Pediatr. Surg. 2013; 48(6): 1225-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.03.016.
19. *Rodriguez M.A., Cass D.L., Lazar D.A., Cassady C.I., Moise K.J., Johnson A.* et al. Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. J. Pediatr. Surg. 2011; 46(6): 1182-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.051.
20. *Gebb J.S., Khalek N., Qamar H., Johnson M.P., Oliver E.R., Coleman B.G.* et al. High tumor volume to fetal weight ratio is associated with worse fetal outcomes and increased maternal risk in fetuses with sacrococcygeal teratoma. Fetal Diagn. Ther. 2019; 45(2): 94-101. https://dx.doi.org/10.1159/000486782.
21. *Sy E.D., Filly R.A., Cheong M.L., Clifton M.S., Cortes R.A., Ohashi S.* et al. Prognostic role of tumor-head volume ratio in fetal sacrococcygeal teratoma. Fetal Diagn. Ther. 2009; 26(2): 75-80. https://dx.doi.org/10.1159/000238113.
22. *Van Mieghem T., Al-Ibrahim A., Deprest J., Lewi L., Langer J.C., Baud D.* et al. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014; 43(6): 611-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.13315.
23. *Adzick N.S., Crombleholme T.M., Morgan M.A., Quinn T.M.* A rapidly growing fetal teratoma. Lancet. 1997; 349(9051): 538. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)80088-8.
24. *Peiró J.L., Sbragia L., Scorletti F., Lim F.Y., Shaaban A.* Management of fetal teratomas. Pediatr. Surg. Int. 2016; 32(7): 635-47. https://dx.doi.org/10.1007/s00383-016-3892-3.
25. *Sananes N., Javadian P., Schwach Werneck Britto I., Meyer N., Koch A., Gaudineau A.* et al. Technical aspects and effectiveness of percutaneous fetal therapies for large sacrococcygeal teratomas: cohort study and literature review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016; 47(6): 712-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14935.
26. *Zamora I.J., Ethun C.G., Evans L.M., Olutoye O.O., Ivey R.T., Haeri S.* et al. Maternal morbidity and reproductive outcomes related to fetal surgery. J. Pediatr. Surg. 2013; 48(5): 951-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.010.
27. *Mari G.* Middle cerebral artery peak systolic velocity. J. Ultrasound Med. 2005; 24(5): 697-702. https://dx.doi.org/10.7863/jum.2005.24.5.697.
28. *Mari G., Stone J., Berghella V., Sciscione A.C., Tate D., Schenone M.H.* Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 212(6): 697-710. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059.
29. *den Otter S.C.M., de Mol A.C., Eggink A.J., van Heijst A.F.J., de Bruijn D., Wijnen R.M.H.* Major sacrococcygeal teratoma in an extreme premature infant: a multidisciplinary approach. Fetal Diagn. Ther. 2008; 23(1): 41-5. https://dx.doi.org/10.1159/000109225.
30. *Holcroft C.J., Blakemore K.J., Gurewitsch E.D., Driggers R.W., Northington F.J., Fischer A.C.* Large fetal sacrococcygeal teratomas: could early delivery improve outcome? Fetal Diagn. Ther. 2008; 24(1): 55-60. https://dx.doi.org/10.1159/000132408.
31. *Lee M.Y., Won H.S., Hyun M.K., Lee H.Y., Shim J.Y., Lee P.R., Kim A.* Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. Prenat. Diagn. 2011; 31(13): 1217-21. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2865.
32. *Ibele A., Flake A., Shaaban A.* Survival of a profoundly hydropic fetus with a sacrococcygeal teratoma delivered at 27 weeks of gestation for maternal mirror syndrome J. Pediatr. Surg. 2008; 43(8): e17-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.04.010.
33. *Roybal J.L., Moldenhauer J.S., Khalek N., Bebbington M.W.., Johnson M.P., Hedrick H.L.* et al. Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. J. Pediatr. Surg. 2011; 46(7): 1325-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.10.020.

Поступила 14.11.2022
Принята в печать 18.01.2023
Received 14.11.2022
Accepted 18.01.2023

Сведения об авторах:
Кадырбердиева Фаина Залимхановна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(909)916-58-52, f_kadyrberdieva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сыркашев Егор Михайлович, к.м.н., н.с. отделения лучевой диагностики, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(909)916-58-52, e_syrkashev@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Костюков Кирилл Витальевич, д.м.н., заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-25-29, k_kostyukov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, директор Института акушерства, НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Faina Z. Kadyrberdieva, PhD, obstetrician-gynecologist, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(909)916-58-52, f_kadyrberdieva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Egor M. Syrkashev, PhD, Researcher at the Radiology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, e_syrkashev@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Kirill V. Kostyukov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of the Functional Diagnosis, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-25-29, k_kostyukov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor of the RAS, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-72-00, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

Е.В. ИЖОЙКИНА[1,3], Е.А. ТРИФОНОВА[1,2], И.Г. КУЦЕНКО[3],
И.А. СТЕПАНОВ[3], М.М. ГАВРИЛЕНКО[2], В.А. СТЕПАНОВ[2]

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия
[2]Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
[3]ОГАУЗ «Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко», Томск, Россия

Задержка роста плода (ЗРП) остается одной из важных проблем акушерства, являясь фактором риска антенатальной и неонатальной смертности и заболеваемости. Своевременное прогнозирование ЗРП – одно из важнейших мероприятий в снижении неблагоприятных исходов беременности. Однако, несмотря на многочисленные исследования, практическое акушерство по-прежнему не имеет высокочувствительных и специфичных прогностических биомаркеров данного заболевания.

В рамках представленной статьи проведен анализ современных литературных данных в базах PubMed, Cochrane, eLibrary, опубликованных в открытом доступе и характеризующих роль биомаркеров в прогнозировании риска развития ЗРП. В качестве наиболее перспективных предиктивных биомаркеров ЗРП, по данным метаанализов, рассматриваются β-хорионический гонадотропин человека (β-HCG), α-фетопротеин (AFP), свободный эстриол (E3), хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH), паппализин 1 (PAPP-A), α-субъединица ингибина (Inhibin-A) и плацентарный фактор роста (PIGF). Однако данные, полученные большинством авторов, свидетельствуют о том, что использование отдельных биомаркеров обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью в стратификации риска развития ЗРП. Наиболее перспективным направлением в этой области является разработка моделей комплексного мультипараметрического скрининга, основанного на изучении материнских факторов риска, уровней биомаркеров (как протеомных, так и молекулярно-генетических) в совокупности с данными ультразвукового исследования.

***Заключение:** Таким образом, исследования, сфокусированные на поиске новых биомаркеров с целью разработки комплексной скрининговой программы, обладающей высокой прогностической значимостью в выявлении риска развития ЗРП, являются высокоактуальными и определяют персонифицированную тактику ведения пациентки в будущем.*

***Ключевые слова:** задержка роста плода, биомаркеры, скрининг.*

Вклад авторов: Ижойкина Е.В., Гавриленко М.М., Трифонова Е.А. – сбор и обработка материала, написание текста; Степанов И.А., Куценко И.Г., Степанов В.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ижойкина Е.В., Трифонова Е.А., Куценко И.Г., Степанов И.А., Гавриленко М.М., Степанов В.А. Возможность прогнозирования задержки роста плода на основе определения биомаркеров в плазме крови. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 18-24
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.269

©A group of authors, 2023

E.V. IZHOYKINA[1,3], E.A. TRIFONOVA[1,2], I.G. KUTSENKO[1],
I.A. STEPANOV[3], M.M. GAVRILENKO[2], V.A. STEPANOV[2]

FEASIBILITY OF PREDICTING FETAL GROWTH RESTRICTION, BY IDENTIFYING PLASMA BIOMARKERS

[1]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia
[2]Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
[3]I.D. Evtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia

Fetal growth restriction (FGR) remains one of the important obstetric problems, being a risk factor for antenatal and neonatal mortality and morbidity. The timely prediction of FGR is one of the most important measures in reducing adverse pregnancy outcomes. However, despite numerous studies, practical obstetrics still lacks highly sensitive and specific prognostic biomarkers for this disease.

This paper analyzes open-access modern scientific literature data in the PubMed, Cochrane, and eLibrary databases, which characterize the role of biomarkers in predicting the risk of FGR. Meta-analyses demonstrate that beta-human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, free estriol, human chorionic somatomammotropin

hormone 1, pappalysin 1, inhibin α-subunit, and placental growth factor are considered the most promising predictive biomarkers for FGR. However, the data obtained by most authors suggest that the use of individual biomarkers has insufficient sensitivity and specificity in stratifying the risk of FGR. The most promising direction in this area is the creation of models for complex multiparametric screening based on the study of maternal risk factors, the levels of biomarkers (both proteomic and molecular genetic ones) in conjunction with ultrasound data. ***Conclusion:*** *Thus, studies focused on the search for new biomarkers in order to develop a comprehensive screening program that is of high prognostic value in identifying the risk of FGR are highly relevant and determine personalized patient management tactics in the future.*

Keywords: *fetal growth restriction, biomarkers, screening.*

Authors' contributions: Izhoykina E.V., Gavrilenko M.M., Trifonova E.A. – material collection and processing, writing the text; Stepanov I.A., Kutsenko I.G., Stepanov V.A. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared without sponsorship.

For citation: Izhoykina E.V., Trifonova E.A., Kutsenko I.G., Stepanov I.A., Gavrilenko M.M., Stepanov V.A. Feasibility of predicting fetal growth restriction, by identifying plasma biomarkers. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 18-24 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.269

Задержка роста плода (ЗРП) – осложнение беременности, при котором плод не может достигнуть генетически детерминированного потенциала роста по отношению к гестационному сроку согласно этнической группе и половой принадлежности. ЗРП встречается с частотой от 5 до 22% среди доношенных новорожденных и от 18 до 24% – недоношенных детей [1]. Данное осложнение беременности входит в группу «больших акушерских синдромов» и ассоциируется с повышенной антенатальной и неонатальной смертностью и заболеваемостью, является вероятным фактором риска нарушения состояния здоровья в постнатальном периоде [2–4]. Представленные обстоятельства определяют актуальность своевременной диагностики ЗРП.

Согласно данным исследований последних лет, одним из значимых механизмов развития ЗРП является нарушение процессов плацентации: неполное ремоделирование спиральных артерий приводит к их дальнейшей неспособности адекватно расширяться для усиления кровотока, вследствие чего снижается перфузия плаценты, возникает плацентарная ишемия, характеризующаяся сниженной оксигенацией, что ведет к образованию свободных радикалов, оксидативному стрессу и, в конечном счете, к эндотелиальной дисфункции [5–7]. Вышеописанные звенья патогенеза ЗРП характерны и для развития других «больших акушерских синдромов»: преэклампсии, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, внутриутробной гибели плода и привычного невынашивания беременности. В случае ЗРП дисфункция плаценты коррелирует с изменением уровня биомаркеров, что представляет интерес при выявлении беременных с риском развития этого осложнения беременности.

При поиске сывороточных молекулярных маркеров, ассоциированных с развитием ЗРП, использованы следующие варианты запроса в поисковой строке трех баз данных (PubMed, Cochrane, eLibrary): «задержка роста плода», «скрининг», «биомаркеры», «fetal growth restriction», «fetal growth retardation», «intrauterine growth restriction», «screening», «biomarkers». Поиск в PubMed выдал 796 статей, Cochrane – 27, eLibrary – 863. В дальнейший анализ были включены результаты 47 исследований, в которых сообщалось об одноплодной беременности, закончившейся рождением новорожденного с задержкой роста, без хромосомной патологии или пороков развития. Дополнительно был проведен анализ работ, описывающих результаты полногеномного исследования экспрессии генов в плаценте или изучение транскрипционной активности отдельных генов, кодирующих представленные биомаркеры.

Результаты обобщенного анализа рассмотренных работ позволяют выделить 26 биомаркеров, показавших статистически значимые ($p<0,05$) ассоциации с риском развития ЗРП (таблица). Наиболее изученными биомаркерами (результаты представлены в 2 работах и более) являются: лептин (Leptin), β-хорионический гонадотропин человека (β-HCG), паппализин 1 (PAPP-A), α-фетопротеин (AFP), α-субъединица ингибина (Inhibin-A), плацентарный фактор роста (PlGF), связанная с fms рецепторная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), растворимая форма E-кадгерина (sE-cad), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (CRP). Важно отметить, что направления изменения этих биомаркеров в различных исследованиях согласуются между собой, за исключением данных, приведенных для лептина. Вероятно, противоречивые результаты, полученные для этого протеина, обусловлены особенностями критериев включения/исключения из исследования, в частности первоначальными значениями индекса массы тела женщин и массовой доли жировой ткани в структуре тела, которые оказывают влияние на уровень лептина.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению таких маркеров, как β-HCG, PAPP-A, AFP, Inhibin-A, что связано с их широким использованием в программах скрининга хромосомных аномалий плода. Наряду с этим, высокой актуальностью обладают также полученные рядом авторов данные, демонстрирующие корреляционные связи уровней представленных биомаркеров с развитием

Таблица. Биомаркеры повышенного риска развития ЗРП

№	Молекулярные маркеры	Уровень маркеров в сыворотке матери по триместрам*			Ген	Экспрессия генов в плаценте**	Источник
		I	II	III			
	I. Плацентарные белки						
1.	Хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH)	↓	нд	нд	*CSH1*	нд	[2]
2.	Лептин (Leptin)	нд	нд	↓/↑	*LEP*	↑	[8–12]
3.	β-Хорионический гонадотропин человека (β-HCG)	↑	↑	нд	*CGB*	↑	[13–15]
4.	Паппализин 1 (PAPP-A)	↓	↑	↑	*PAPPA*	↓	[13, 16–18]
5.	α-Фетопротеин (AFP)	нд	↑	нд	*AFP*	нд	[14, 19]
6.	α-Субъединица ингибина (Inhibin-A)	нд	↑	нд	*INHA*	↑	[14, 19, 20]
7.	Свободный эстриол (E3)	нд	↑	нд	*нд*	нд	[14]
	II. Факторы роста						
8.	Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1)	нд	нд	↓	*IGF1*	↓	[9, 21]
9.	Плацентарный фактор роста (PlGF)	нд	↓	↓	*PGF*	↓/↑	[20, 22–24]
10.	Трансформирующий фактор роста β-3 (TGF-β)	↓	нд	нд	*TGFB3*	↑	[20, 25]
11.	Фактор роста кератиноцитов (KGF)	↓	нд	нд	*FGF7*	нд	[26]
	III. Ангиогенные факторы						
12.	Связанная с fms рецепторная тирозинкиназа 1 (sFlt-1)	нд	↑	↑	*FLT1*	↑	[17, 24, 27]
13.	Эндоглин (sEnd)	нд	↑	↑	*ENG*	↑	[12, 17, 27]
	IV. Молекулы эндотелиальной дисфункции						
14.	Матриксная металлопептидаза 2 (MMP-2)	нд	нд	↓	*MMP2*	нд	[28]
15.	Пентраксин-3 (PTX-3)	нд	нд	↑	*PTX3*	нд	[29]
16.	Домен 12 металлопептидазы ADAM (ADAM12)	↓	нд	↓	*ADAM12*	нд	[16, 30]
	V. Молекулы клеточной адгезии						
17.	Молекула адгезии сосудистых клеток 1	нд	↑	↑	*VCAM1*	нд	[31, 32]
18.	Растворимый sP-селектин	нд	↑	↑	*SELP*	нд	[31, 32]
19.	Растворимая форма E-кадгерина (sE-cad)	↓	нд	нд	*CDH1*	нд	[26]
	VI. Цитокины						
20.	Интерлейкин-10 (IL-10)	нд	нд	↑	*IL-10*	↑	[32, 33]
21.	Фактор некроза опухоли (TNF)	↑	↑	↑	*TNF*	↑	[10, 15, 32, 34]
22.	Интерлейкин-1β (IL-1β)	нд	нд	↑	*IL1B*	нд	[32]
23.	Интерлейкин-6 (IL-6)	нд	нд	↑	*IL6*	нд	[10, 32]
24.	С-реактивный белок (CRP)	нд	нд	↑	*CRP*	нд	[10, 35]
25.	Ангиопоэтин-2 (ANGI-2)	нд	↓	↓	*ANGPT2*	нд	[17]
26.	Адипонектин	нд	нд	↓	*ADIPOQ*	нд	[10]

Примечание: * – изменение концентрации молекулярного маркера в крови матери при ЗРП относительно данного показателя при физиологической беременности; ** – изменение уровня экспрессии гена в плаценте при ЗРП; ↓/↑ – снижение/повышение; «нд» – нет данных.

ЗРП. Стоит отметить, что многие из рассматриваемых работ посвящены исследованию провоспалительных цитокинов – TNF, IL-1β и -6, что отражает большой научный интерес к иммунологической теории развития ЗРП [36].

Учитывая представленное многообразие описанных биомаркеров ЗРП, особое значение представляют результаты обобщенного количественного анализа данных (метаанализа), полученные в отдельных исследованиях ассоциации биомаркеров с изучаемой патологией беременности. Так, с 2015 г. в базах данных PubMed и Cochrane опубликовано 220 результатов метаанализов, связанных с ЗРП, из которых только пять посвящены изучению биомаркеров в прогнозировании развития данной патологии. Результаты последних позволяют нам

выделить следующие биомаркеры, продемонстрировавшие высокодостоверную ассоциацию с развитием ЗРП: β-HCG, свободный эстриол (E3), AFP, Inhibin-A, PAPP-A, хорионический соматомаммотропный гормон 1 (CSH), PIGF [2, 37–40]. Ниже приведена их более подробная характеристика.

Биомаркеры, ассоциированные с развитием задержки роста плода, по данным метаанализов

β-HCG – гонадотропный гормон, начинающий вырабатываться цитотрофобластом с 6–7-й недели гестации. Его уровень определяет благополучное течение беременности при условии постепенного увеличения его в крови матери в I триместре. Однако при беременности, осложненной ЗРП, отмечается преждевременная ускоренная дифференцировка ворсинчатого цитотрофобласта, чем объясняется высокий уровень β-HCG в сыворотке матери в I триместре беременности [41].

PAPP-A – гликопротеин, продуцируемый цитотрофобластом. Гормон появляется в материнской сыворотке на ранних сроках гестации, и постепенно уровень его увеличивается вплоть до ее окончания, тем самым определяя успешное завершение беременности [42]. Уровень PAPP-A входит в стратификацию риска ЗРП, проводимую в программе Astraia при выполнении пренатального скрининга I триместра. Показано, что при нормально протекающей беременности формирование плаценты происходит благодаря строго контролируемому балансу между пролиферацией клеток трофобласта и их апоптозом. Однако ЗРП характеризуется дисбалансом между этими процессами, приводя к образованию зон некроза в синцитиотрофобласте, что определяет уменьшение уровня PAPP-A [5].

E3 – стероидный гормон, который также имеет большое значение для нормального течения беременности. Путем сложных биохимических превращений из дегидроэпиандростерона сульфата, образующегося в печени плода, происходит синтез E3 в плаценте [42]. При нарушении ремоделирования сосудистой стенки происходят уменьшение поставки кислорода и замедление биохимических реакций, в том числе уменьшается синтез E3 в плаценте, что отражается на его уровне в крови матери [3].

Inhibin-A – гормон белковой природы. Во время беременности синтезируется клетками цитотрофобласта [42]. Включен в пренатальный скрининг II триместра для выявления хромосомной патологии плода [37]. Ряд авторов отмечают высокие уровни гормона при ЗРП в ответ на повышение активности провоспалительных цитокинов. Другие исследователи связывают высокие уровни гормона с ответной компенсаторной реакцией на нарушение ремоделирования спиральных артерий.

AFP – гликопротеин, начало синтеза которого совпадает с началом эмбрионального гемопоэза на 3–4-й неделе, происходящего в желточном мешке. К концу I триместра основным местом выработки становятся гепатоциты печени плода. Определение высокого уровня AFP в сыворотке крови беременных характерно большей частью для скрининга пороков развития плода (крестцово-копчиковая тератома, гастрошизис, дефекты нервной трубки и др.) [37]. Однако в случае ЗРП при отсутствии у него пороков развития также отмечаются высокие показатели AFP, что, возможно, связано с особенностями плодового гематопоэза.

В аспекте диагностики ЗРП на ранних сроках гестации исследуются уровни описываемых выше биомаркеров [42, 43]. Отмечено, что отклонения от средних величин данных показателей, нередко регистрируемые при нормальном кариотипе плода, в значительном проценте случаев оказываются ассоциированными с различными акушерскими осложнениями, возникающими в результате нарушения плацентации, в том числе с ЗРП [37, 38]. Так, результаты метаанализов показывают, что вес новорожденного менее 5-го процентиля ассоциируется со значениями PAPP-A и E3 в I и во II триместрах менее 0,5 MoM [38, 39]. При этом параллельно отмечается повышение показателей AFP, β-HCG, Inhibin-A [38].

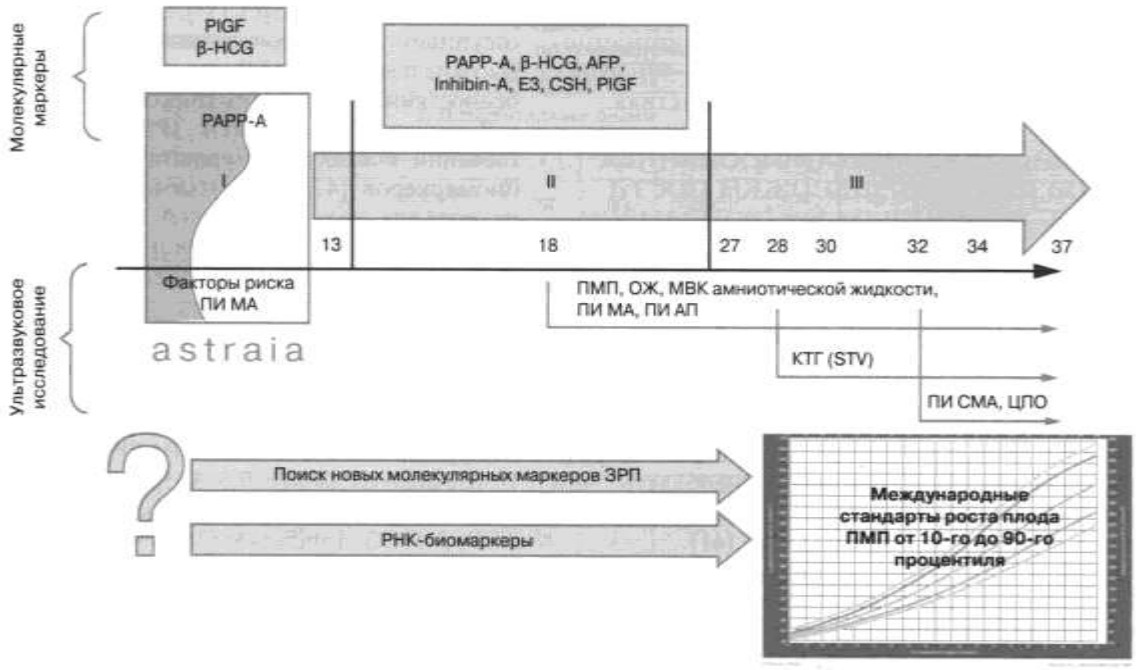
CSH представляет собой полипептидный гормон, синтез которого происходит в синцитиотрофобласте. При физиологической беременности уровень его повышается и является фактическим отражением увеличения массы плаценты и ее белково-синтетической функции, что напрямую влияет на рост и развитие плода [42]. Как известно, неполноценная перестройка спиральных артерий миометрия приводит к плацентарной гипоперфузии и подавлению функции плаценты, что закономерно вызывает снижение значения CSH менее 10 процентиля [2].

PIGF – один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов. Вырабатывается преимущественно трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом, необходимым для физиологического течения гестации. Показано, что беременность, осложненная ЗРП, часто характеризуется антиангиогенным уклоном со снижением уровня PIGF менее 12 пг/мл [2]. Гипотезу антиангиогенного состояния при ЗРП подтверждают результаты многочисленных исследований и метаанализа, продемонстрировавшие повышение соотношения sFlt-1/PIGF более 33, что обусловливает его высокую прогностическую значимость при оценке риска ЗРП [40].

Авторы проведенных метаанализов единогласно отмечают, что изолированное использование одного из представленных биомаркеров для прогнозирования ЗРП обладает низкими чувствительностью и специфичностью [2, 37, 38]. Так, в метаанализе Heazell A. et al. (2019), включавшем в общей сложности 175 426 беременных, показана чувствительность для E3 0,35 (95% ДИ 0,28–0,43), CSH 0,39 (95% ДИ 0,30–0,49), PIGF 0,24 (95% ДИ 0,15–0,38) [2].

Для улучшения прогнозирования рождения ребенка с задержкой роста предлагается использовать комплексный анализ, учитывающий индивидуальные для каждой пациентки факторы риска, уровень молекулярных маркеров в совокупности с данными инструментальных методов исследований (рисунок). В Российской Федерации с 2021 г. внедрен безвыборочный комбинированный скрининг

Рисунок. Существующие подходы к оценке риска развития ЗРП



Примечание. PIGF – плацентарный фактор роста; β-HCG – β-хорионический гонадотропин человека; PAPP-A – плаппализин 1; ПИ МА – пульсационный индекс маточных артерий; Inhibin-A – α-субъединица ингибина; AFP – α-фетопротеин; E3 – свободный эстриол; CSH – хорионический соматомаммотропный гормон; ПМП – предполагаемая масса плода; ОЖ – окружность живота; МВК – максимальный вертикальный карман; ПИ АП – пульсационный индекс артерии пуповины; КТГ – кардиотокограмма; STV – кратковременная вариабельность; ПИ СМА – пульсационный индекс средней мозговой артерии; ЦПО – церебро-плацентарное отношение.

на ЗРП в I триместре беременности с использованием программного обеспечения Astraia, разработанного Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation). Однако следует отметить, что эффективность его в отношении прогнозирования ЗРП для российской популяции до конца не изучена.

В последнее десятилетие с использованием новейших молекулярно-генетических технологий у женщин с ЗРП и физиологическим течением беременности было проведено несколько полногеномных исследований экспрессии генов в плаценте, а также изучена транскрипционная активность отдельных генов, кодирующих рассматриваемые в данном обзоре биомаркеры [11, 12, 15, 20, 21, 24, 33]. Из 26 генов, кодирующих анализируемые нами белки, лишь 11 *(LEP, CGB, PAPPA, INHA, IGF1, PGF, TGFB3, FLT1, ENG, IL-10, TNF*) показали ассоциацию с ЗРП на уровне транскриптома плацентарной ткани (таблица), что является дополнительным доказательством роли данных биомаркеров в молекулярном патогенезе ЗРП и позволяет выделить их в качестве наиболее значимых для дальнейшего изучения. Примечательно, что направления изменения уровня РНК и белка для большинства генов согласуются между собой, за исключением показателей для таких биомаркеров, как PAPP-A и TGF-β [13, 16–18]. Данный факт отражает перспективность использования данных РНК-биомаркеров наряду с белковыми для разработки новой стратегии прогнозирования ЗРП, поскольку представляется маловероятным, что будет найден единственный биомаркер, который сам по себе обладает достаточной предиктивной значимостью.

Заключение

ЗРП сопряжена с повышенной неонатальной заболеваемостью и смертностью, а также сопровождается четырехкратным повышением риска мертворождения, что обуславливает высокую актуальность поиска прогностических биомаркеров данной патологии. Проведенный анализ литературы последних лет выявил 26 биомаркеров, вовлеченных в различные патофизиологические механизмы ЗРП, включающие эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, ангиогенез. Высокую статистическую значимость ($p \leqslant 0{,}001$) в анализируемых работах показали PAPP-A, E3, AFP, Inhibin-A, sFlt-1, MMP-2, IL-10, IL-1β, CRP, ANGI-2. Стоит отметить, что на сегодняшний день клинический анализ рассмотренных в настоящем обзоре биомаркеров не является целесообразным как отдельный прогностический алгоритм ввиду низкой чувствительности и специфичности, однако он может использоваться в сочетании с другими предикторами, такими как ультразвуковые параметры, новые РНК-биомаркеры ЗРП и/или материнские факторы риска, которые будут обнаружены в последующих исследованиях.

Таким образом, проведение когортных исследований в области поиска как протеомных, так и РНК-биомаркеров ЗРП с целью разработки мультипараметрической модели скрининга данной пато-

логии на ранних сроках беременности является необходимым и обоснованным.

Литература/References

1. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)». 2020. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines "Inadequate fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth restriction)". 2020. (in Russian)].
2. *Heazell A.E., Hayes D.J., Whitworth M., Takwoingi Y., Bayliss S.E., Davenport C.* Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 5(5): CD012245. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.
3. *Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M., Pinnamaneni R.M., Foran A., Alderdice F.A.* Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. Pediatrics. 2015; 135(1): 126-41. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1143.
4. *Colella M., Frérot A., Novais A.R.B., Baud O.* Neonatal and long-term consequences of fetal growth restriction. Curr. Pediatr. Rev. 2018; 14(4): 212-8. https://dx.doi.org/10.2174/1573396314666180712114531.
5. *Хачатрян З.В., Кан Н.Е., Макарова Н.П.* Современные представления о молекулярных механизмах формирования задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 22-6. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.22-26. [Khachatryan Z.V., Kan N.E., Makarova N.P. Present views on molecular mechanisms of formation of fetal growth restriction. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 22-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.22-26.
6. *Burton G.J., Jauniaux E.* Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(Suppl. 2): S745-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577.
7. *Zur R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R.* The placental basis of fetal growth restriction. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2020; 47(1): 81-98. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008.
8. *Zareuan E., Heidarpour M., Kargarzadeh E., Moshfeghi M.* Association of maternal and umbilical cord blood leptin concentrations and abnormal color Doppler indices of umbilical artery with fetal growth restriction. Int. J. Reprod. Biomed. 2017; 15(3): 135-40.
9. *Ferrero S., Mazarico E., Valls C., Di Gregorio S., Montejo R., Ibáñez L.* et al. Relationship between fetal growth restriction and maternal nutrition status measured by Dual-Energy X-Ray absorptiometry, leptin, and insulin-like growth factor. Gynecol. Obstet. Invest. 2015; 80(1): 54-9. https://dx.doi.org/10.1159/000371761.
10. *Visentin S., Lapolla A., Londero A.P., Cosma C., Dalfrà M., Camerin M.* et al. Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodelling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 401595. https://dx.doi.org/10.1155/2014/401595.
11. *Madeleneau D., Buffat C., Mondon F., Grimault H., Rigourd V., Tsatsaris V.* et al. Transcriptomic analysis of human placenta in intrauterine growth restriction. Pediatr. Res. 2015; 77(6): 799-807. https://dx.doi.org/10.1038/pr.2015.40.
12. *Zhang C., Ding J., Li H., Wang T.* Identification of key genes in pathogenesis of placental insufficiency intrauterine growth restriction. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22(1): 77. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04399-3.
13. *Cignini P., Savasta L.M., Gulino F.A., Vitale S.G., Mangiaflco L., Mesoraca A., Giorlandino C.* Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293(6): 1227-33. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3947-z.
14. *Boonpiam R., Wanapirak C., Sirichotiyakul S., Sekararithi R., Traisrisilp K., Tongsong T.* Quad test for fetal aneuploidy screening as a predictor of small-for-gestational age fetuses: a population-based study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20(1): 621. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03298-9.
15. *Kiyokoba R., Uchiumi T., Yagi M., Toshima T., Tsukahara S., Fujita Y.* et al. Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction. Sci. Rep. 2022; 12(1): 4056. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07893-y.
16. *Yu N., Cui H., Chen X., Chang Y.* First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2017; 56(3): 358-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.01.009.
17. *Zamarian A.C.P., Araujo E.Jr., Daher S., Rolo L.C., Moron A.F., Nardozza L.M.M.* Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 294(4): 715-23. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4024-y.
18. *Sifakis S., Androutsopoulos V.P., Pontikaki A., Velegrakis A., Papaioannou G.I., Koukoura O.* et al. Placental expression of PAPPA, PAPPA-2 and PLAC-1 in pregnacies is associated with FGR. Mol. Med. Rep. 2018; 17(5): 6435-40. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2018.8721.
19. *Yazdani S., Rouholahnejad R., Asnafi N., Sharbatdaran M., Zakershoh M., Bouzari Z.* Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester. Med. J. Islam. Repub. Iran. 2015; 29: 281.
20. *Awamleh Z., Gloor G.B., Han V.K.M.* Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. BMC Med. Genomics. 2019; 12: 91. https://dx.doi.org/10.1186/s12920-019-0548-x.
21. *Nawathe A.R., Christian M., Kim S.H., Johnson M., Sarvidou M.D., Terzidou V.* Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. Clin. Epigenetics. 2016; 8: 11. https://dx.doi.org/10.1186/s13148-016-0178-5.
22. *Lesmes C., Gallo D.M., Gonzalez R., Poon L.C., Nicolaides K.H.* Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal serum biochemical markers at 19-24 weeks. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 46(3): 341-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14899.
23. *Komwilaisak R., Tangkiratichai P.* Maternal serum angiogenic growth factors in intrauterine growth restriction versus normal pregnancies. J. Med. Assoc. Thai. 2017; 100(2): 119-24.
24. *Ravikumar G., Mukhopadhyay A., Mani C., Kocchar P., Crasta J., Thomas T.* et al. Placental expression of angiogenesis-related genes and their receptors in IUGR pregnancies: correlation with fetoplacental and maternal parameters. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 28: 1-8. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1593362.
25. *Хачатрян З.В., Кан Н.Е., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Харченко Д.К., Мантрова Д.А., Тютюнник В.Л.* Роль трансформирующего фактора роста β в формировании задержки роста плода Акушерство и гинекология. 2019; 11: 107-12. [Khachatryan Z.V., Kan N.E., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Kharchenko D.K., Mantrova D.A., Tyutyunnik V.L. Role of transforming growth factor-β in the formation of fetal growth restriction. Obstetrics and Gynecology. 2019; (11): 107-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.107-112.
26. *Красный А.М., Хачатурян А.А., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.* Содержание растворимой формы Е-кадгерина и фактора роста кератиноцитов в плазме крови при задержке роста плода. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 37-42. [Krasnyi A.M., Khachaturyan A.A., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Plasma levels of soluble E-cadherin and the keratinocytes growth factor in intrauterine growth restriction. Obstetrics and Gynecology. 2020; (6): 37-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.37-42.
27. *Raia-Barjat T., Prieux C., Gris J-C., Chapelle C., Laporte S., Chauleur C.* Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: AngioPred study. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 32(2): 248-57. https://dx.doi.org/ 10.1080/14767058.2017.1378325.
28. *Şahin B., Soyer-Çalışkan C., Çelik S., Haturnaz Ş., Tinelli A.* Midregional pro-adrenomedullin and matrix metalloproteinase-2 levels in intrauterine

growth restriction and small gestational age pregnancies: biochemical diagnostic difference. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(12): 1999-2005. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1846707.

29. *Ibrahim M.I., Ammar E.M., Ramy A., Ellaithy M.I., Abdelrahman R.M., Elkabarity R.* The association between pentraxin 3 in maternal circulation and pathological intrauterine fetal growth restriction. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015; 185: 1-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.010.
30. *Andres F., Wong G.P., Walker S.P., MacDonald T.M., Keenan E., Cannon P.* et al. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. Placenta. 2022; 117: 1-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2021.11.001.
31. *Docheva N., Romero R., Chaemsaithong P., Tarca A.L., Bhatti G., Pacora P.* et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 32(13): 2113-36. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1427058.
32. *Berbets A., Koval H., Barbe A., Albota O., Yuzko O.* Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021; 34(3): 373-8. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1608432.
33. *Medina-Bastidas D., Guzmán-Huerta M., Borboa-Olivares H., Ruiz-Cruz C., Parra-Hernández S., Flores-Pliego A.* et al. Placental microarray profiling reveals common mRNA and lncRNA expression patterns in preeclampsia and intrauterine growth restriction Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(10): 3597. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21103597.
34. *Azizieh F.Y., Raghupathy R.G.* Tumor necrosis factor-α and pregnancy complications: a prospective study. Med. Princ. Pract. 2015; 24(2): 165-70. https://dx.doi.org/10.1159/000369363.
35. *Karlı P., Özdemir A.Z., Ayan D.* Maternal serum and fetal cord blood C-reactive protein levels but not procalcitonin levels are increased in idiopathic intrauterine gowth restriction. Med. Sci. Monit. 2019; 25: 6512-7. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.917397.
36. *Dai F.F., Hu M., Zhang Y.W., Zhu R.H., Chen L.P., Li Z.D.* et al. Maternal serum and fetal cord blood C-reactive protein levels but not procalcitonin levels are increased in idiopathic intrauterine gowth restriction. Expert Rev. Mol. Med. 2022; 24: e26. https://dx.doi.org/10.1017/erm.2022.18.
37. *Pylypjuk C.L., Monarrez-Espino J.* False-positive maternal serum screens in the second trimester as markers of placentally mediated complications later in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Dis. Markers. 2021; 2021: 5566234. https://dx.doi.org/10.1155/2021/5566234.
38. *Heazell A.E.P., Whitworth M., Duley L., Thornton J.G.* Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 2015(11): CD011202. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011202.pub2.
39. *Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D.* Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Prenat. Diagn. 2017; 37(3): 253-65. https://dx.doi.org/10.1002/pd.5001.
40. *Chen W., Wei Q., Liang Q., Song S., Li J.* Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. Placenta. 2022; 127: 37-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.020.
41. *Kiyokoba R., Uchiumi T., Yagi M., Tashima T., Tsukaharu S., Fujita Y.* et al. Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction. Sci. Rep. 2022; 12: 4056.
42. *Costa M.A.* The endocrine function of human placenta: an overview. Reprod. Biomed. Online. 2016; 32(1): 14-43. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
43. *Yu N., Cui H., Chen X., Chang Y.* First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2017; 56(3): 358-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.01.009.

Поступила 14.11.2022
Принята в печать 17.01.2023
Received 14.11.2022
Accepted 17.01.2023

Сведения об авторах:
Ижойкина Екатерина Владимировна, лаборант кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(923)441-12-18, katushkabig@mail.ru, 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2.
Трифонова Екатерина Александровна, к.м.н., с.н.с., НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, +7(3822)51-33-34, ekaterina.trifonova@medgenetics.ru, 634050, Россия, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10.
Куценко Ирина Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(3822)90-11-01, 17-36, kutsenko.ig@ssmu.ru, 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2.
Степанов Игорь Ардалионович, к.м.н., главный врач, Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», +7(3822)915011, StepanovIA@opc.tomsk.ru, 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96/1.
Гавриленко Мария Михайловна, аспирант, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, +7(3822)51-33-34, maria.gavrilenko@medgenetics.ru, 634050, Россия, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10.
Степанов Вадим Анатольевич, академик РАН, д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, +7(3822)51-33-34, vadim.stepanov@medgenetics.ru, 634050, Россия, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10.
Автор, ответственный за переписку: Екатерина Владимировна Ижойкина, katushkabig@mail.ru

Authors' information:
Ekaterina V. Izhoykina, Laboratory Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia, +7(923)441-12-18, katushkabig@mail.ru, 634050, Russia, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2.
Ekaterina A. Trifonova, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Scientific Research Center RAS, +7(3822)51-33-34, ekaterina.trifonova@medgenetics.ru, 634050, Russia, Tomsk, Naberezhnaya Reki Ushayka str., 10.
Irina G. Kutsenko, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(3822)90-11-01, 17-36, kutsenko.ig@ssmu.ru, 634050, Russia, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2.
Igor A. Stepanov, PhD, Chief Physician, I.D. Evtushenko Regional Perinatal Center, +7(3822)91-50-11, StepanovIA@opc.tomsk.ru, 634063, Russia, Tomsk, Ivana Chernykh str., 96/1.
Maria M. Gavrilenko, Ph.D. student, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Scientific Research Center RAS, +7(3822)51-33-34, maria.gavrilenko@medgenetics.ru, 634050, Russia, Tomsk, Naberezhnaya Reki Ushayka str., 10.
Vadim A. Stepanov, Academician of RAS, Dr. Bio. Sci., Professor, Director of the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Research Center RAS, +7(3822)51-33-34, vadim.stepanov@medgenetics.ru, 634050, Russia, Tomsk, Naberezhnaya Reki Ushayka str., 10.
Corresponding author: Ekaterina V. Izhoykina, katushkabig@mail.ru

Рековелль®
фоллитропин дельта

РЕКОВЕЛЛЬ®

Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, полученный из линии клеток человека (рчФСГ).

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

• Аминокислотная последовательность двух субъединиц фоллитропина дельта идентична последовательности аминокислот в эндогенном рчФСГ человека. Синтез фоллитропина дельта осуществляется и использованием клеток человека линии PER.C6, поэтому профиль гликозилирования отличен от фоллитропина альфа и фоллитропина бета.

• Режим дозирования препарата Рековелль® подбирается индивидуально для каждой пациентки и должен быть направлен на получение ответа яичников при благоприятных показателях эффективности и безопасности. Доза препарата указывается в микрограммах. Режим дозирования и доза препарата Рековелль® не могут применяться к другим лекарственным препаратам гонадотропинов.

• В первом цикле терапии суточная доза препарата определяется на основании концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в плазме крови и массы тела пациентки. На протяжении первого цикла лечения доза препарата не должна меняться.

• Предназначен для контролируемой гиперстимуляции яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).*

ФОРМА ВЫПУСКА:

Раствор для подкожного введения.
1 картридж содержит действующее вещество:
фоллитропин дельта 12,0 мкг, 36,0 мкг или 72,0 мкг.
Рековелль в РФ: ЛП-006142.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рековелль.

Подробную инструкцию по препарату Рековелль® можно найти на сайте: **www.ferring.ru**

FERRING
PHARMACEUTICALS

RU-RMMH-220010

ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4. Тел.: + 7 (495) 287-03-43, факс: + 7 (495) 287-03-42. e-mail: info@ferring.ru. www.ferring.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ЛП-№ (000311)-(РГ-RU)

©Коллектив авторов, 2023

С.В. ПИСЬМЕНСКИЙ[1], Л.С. ЗОЛОТАРЕВА[2], О.Р. БАЕВ[1],
А.М. АБДУЛАЕВ[1], В.О. ДАРБИНЯН[1], А.В. ПЫРЕГОВ[1]

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В обзоре рассматриваются рациональные методы обезболивания родовой деятельности, которые являются ведущими критериями современных стандартов акушерства. Существуют различные фармакологические и немедикаментозные варианты обезболивания. Современные нейроаксиальные методы являются золотым стандартом для адекватного обезболивания родов и при правильном применении в практической деятельности обеспечивают безопасность для матери и плода. Системные опиоиды, включая меперидин (петидин), фентанил и, в последнее время, ремифентанил, используются, чтобы избежать или отсрочить применение нейроаксиальной анальгезии либо когда она противопоказана. Немедикаментозные методы облегчения родовой боли включают в себя релаксацию и дыхательные упражнения, дородовые образовательные программы, чрескожную электрическую стимуляцию нервов, акупрессуру/иглоукалывание, ароматерапию и гипноз. Каждый метод анальгезии имеет ряд своих показаний и противопоказаний, требуя дифференциального подхода, подбирается индивидуально для каждой роженицы, учитывая ее соматический статус. Новый подход, называемый эпидуральной анальгезией с пункцией твердой мозговой оболочки (DPE), недавно приобрел популярность после краеугольного исследования, в котором сравнивали стандартную эпидуральную анальгезию и комбинированную спинально-эпидуральную анальгезию с эпидуральной анальгезией с пункцией твердой мозговой оболочки для обезболивания родов. По сравнению с традиционным подходом на основе ориентиров нейроаксиальное УЗИ связано с меньшей частотой технических отказов и травматичного введения, а также с меньшим количеством вводов и перенаправлений эпидуральной иглы. PCEA на фоне PIEB представляет собой предпочтительный метод поддерживающей терапии, обеспечивающий эффективную, ориентированную на пациента анальгезию родов. На сегодняшний момент не существует идеального метода обезболивания родов, который можно было бы применить для всех клинических случаев.

***Заключение:** Современные нейроаксиальные методы являются золотым стандартом для оптимального обеспечения обезболивания родов и при правильном применении связаны с безопасностью для матери и плода/неонатального периода. Использование нейроаксиальных методов, таких как комбинированная спинально-эпидуральная анестезия или DPE, может иметь преимущества перед стандартной эпидуральной анальгезией. Необходимо дальнейшее изучение методов обезболивания родов наиболее безопасными методиками и препаратами.*

***Ключевые слова**: нейроаксиальные методы обезболивания, эпидуральная анальгезия, эпидуральная пункция твердой мозговой оболочки, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, родовая деятельность.*

Вклад авторов: Пырегов А.В., Письменский С.В., Золотарева Л.С., Баев О.Р., Абдулаев А.М., Дарбинян В.О. – разработка дизайна работы, получение литературных данных, данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Письменский С.В., Золотарева Л.С., Баев О.Р., Абдулаев А.М., Дарбинян В.О., Пырегов А.В. Современное состояние проблемы обезболивания родов. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 26-31
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.273

©A group of authots, 2023

S.V. PISMENSKY[1], L.S. ZOLOTAREVA[2], O.R. BAEV[1],
A.M. ABDULAEV[1], V.O. DARBINYAN[1], A.V. PYREGOV[1]

CURRENT STATE OF ANESTHESIA FOR LABOR

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

The review considers rational methods to control pain during labor, which are the leading criteria for the standards of modern obstetrics. There are various pharmacological and non-pharmacological options for pain relief. The current neuraxial techniques are the gold standard for adequately relieving labor pain and, when used correctly in practice, for providing safety for the mother and fetus. Systemic opioids, including meperidine (pethidine), fentanyl, and more recently remifentanil, are used to avoid or delay neuraxial analgesia or when the latter is contraindicated. The non-drug methods for labor pain relief include relaxation and respiratory maneuvers, prenatal education programs, transcutaneous electrical nerve stimulation, acupressure, aromatherapy, and hypnosis. There are a number of indications and contraindications to each analgesia technique that requires a differential approach and must be chosen individually for each parturient woman, by taking into account her somatic status. The dural puncture epidural (DPE) technique, a novel method of labor analgesia, has recently gained popularity following a basic study comparing standard epidural analgesia and combined spinal epidural analgesia with DPE for labor pain relief. Compared to the traditional landmark-based approach, neuraxial ultrasound is associated with fewer technical failures and traumatic placements, as well as with the fewer insertions and redirections of an epidural needle. Patient-controlled epidural analgesia (PCEA) with a programmed intermittent epidural bolus (PIEB) is a preferred supportive therapy option that provides effective patient-centered labor analgesia. To date, there is no ideal labor pain relief method that can be applied to all clinical cases.

Conclusion: *The current neuraxial techniques are the gold standard for optimal provision of labor pain relief and, when used correctly, are associated with maternal and fetal/neonatal safety. The use of neuraxial techniques, such as combined spinal epidural anesthesia or DPE may have advantages over the standard epidural analgesia. It is necessary to further investigate labor pain relief options with the safest methods and drugs.*

Keywords: *neuraxial anesthesia techniques, epidural analgesia, dural puncture epidural techniques, combined spinal epidural anesthesia, labor activity.*

Authors' contributions: Pyregov A.V., Pismensky S.V., Zolotareva L.S., Baev O.R., Abdulaev A.M., Darbinyan V.O. – development of the design of the investigation, obtaining the data available in the literature and those to be analyzed, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Pismensky S.V., Zolotareva L.S., Baev O.R., Abdulaev A.M., Darbinyan V.O., Pyregov A.V. Current state of anesthesia for labor. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 26-31 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.273

В настоящее время в мире ежедневно рождается более 440 тыс. детей [1]. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), идеальная частота кесарева сечения (КС) должна составлять около 10–15% [2]. По данным Gunaydin B., Erel S., около 22% родов через естественные родовые пути происходят с применением нейроаксиальной анальгезии [3].

Активация и сенсибилизация ноцицепторов во время родов приводит к первичной гипералъгезии, а повышенная реактивность передающих боль нейронов в центральной нервной системе (центральная сенсибилизация) приводит к вторичной гипералъгезии [4]. В ноцицепцию вовлечены 4 основных процесса: трансдукция, передача (трансмиссия), восприятие (перцепция) и модуляция [5].

Демография играет важную роль в изменчивости человеческой боли. Пол сам по себе способствует разнице в восприятии боли. Мужчины и женщины переживают боль по-разному, и женщины, по-видимому, склонны к более сильному восприятию боли по сравнению с мужчинами; также играют роль этнические особенности [6]. Исследования 5 этнических групп (азиатки, чернокожие, латиноамериканки, белые и другие) показали, что азиатские женщины сообщали о меньшей боли во время родов по сравнению со всеми другими пациентками [7].

Было показано, что страх непосредственно перед родами или во время родов увеличивает риск боли и вероятность негативного опыта родов. Тревога предвосхищает максимальную боль во время родов и сенсорные аспекты боли [8].

Генетические факторы могут вносить свой вклад независимо и/или во взаимодействии с демографическими, психологическими и другими факторами окружающей среды, формируя фенотипы боли, такие как болевая чувствительность, тяжесть боли, частота и продолжительность боли [9, 10].

На сегодняшний день протестировано несколько генов. *OPRM1* является очевидным геном-кандидатом, поскольку он кодирует μ-опиоидный рецептор, первичный сайт для эндогенных опиоидных пептидов и опиоидных анальгетиков, и имеет хорошо известный функциональный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) A118G. В 2004 г. Landau et al. [11] обнаружили аллель OPRM1, связанный с повышенной реакцией на β-эндорфин, присутствующий у более 30% здоровых рожениц.

Существуют различные фармакологические и немедикаментозные варианты обезболивания, однако такие нейроаксиальные методы, как эпидуральная анальгезия, являются наиболее эффективными и востребованными для обезболивания родов с превосходными профилями безопасности для матери и плода/неонатального периода, как и в случае их применения при оперативном родоразрешении [12–14]. Также фармакологические варианты обезболивания включают закись азота (N_2O), галогенсодержащие анестетики и системные опиоиды. N_2O представляет собой низкоэффективный ингаляционный анестетик с длительной историей использования для обезболивания родов. Системные опиоиды, включая меперидин (петидин), фентанил и, в последнее время, ремифентанил [15], используются, чтобы избежать или отсрочить применение нейроаксиальной анальгезии либо когда она противопоказана. Немедикаментозные методы облегчения родовой боли включают в себя релаксацию [16] и дыхательные упражнения [17], дородовые образовательные программы [18], чрескожную электрическую стимуляцию нервов [19], акупрессуру/иглоукалывание [16, 20], ароматерапию [21] и гипноз [22, 23]. В зависимости от конкретных предпочтений женщины ВОЗ рекомендует эпидуральную анальгезию (ЭА), системные опиоиды, методы релаксации и мануальные методы (например, массаж) в качестве вариантов обезболивания для рожениц [24].

В настоящее время ЭА признается наиболее эффективным методом обезболивания родов. Имеется большое количество исследований, посвященных оценке влияния ЭА на течение родового акта. Однако к единому мнению специалисты так и не пришли [25]. Поясничная ЭА используется в течение десятилетий и заключается во введении лекарств через катетер, помещенный в эпидуральное пространство в поясничной области [26]. Комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия (КСЭ) выполняется с использованием спинальной иглы малого диаметра, используемой для пункции твердой мозговой оболочки и введения препарата интратекально после локализации эпидурального пространства [27]. КСЭ приводит к значительно более быстрому началу обезболивания по сравнению с традиционной ЭА [28] и может обеспечить лучшее последующее обезболивание родов с меньшими потребностями в дополнительных дозах анестетика при прорывной боли [29], меньшим количеством односторонних (унилатеральных) блокад [30], меньшим количеством неудач, связанных с катетером [31], и более высокой удовлетворенностью матерей [32]. Следует отметить, что пациенты с ожирением представляют группу высокого риска периоперационных легочных, сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений [33].

Новый подход, называемый ЭА с пункцией твердой мозговой оболочки (DPE), недавно приобрел популярность после краеугольного исследования, в котором сравнивали стандартную ЭА и КСЭ с DPE для обезболивания родов [34–36]. Анальгезия DPE технически является модификацией КСЭ и своего рода комбинацией КСЭ и ЭА [34, 37]. Индукция и поддержание анальгезии обеспечиваются через эпидуральный катетер, как и при стандартной ЭА. Тем не менее начало анальгезии отличается от КСЭ, поскольку интратекальная доза не используется [3]. Согласно принятому в настоящее время механизму действия PDE, канал, созданный пункцией твердой мозговой оболочки, скорее всего, играет ключевую роль в обеспечении транслокации лекарственных средств из эпидурального пространства в субарахноидальное пространство. Лучшая гемодинамическая стабильность и функция эпидурального катетера возможны из-за отсутствия интратекального введения препаратов при DPE [3]. Одной из наиболее выдающихся особенностей метода DPE является обеспечение благоприятной индукции обезболивания родов, благодаря более быстрому началу обезболивания и двусторонней крестцовой симметричной блокаде [34, 37]. Метод DPE превосходит КСЭ, позволяя тестировать эпидуральный катетер; традиционная тестовая доза 3 мл, включающая 1,5% лидокаин с 5 мкг/мл адреналина, использовалась только Wilson S.H. et al. [37]. Исследователи описали ряд протоколов поддержания анестезии, в том числе ручное пополнение и/или настройки ЭА, контролируемой пациентом (PCEA) для анальгезии DPE [34, 37]. Частота гипотензии и зуда у рожениц при DPE меньше, чем при КСЭ, и сопоставима с ЭА [34] или не отличается между ЭА и DPE [38]. Постпункционная головная боль (ППГБ) после DPE не регистрировалась, либо частота ППГБ не отличалась между DPE и ЭА [34, 37], однако частота ППГБ в этих исследованиях могла быть недостаточной для выявления различий. Частота побочных парестезий выше при применении DPE, чем при ЭА [39]. Частота КС была одинаковой при сравнении ЭА и/или КСЭ с DPE [34, 37]. Таким образом, DPE обеспечивает благоприятное соотношение риска и пользы из-за быстрого начала обезболивания, ранней двусторонней крестцовой анальгезии с низкой частотой асимметричного блока и меньшим количеством побочных эффектов со стороны матери и плода. Что касается поддержания обезболивания родов, необходимы дальнейшие исследования, т.к. однозначных данных, характеризующих эффективность DPE, недостаточно.

Техника DPE также может быть полезной для подтверждения положения иглы, когда получена сомнительная потеря сопротивления, или для подтверждения положения по срединной линии, особенно когда установка катетера затруднена или анатомические ориентиры трудно пальпировать (например, у рожениц с морбидным ожирением).

По сравнению с традиционным подходом на основе ориентиров нейроаксиальное ультразвуковое исследование связано с меньшей частотой технических отказов (ОР=0,51) и травматичного введения (ОР=0,27) [40], а также с меньшим количеством вводов и перенаправлений эпидуральной иглы [41]. Нейроаксиальное ультразвуковое исследование является чрезвычайно ценным учебным инструментом, его использование связано с улучшением успеха обучаемых и сокращением количества катетеров, которые впоследствии необходимо заменить [42].

Непрерывные эпидуральные инфузии с использованием автоматических устройств (continuous epidural infusions, CEI) стали предпочтительным методом поддерживающей терапии из-за меньшей нагрузки на медработников по сравнению с ручными болюсами. Однако по сравнению с одной только CEI, PCEA снижает общие дозы местных анестетиков, частоту моторного блока, потребность в последующих дополнительных дозах, назначаемых врачом, и улучшает облегчение боли и удовлетворенность матери [43]. Программированные интермиттирующие (прерывистые) эпидуральные болюсы (PIEB) предложены как более эффективная техника для поддержания ЭА родов по сравнению с CEI [44]. При PIEB запрограммированное устройство для эпидуральной инфузии автоматически вводит болюсы эпидурального раствора с заданными интервалами. Комбинация PIEB и PCEA приводит к снижению потребления местных анестетиков, повышению удовлетворенности и меньшему количеству повторных обращений к врачу по сравнению с CEI+PCEA [45]. Комбинация PIEB+PCEA по сравнению с CEI+PCEA снижает моторный блок у матери и частоту инструментальных вагинальных родов [46]. Данные метаанализов [47] показывают, что PIEB связана с уменьшением использований местных анестетиков, повышением удовлетворенности матери и меньшей прорывной болью по сравнению с CEI (с или без PCEA).

Использование во время родов местных анестетиков низкой концентрации позволяет женщинам отлично контролировать боль, сохраняя при этом двигательную функцию ног, не влияя на способность эффективно тужиться во время второго периода и избегая негативных побочных эффектов. Данные метаанализа, сравнивающего ЭА в родах с низкой концентрацией (т.е. 0,1% бупивакаина или эквивалентной активности ропивакаина) с более высокими концентрациями (т.е. более 0,1% бупивакаина), выявили меньшую частоту инструментальных вагинальных родов, более короткую продолжительность родов, лучшую двигательную функцию матери, без различий в обеспечиваемом обезболивании родов [48]. Lyons G.R. et al. [49] продемонстрировали сравнимую анальгезию во время ЭА при общем снижении дозы на 25% по сравнению с 0,25–0,125% раствором бупивакаина. Boselli E. et al. [50] сообщили об аналогичной анальгетической эффективности 0,1% ропивакаина по сравнению с 0,15% ропивакаином (каждый с суфентанилом 0,5 мкг/мл) на протяжении всего родового процесса, несмотря на снижение дозы на 30% в группе, получившей более разбавленный раствор (0,1% ропивакаина) для поддержания анестезии. При использовании раствора низкой концентрации можно вводить большие общие объемы, улучшая его распространение в эпидуральном пространстве и тем самым усиливая обезболивание [51].

Заключение

Современные нейроаксиальные методы являются золотым стандартом для оптимального обеспечения обезболивания родов и при правильном применении связаны с безопасностью для матери и плода/неонатального периода. Существует множество стратегий оптимизации начала и поддержания нейроаксиальной анальгезии родов. Использование нейроаксиальных методов, таких как КСА или DPE, может иметь преимущества перед стандартной ЭА. Использование разбавленных растворов местных анестетиков в сочетании с липофильными опиоидами может минимизировать побочные эффекты, связанные с ЭА, и влияние ЭА в родах на акушерские исходы. Особенностью проанализированной литературы оказался тот факт, что практически во всех зарубежных работах, исследующих и сравнивающих влияние нейроаксиальных блокад как на мать, так и на плод, к местным анестетикам, вводимым эпидурально или интратекально, добавлялся какой-либо адъювант (чаще всего наркотический анальгетик фентанил). Однако для введения в эпидуральное пространство в России разрешены только промедол и морфин, а интратекальное введение наркотических анальгетиков в России не разрешено. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение методов обезболивания родов наиболее безопасными методиками и препаратами.

Литература/References

1. Динамика изменения численности населения Земли в 2022 году. Доступно по: https://countrymeters.info/ru Активна на: 20.04.2022. [Dynamics of changes in the population of the Earth in 2022. Available at: https://countrymeters.info/ru Accessed 04.20.2022. (in Russian)].
2. *Wang E.* Requests for cesarean deliveries: the politics of labor pain and pain relief in Shanghai, China. Soc. Sci. Med. 2017;1 73: 1-8.
3. *Gunaydin B., Erel S.* How neuraxial labor analgesia differs by approach: dural puncture epidural as a novel option. J. Anesth. 2019; 33(1): 125-30. https://dx.doi.org/10.1007/s00540-018-2564-y.
4. *Gómez-Ríos M.Á., Codesido-Barreiro P., Seco-Vilariño C., Calvín-Lamas M., Curt-Nuño F., Nieto-Serradilla L.* et al. Wound infusion of 0.35% levobupivacaine reduces mechanical secondary hyperalgesia and opioid consumption after cesarean delivery: a prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. Anesth. Analg. 2022; 134(4):791-801. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000005917.
5. *McCaffery M., Pasero C.* Pain: a clinical manual. St Louis, MO: Mosby; 1999.
6. *Bartley E.J., Fillingim R.B.* Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. Br. J. Anaesth. 2013; 111(1): 52-8. https://dx.doi.org/10.1093/bja/aet127.
7. *Debiec J., Conell-Price J., Evansmith J., Shafer S.L., Flood P.* Mathematical modeling of the pain and progress of the first stage of nulliparous labor. Anesthesiology. 2009; 111(5): 1093-110. https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ba3f28.

8. *Lang A., Sorell J., Rodgers C., Lebeck M.M.* Anxiety sensitivity as a predictor of labor pain. Eur. J. Pain. 2006; 10(3): 263-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.05.001.
9. *Drissi I., Woods W.A., Woods C.G.* Understanding the genetic basis of congenital insensitivity to pain. Br. Med. Bull. 2020; 133(1): 65-78. https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldaa003.
10. *Потапов А.Л., Земскова Д.В., Иванова Т.И., Хорохорина В.А., Шегай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма val158met гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) на эффективность спинальной аналгезии в 1 сутки после лапароскопических операций по поводу колоректального рака (пилотное исследование). Общая реаниматология. 2019; 15(6): 4-10. [Potapov A.L., Zemskova D.V., Ivanova T.I., Khorokhorina V.A., Shegay P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Evaluation of the effect of single nucleotide polymorphism val158met of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene on the effectiveness of spinal analgesia on day 1 after laparoscopic surgery for colorectal cancer (pilot study). General Reanimatology. 2019; 15(6): 4-10. (in Russian)].
11. *Landau R., Cahana A., Smiley R.M., Antonarakis S.E., Blouin J.L.* Genetic variability of mu-opioid receptor in an obstetric population. Anesthesiology. 2004; 100(4): 1030-3. https://dx.doi.org/10.1097/00000542-200404000-00042.
12. *Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Куликов А.В., Овезв А.М., Петрухин В.А., Проценко Д.Н., Упрямова Е.Ю., Филиппов О.С., Шифман Е.М.* Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. 2018; 63(5): 99-110. [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kulikov A.V., Ovezv A.M., Petrukhin V.A., Protsenko D.N., Upryamova E.Yu., Filippov O.S., Shifman E.M. Neuroxial methods of labor analgesia. Clinical guidelines. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2018; 63(5): 99-110. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/anaesthesiology201805199.
13. *Чернуха Е.А., Комисарова Л.М., Байбарина Е.Н., Пырегов А.В., Петров С.В., Катюхина Е.Г.* Течение послеоперационного периода и периода адаптации новорожденных в зависимости от вида обезболивания при операции кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2003; 3: 12-5. [Chernukha E.A., Komisarova L.M., Baibarina E.N., Pyregov A.V., Petrov S.V., Katyukhina E.G. The course of the postoperative period and the period of adaptation of newborns depending on the type of anesthesia during cesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2003; (3): 12-5. (in Russian)].
14. *Упрямова Е.Ю., Шифман Е.М., Овезов А.М., Новикова С.В., Ельчанинова А.Г., Чаплыгина О.В.* Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода. Альманах клинической медицины. 2018; 46(2): 137-45. [Upryamova E.Yu., Shifman E.M., Ovezov A.M., Novikova S.V., Elchaninova A.G., Chaplygina O.V. Influence of methods of anesthesia of spontaneous labor on the body mother and fetus. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(2): 137-45. (in Russian)].
15. *Ronel I., Weiniger C.F.* A broadening choice for labor analgesia: remifentanil on the a la carte menu. Int. J. Obstet. Anesth. 2019; 39: 1-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.06.005.
16. *Smith C.A., Collins C.T., Levett K.M., Armour M., Dahlen H.G., Tan A.L., Mesgarpour B.* Acupuncture or acupressure for pain management during labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 2(2): CD009232. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009232.pub2.
17. *Amru D.E., Umiyah A., Yastirin P.A., Susanti N.Y., Ningsih D.A.* Effect of deep breathing techniques on intensity of labor pain in the active phase. Int. J. Soc. Sci. World (TIJOSSW). 2021; 3(2): 359-64. https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5808532.
18. *Uçar T., Golbasi Z.* Effect of an educational program based on cognitive behavioral techniques on fear of childbirth and the birth process. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2019; 40(2): 146-55. https://dx.doi.org/10.1080/0167482X.2018.1453800.
19. *Dias N.T., Santos P.R., Cândido T.A., Pinto R.M.C., Resende A.P.M., Pereira-Baldon V.S.* Effects of the addition of transcutaneous electrical stimulation to non-pharmacological measures in labor pain: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2022; 23(1): 44. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05969-0.
20. *Feldman E.* Labor, pain management, and acupuncture: a cochrane review. Integrative Medicine Alert. 2020; 23(9).
21. *Liao C.C., Lan S.H., Yen Y.Y., Hsieh Y.P., Lan S.J.* Aromatherapy intervention on anxiety and pain during first stage labour in nulliparous women: a systematic review and meta-analysis. J. Obstet. Gynaecol. 2021; 41(1): 21-31. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1673707.
22. *Неймарк М.И., Иванова О.С.* Обезболивание родов. Современный взгляд. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017; 11(3): 150-6. [Nejmark M.I., Ivanova O.S. Analgesia in labour. Modern view. Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal. 2017; 11(3): 150-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-150-156.
23. *Hu Y., Lu H., Huang J., Zang Y.* Efficacy and safety of non-pharmacological interventions for labour pain management: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. J. Clin. Nurs. 2021; 30(23-24): 3398-414. https://dx.doi,org/10.1111/jocn.15865.
24. WHO recommendations. Intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: WHO; 2018.
25. *Баев О.Р., Козлова О.А., Рубцова С.В., Румянцева В.П., Пырегов А.В.* Влияние эпидуральной аналгезии на продолжительность родов, частоту слабости родовой деятельности и кесарево сечения. Акушерство и гинекология. 2014; 6: 41-6. [Baev O.R., Kozlova O.A., Rubtsova S.V., Rumyantseva V.P., Pyregov A.V. The effect of epidural analgesia on the duration of labor, the frequency of weakness of labor and caesarean section. Obstetrics and Gynecology. 2014; (6): 41-6. (in Russian)].
26. *Elsharkawy H., Sonny A., Chin K.J.* Localization of epidural space: a review of available technologies. J Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2017; 33(1): 16-27. https://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.202184.
27. *Nanji J.A., Carvalho B.* Pain management during labor and vaginal birth. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 67: 100-12. https://dx.doi,org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.002.
28. *Simmons S.W., Taghizadeh N., Dennis A.T., Hughes D., Cyna A.M.* Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (10): CD003401. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003401.pub3.
29. *Gambling D.R., Yu P., Cole C., McMorland G.H., Palmer L.* A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour. Can. J. Anaesth. 1988; 35: 249-54.
30. *Heesen M., Van de Velde M., Klöhr S., Lehberger J., Rossaint R., Straube S.* Meta-analysis of the success of block following combined spinal-epidural vs epidural analgesia during labour. Anaesthesia. 2014; 69(1): 64-71. https://dx.doi.org/10.1111/anae.12456.
31. *Booth J.M., Pan J.C., Ross V.H., Russell G.B., Harris L.C., Pan P.H.* Combined spinal epidural technique for labor analgesia does not delay recognition of epidural catheter failures: a single-center retrospective cohort survival analysis. Anesthesiology. 2016; 125(3): 516-24. https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001222.
32. *Collis R.E., Davies D.W.L., Aveling W.* Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labour. Lancet. 1995; 345(8962): 1413-6. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92602-X.
33. *Овечкин А.Ю., Пырегов А.В.* Применение регионарной анестезии у пациенток с морбидным ожирением в акушерстве и гинекологии. Анестезиология и реаниматология. 2014; 59(6): 15-9. [Ovechkin A.Yu., Pyregov A.V. The use of regional anesthesia in patients with morbid obesity in obstetrics and gynecology. Anesthesiology and Resuscitation. 2014; 59(6): 15-9. (in Russian)].
34. *Chau A., Bibbo C., Huang C.C., Elterman K., Cappiello E., Robinson J., Tsen L.C.* Dural puncture epidural technique (DPE) improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and CSE techniques: a randomized clinical trial. Anesth. Analg. 2017; 124(2): 560-9. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001798.

35. *Боженков К.А., Шифман Е.М., Густоварова Т.А.* Эпидуральная анальгезия родов: взгляд сквозь десятилетия. Сибирское медицинское обозрение. 2020; 2: 5-12. [Bozhenkov K.A., Shifman E.M., Gustovarova T.A. Epidural labor analgesia: a look through decades. Siberian Medical Review. 2020; (2): 5-12. (in Russian)].
36. *Письменский С.В., Пырегов А.В., Баев О.Р., Тысячный О.В., Переварова Ю.С.* Модификация комбинированной спинально-эпидуральной аналгезии родов. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 34-9. [Pismensky S.V., Pyregov A.V., Baev O.R., Tysyachnyi O.V., Perevarova Yu.S. Modification of combined spinal-epidural analgesia in labor. Obstetrics and Gynecology. 2020; (1): 34-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.34-39.
37. *Wilson S.H., Wolf B.J., Bingham K., Scotland Q.S., Fox J.M., Woltz E.M., Hebbar L.* Labor analgesia onset with dural puncture epidural versus traditional epidural using a 26-Gauge Whitacre needle and 0.125% bupivacaine bolus: a randomized clinical trial. Anesth. Analg. 2018; 126(2): 545-51. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000002129.
38. *Cappiello E., O'Rourke N., Segal S., Tsen L.C.* A randomized trial of dural puncture epidural (DPE) technique compared with standard epidural technique for labor analgesia. Anesth. Analg. 2008; 107(5): 1646-51. https://dx.doi,org/10.1213/ane.0b013e318184ec14.
39. *Gupta D., Srirajakalisindi A., Soskin V.* Dural puncture epidural analgesia is not superior to continuous labor epidural analgesia. Middle East J. Anaesthesiol. 20130; 22(3): 309-16.
40. *Perlas A., Chaparro L.E., Chin K.J.* Lumbar neuraxial ultrasound for spinal and epidural anesthesia: a systematic review and meta-analysis. Reg. Anesth. Pain Med. 2016; 41(2): 251-60. https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000184.
41. *Shaikh F., Brzezinski J., Alexander S., Arzola C., Carvalho J.C.A., Beyene J.* et al. Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013; 346: f1720. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.f1720.
42. *Vallejo M.C., Phelps A.L., Singh S., Orebaugh S.L., Sah N.* Ultrasound decreases the failed labor epidural rate in resident trainees. Int. J. Obstet. Anesth. 2010; 19(4): 373-8. https://ddx.oi.org/10.1016/j.ijoa.2010.04.002.
43. *Traynor A.J., Aragon M., Ghosh D., Choi R.S., Dingmann C., Tran Z.V.* et al. Obstetric anesthesia workforce survey: a 30-year update. Anesth. Analg. 2016; 122(6): 1939-46. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001204.
44. *Chua S.M.H., Sia A.T.H.* Automated intermittent epidural boluses improve analgesia induced by intratheca fentanyl during labour. Can. J. Anaesth. 2004; 51(6): 581-5. https://dx.doi.org/10.1007/BF03018402.
45. *Wong C.A., Ratliff J.T., Sullivan J.T., Scavone B.M., Toledo P., McCarthy R.J.* A randomized comparison of programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labor analgesia. Anesth. Analg. 2006; 102(3): 904-9. https://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000197778.57615.1a.
46. *Capogna G., Camorcia M., Stirparo S., Farcomeni A.* Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for labor analgesia: the effects on maternal motor function and labor outcome. A randomized double-blind study in nulliparous women. Anesth. Analg. 2011; 113(4): 826-31. https://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822827b8.
47. *Sng B.L., Zeng Y., de Souza N.N.A., Leong W.L., Oh T.T., Siddiqui F.J.* et al. Automated mandatory bolus versus basal infusion for maintenance of epidural analgesia in labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; (5): CD011344. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011344.pub2.
48. *Sultan P., Murphy C., Halpern S., Carvalho B.* The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for labour analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis. Can. J. Anaesth. 2013; 60(9): 840-54. https://dx.doi.org/10.1007/s12630-013-9981-z.
49. *Lyons G.R., Kocarev M.G., Wilson R.C., Columb M.O.* A comparison of minimum local anesthetic volumes and doses of epidural bupivacaine (0.125% w/v and 0.25% w/v) for analgesia in labor. Anesth. Analg. 2007; 104(2): 412-5. https://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000252458.20912.ef.
50. *Boselli E., Debon R., Duflo F., Bryssine B., Allaouchiche B., Chassard D.* Ropivacaine 0.15% plus sufentanil 0.5 microg/mL and ropivacaine 0.10% plus sufentanil 0.5 microg/mL are equivalent for patient-controlled epidural analgesia during labor. Anesth. Analg. 2003; 94(6): 1173-7. https://dx.doi,org/10.1213/01.ANE.0000054168.36798.4A.
51. *Nanji J.A., Carvalho B.* Pain management during labor and vaginal birth. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 67: 100-12. https://dx.doi,org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.002.

Поступила 16.11.2022
Принята в печать 13.01.2023
Received 16.11.2022
Accepted 13.01.2023

Сведения об авторах:
Письменский Сергей Викторович, врач отделения анестезиологии и реанимации, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, smsu@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Золотарева Любовь Святославовна, к.м.н., м.н.с. отдела детской реконструктивной и пластической хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, +7(903)545-19-78, l_zolotareva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7662-8257, SPIN: 4553-0869, 123001, Россия, Москва, Садовая-Кудринская ул., д. 15, стр. 3.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-88, metod_obsgyn@hotmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абдулаев Ахмед Магомедович, ординатор отделения анестезиологии и реанимации, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, scars225@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Дарбинян Володя Оникович, ординатор отделения анестезиологии и реанимации, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, darbinyan196@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4579-0822, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, директор института анестезиологии реаниматологии и трансфузиологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-77-77, a_pyregov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Sergey V. Pismensky, doctor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Assistant at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, smsu@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Lyubov S. Zolotareva, PhD, Junior Researcher, Department of Pediatric Reconstructive and Plastic Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov RNRMU, Ministry of Health of Russia, Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13niversity, +7(903)545-19-78, e-mail: l_zolotareva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7662-8257, SPIN: 4553-0869, 123001, Russia, Moscow, Sadovaya-Kudrinskaya str., 15, bldg. 3.
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, +7(495)438-11-88, metod_obsgyn@hotmail.com, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Akhmed M. Abdulaev, resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, scars225@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Volodya O. Darbinyan, resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, darbinyan196@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4579-0822, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Alexey V. Pyregov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Director of the Institute of Anesthesiology of Resuscitation and Transfusiology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-77, a_pyregov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

С.А. ЛЕВАКОВ[1], Ю.А. ПЕРЦЕВА[1], Е.А. ОБУХОВА[1], С.В. ПАУКОВ[1], Н.Л. БОНДАРЕНКО[3], М.И. ШАХПАРОНОВ[2], Н.В. АНТИПОВА[2]

ПОИСК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ТЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
[2]ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва, Россия
[3]ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 ФМБА России», Москва, Россия

Эндометриоз рассматривается как одна из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, а его распространенность составляет около 10% (190 млн) среди всех женщин репродуктивного возраста в мире. Несмотря на доброкачественную природу этого заболевания, данный процесс имеет схожие черты со злокачественными заболеваниями, такие как потеря контроля клеточной пролиферации, тенденция к инвазивному росту, повышение уровня онкомаркеров в крови, склонность к рецидивирующему течению.

В статье представлен обзор литературных данных отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в базах данных Cochrane Library, Pubmed и eLibrary, посвященных роли следующих биомаркеров: ацетилхолиновые рецепторы, матриксные металлопротеиназы, параоксоназы, рецепторы брадикинина, рецепторы эстрадиола в контексте оценки течения эндометриоза. Возрастание роли данного заболевания в структуре гинекологических заболеваний, социальное значение проблемы, длительные сроки постановки диагноза и начала лечения от первых симптомов диктуют медицинскому сообществу необходимость всестороннего изучения этой патологии.

***Заключение:** Дальнейшее глубокое изучение и уточнение этиопатогенетических механизмов эндометриоза, а также разработка новых диагностических моделей позволят более успешно применять и/или комбинировать различные способы и методы лечения этого заболевания, разработать современную концепцию эпигенетической реабилитации и улучшить качество жизни таких пациенток.*

***Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриоидная цистаденома, ацетилхолиновые рецепторы, биомаркеры.*

Вклад авторов: Леваков С.А. – идея статьи, поиск и анализ литературных данных; Перцева Ю.А., Обухова Е.А., Пауков С.В. – поиск публикаций по теме обзора, анализ и перевод иностранной литературы, написание текста; Бондаренко Н.Л., Шахпаронов М.И., Антипова Н.В. – редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа проведена в рамках гранта Российского научного фонда №21-74-10092: «Исследование роли цис-петельных рецепторов во взаимодействиях клеток глиобластомы с их микроокружением».

Для цитирования: Леваков С.А., Перцева Ю.А., Обухова Е.А., Пауков С.В., Бондаренко Н.Л., Шахпаронов М.И., Антипова Н.В. Поиск прогностических маркеров течения эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 32-36
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.262

©A group of authors, 2023

S.A. LEVAKOV[1], YU.A. PERTSEVA[1], E.A. OBUKHOVA[1], S.V. PAUKOV[1], N.L. BONDARENKO[3], M.I. SHAKHPARONOV[2], N.V. ANTIPOVA[2]

SEARCH FOR PROGNOSTIC MARKERS OF THE COURSE OF ENDOMETRIOSIS

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) , Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Academicans M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[3]Clinical Hospital No. 85, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Endometriosis is regarded as one of the most urgent problems of modern gynecology, whereas its prevalence is about 10% (190 million females) of all reproductive-aged women worldwide. Despite the benign nature of this disease, this process has the features similar to those of malignant diseases, such as loss of cell proliferation control, a tendency for invasive growth, an elevated blood level of cancer-specific markers, and a propensity to relapse. The paper reviews the literature data by Russian and foreign authors, which have been published in the Cochrane Library, Pubmed, and eLibrary databases on the role of the following biomarkers: acetylcholine receptors, matrix metalloproteinases, paraoxonases, bradykinin receptors, and estradiol receptors, in the context of evaluating the

course of endometriosis. The increasing role of this disease in the pattern of gynecological diseases, the social significance of the problem, long diagnostic periods, and treatment start since the first symptoms appear generate a need for the medical community to conduct a comprehensive study of this pathology.

Conclusion: *Further in-depth study and clarification of the etiopathogenetic mechanisms of endometriosis, as well as the creation of new diagnostic models, will be able to more successfully apply and/or to combine various procedures and methods for treating this disease, developing a modern concept of epigenetic rehabilitation, and improving quality of life in these patients.*

Keywords: *endometriosis, endometrioid cystadenoma, acetylcholine receptors, biomarkers.*

Authors' contributions: Levakov S.A. – idea of the article, search for and analysis of the data available in the literature; Pertseva Yu.A., Obukhova E.A., Paukov S.V. – search for publications on the topic of the review, analysis and translation of foreign literature, writing the text; Bondarenko N.L., Shakhparonov M.I., Antipova N.V. – editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been conducted under Russian Science Foundation Grant "Investigation of the role of cys-loop receptors in the interactions of glioblastoma cells with their microenvironment" under No. 21-74-10092.

For citation: Levakov S.A., Pertseva Yu.A., Obukhova E.A., Paukov S.V., Bondarenko N.L., Shakhparonov M.I., Antipova N.V. Search for prognostic markers of the course of endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 32-36 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.262

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одной из наиболее актуальных проблем гинекологии настоящего времени. В подтверждение данного вывода приводятся такие характеристики, как частая встречаемость среди женского населения, разнообразие клинических проявлений (болевой синдром, рецидивирующее течение, невынашивание беременности, бесплодие). Диагноз «эндометриоз» устанавливается у 70% пациенток, которые обратились к врачу с болевым синдромом, у 35–50% пациенток, страдающих бесплодием, и у 5–10% женщин репродуктивного возраста [1].

Это заболевание оказывает выраженное влияние на все компоненты жизни женщины и становится причиной постоянного применения болеутоляющих препаратов, часто негативно отражается на социальном уровне, а именно на образовании, карьерном росте, взаимоотношениях с партнерами. Данная патология часто ассоциируется с биполярными расстройствами, тревожностью, развитием алкогольной и наркотической зависимости, депрессией [2].

Эндометриоз рассматривается как хроническое, эстрогензависимое заболевание с прогрессирующим течением. Морфологически данная патология определяется присутствием эндометриоидной ткани, стромы и желез за пределами полости матки; повышенная пролиферация и миграция эндометриоидноподобных клеток сопровождает их имплантацию. Локализация эндометриоидных очагов различна; самые часто встречаемые локализации – это яичники, маточные трубы и тазовая брюшина [3, 4].

Во всем мире эндометриоз поражает примерно 10% (190 млн) женщин и девочек репродуктивного возраста [5]. По данным Росстата (2010 г.), прирост заболеваемости с 1999 по 2009 гг. составил 72,9%. Выявляемость данной патологии в России возрастает ежегодно; например, в 2015 г. диагноз был поставлен 142 из 100 тыс. женщин, а в 2016 г. – 155 из 100 тыс. женщин. Ввиду разнообразия клинических проявлений эндометриоза установление этого диагноза в кратчайшие сроки является довольно сложной задачей. Поэтому с момента появления симптомов до постановки диагноза проходит от 4 до 11 лет [6].

Эндометриоз прочно занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки в структуре гинекологических заболеваний.

Наиболее часто встречаемой формой НГЭ является эндометриоз яичников (в 17–44% случаев). Для данной локализации характерны частые рецидивы заболевания (от 11 до 50%) и эндометриоз-ассоциированное бесплодие [7, 8].

В 2020 г. ВОЗ внесла изменения в гистологическую классификацию опухолей женских репродуктивных органов (5-е издание): раздел «эндометриоидные опухоли» представлен только эндометриоидной цистаденомой и эндометриоидной аденофибромой, а эндометриоидная киста яичника отсутствует [9, 10]. В 2021 г. в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) внесены изменения, согласно которым клинико-морфологические признаки эндометриоидных кист представлены в рубрике «GA 10.B5 Глубокий яичниковый эндометриоз (Deep ovarian endometriosis)». А в соответствии с МКБ-11 эндометриоидная цистаденома кодируется как «GA10.B5 Глубокий яичниковый эндометриоз» [11].

Изменение классификации эндометриоза яичников подтверждает важность данной патологии с позиции профилактики онкологических процессов. Доказано, что эндометриоз увеличивает риск карциномы яичника [12, 13].

Появляется все больше доказательств того, что гормональные и иммунные факторы создают провоспалительную микросреду, которая способствует сохранению эндометриоза. Это связано с двумя основными симптомами болезни: болью и бесплодием. Новые препараты, представленные на рынке (и находящиеся на стадии исследований), обладают фармакологическим действием на эндокринные и воспалительные функции, участвующие в патогенезе заболевания [14].

На сегодняшний день не существует четких патогномоничных симптомов или специфических (особенно неинвазивных) биомаркеров сыворотки крови, достаточных для постановки диагноза эндо-

метриоза, которые могли бы точно подтвердить или опровергнуть эндометриоз. Кроме того, многими авторами выявлена слабая корреляция между симптомами и тяжестью/распространенностью патологического процесса [15].

Онкомаркеры при эндометриозе

Хотя измерение уровня онкоантигенов в крови и перитонеальной жидкости является признанным методом диагностики эндометриоза, далеко не все из них обладают достаточной чувствительностью. Так, CA-125, специфичный для аденокарциномы яичника, в большинстве случаев повышается незначительно и при эндометриозе. Помимо этого, доказано, что и другие сывороточные опухолевые антигены, такие как HE-4, CA-19-9, сывороточный интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, при эндометриозе также не демонстрируют высокой чувствительности, поэтому определение их уровней является лишь вспомогательным методом [16].

Рецепторы эстрадиола

В ряде исследований проводились анализ и сравнение уровней экспрессии генов, кодирующих рецепторы эстрадиола (ER) в яичниковой ткани, пораженной эндометриозом впервые и при рецидиве заболевания. Выявленные различия, а именно повышение экспрессии мРНК mER в 3 раза (p=0,0016), ERβ – в 5 раз (p=0,0024) и снижение экспрессии ERα в 7 раз (p=0,0001) при рецидиве относительно впервые выявленного эндометриоза яичников, позволили сделать вывод о том, что ER могут потенцировать пролиферацию гормонально-зависимых тканей женской репродуктивной системы [17].

Ацетилхолиновые рецепторы

Особый интерес вызывает роль ацетилхолиновых рецепторов в акушерстве и гинекологии. Холинергические рецепторы (синоним: ацетилхолиновые рецепторы) представляют собой трансмембранные рецепторы, эндогенным лигандом-агонистом которых является ацетилхолин. С фармакологической точки зрения они подразделяются на никотиновые (Н-рецепторы) и мускариновые (М-рецепторы).

В работах нескольких исследовательских групп в 2002–2004 гг. было продемонстрировано, что повышение секреции матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в клетках эндометрия связано с эндометриозом [18]. Образцы биопсий эндометрия забирались у здоровых женщин на 9–12-й день менструального цикла. Для активации α7-никотинчувствительных ацетилхолиновых рецепторов применялся карбахол, который имеет схожую структуру с ацетилхолином и является природным агонистом ацетилхолинового рецептора, и селективный активатор α7нАХР PHA 543613. Наличие α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в эндометрии было продемонстрировано методом полимеразной цепной реакции по уровню экспрессии мРНК и подтверждено секвенированием. На следующем этапе исследований к клеткам эндометрия добавляли карбахол или PHA 543613, в результате было отмечено значительное количество высвободившихся MMP-9 во внеклеточное пространство за короткий промежуток времени (3 минуты). Полученные результаты указывают, что MMP-9 не синтезируется *de novo*, а высвобождается из везикул, расположенных в подмембранном пространстве. PHA 543613 активирует только никотиновые рецепторы α7nAChR. Добавление карбахола повышало уровень секреции MMP-9 в значительно меньшей степени, чем при добавлении селективного активатора α7нАХР PHA 543613 [19].

Для оценки роли никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в акушерстве исследовали ткани плаценты, продукты зачатия в течение I триместра беременности женщин с преэклампсией, гестационным диабетом и здоровых. В каждом образце оценивался уровень экспрессии α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Было обнаружено, что никотин-ацетилхолиновые рецепторы в высокой степени экспрессируются в тканях плаценты и в продуктах зачатия. Они могут быть связаны с внезапными перинатальными смертями и выкидышами или осложнениями беременности [20].

Для оценки участия рецепторов при аденомиозе в 2021 г. было проведено следующее исследование. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я – женщины перименопаузального периода, которым проводилась гистерэктомия с подтвержденным ультразвуковым, лапароскопическим и гистологическим методами аденомиозом; 2-я – женщины, перенесшие раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса, эндометрия по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии-3, но без любой формы эндометриоза, сопоставимые по возрасту и менструальному статусу. Аденомиотическая ткань в первом случае и эндометрий – во втором были подвергнуты иммуногистохимическому анализу. Было обнаружено, что уровни окрашивания нейрокининовых рецепторов NK1, белков 1, модифицирующих активность рецепторов (RAMP1), рецепторов, подобных рецептору кальцитонина (CRLR), и β2-адренорецепторов (ADRB2) были значительно повышены при аденомиотических поражениях по сравнению с контрольным эндометрием. Напротив, уровни окрашивания α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7nAChR) были значительно снижены. Тяжесть дисменореи положительно коррелировала с уровнями окрашивания ADRB2 в очагах поражения. Были сделаны выводы, что вещество P (SP), пептид, родственный гену кальцитонина (CGRP), и норадреналин могут способствовать прогрессированию аденомиоза. Напротив, ацетилхолин может тормозить прогрессирование аденомиоза через соответствующие рецепторы в очагах [21].

Параоксоназы

Окислительный стресс во многих исследованиях рассматривается как пусковой механизм развития таких гинекологических заболеваний, как эндометриоз, миома матки, спаечный процесс и преэклампсия. За регуляцию активности этого процесса

отвечает система антиоксидантной защиты, факторами которой являются параоксоназы. В этом семействе ферментов выделяют параоксоназу 1 (PON1), параоксоназу 2 (PON2) и параоксоназу 3 (PON3).

Согласно проведенным исследованиям, сывороточный уровень PON1 значительно повышен у женщин с эндометриозом по сравнению с ее уровнем у здоровых. Однако тяжесть и распространенность патологического процесса оценить по уровню PON1 не представляется возможным.

Рецепторы брадикинина

Для оценки уровней брадикинина и рецептора брадикинина B1 (BKB1R) учеными изучались образцы эутопического и эктопического эндометрия у женщин с эндометриозом, а также нормальный эндометрий у контрольной группы. Результаты показали, что в группе женщин, пораженных эндометриозом, наблюдалось значительное увеличение экспрессии белка и мРНК BKB1R, а также высвобождение простагландина E2 (PGE2), простагландина F2α (PGF2α) и брадикинина в крови по сравнению с контрольной группой. Более того, уровни PGE2, PGF2α и брадикинина достоверно коррелировали друг с другом, а также с интенсивностью боли при эндометриозе. Повышенные уровни экспрессии белка и мРНК BKB1R положительно коррелировали со степенью боли при эндометриозе [22].

Заключение

Эндометриоз следует рассматривать в контексте прогрессирующего, хронического заболевания, которое, в свою очередь, требует постоянной терапии в течение всей жизни. Дальнейшее глубокое изучение и уточнение его этиопатогенетических механизмов, разработка новых диагностических моделей позволят более успешно применять и/или комбинировать различные способы и методы лечения этого заболевания, разработать современную концепцию эпигенетической реабилитации таких пациенток.

Литература/References

1. *Адамян Л.В.* Эндометриоз. В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранов И.И., ред. Гинекологии. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей М.: Е-Ното; 2020: 305-17. [Adamyan L.V. Endometriosis. In.: Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I., eds. Gynecology. Pharmacotherapy without errors. Guidelines for physicians. Moscow: E-Noto; 2020: 305-17. (in Russian)].
2. *Gao M., Koupil I., Sjöqvist H., Karlsson H., Lalitkumar S., Dalman C., Kosidou K.* Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden.. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(3): 415.e1-415.e16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.033.
3. *Levakov S.A., Mamedova A.E.K., Azadova G.Y.K., Paukov S.V., Khomeriki T.A., Ilyina O.V.* Improving the quality of diagnosis of the spread of ovarian endometriosis. Nat. Volatiles & Essent. Oils. 2021; 8(4): 1761-73.
4. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Вовкочина М.А., Циркунова Н.С., Богунова Д.Ю.* Эндометриоз в рутинной практике: разбор клинических случаев. Акушерство и гинекология. 2022; 6: 152-61. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A., Tsirkunova N.S., Bogunova D.Yu. Endometriosis in routine practice: analysis of clinical cases. Obstetrics and Gynecology. 2022; (6): 152-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.6.152-161.
5. *Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A.* Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2020; 382(13): 1244-56. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1810764.
6. *Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C., Laufer M.R., Leyland N., Missmer S.A.* et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220(4): 354.e1-354.e12. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039.
7. *Сенина Д.Н., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А., Чурсин В.В., Смольнова Т.Ю., Давидян Л.Ю., Абосов А.С.* Основные критерии и факторы риска развития рецидива эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 22-6. [Senina D.N., Chuprynin V.D., Buralkina N.A., Chursin V.V., Smolnova T.Yu., Davidyan L.Yu., Abosov A.S. Main criteria and risk factors for the development of recurrent endometriosis. Obstetrics and Gynecology. 2022; (10): 22-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.22-26.
8. *Лаврухина М.А.* Определение тактики лечения бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Акушерство и гинекология. 2022; 5: 23-9. [Lavrukhina M.A. Determination of treatment policy for infertility in patients with ovarian endometrioid cysts. Obstetrics and Gynecology. 2022; (5): 23-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.23-29.
9. WHO. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th ed., vol. 4, 2020. Available at: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020
10. *Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., May D., Schmoeckel E., Horn L.-C.* 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021; 81(10): 1145-53. https://dx.doi.org/10.1055/a-1545-4279.
11. *Давыдов А.И., Михалёва Л.М., Хабарова М.Б., Чилова Р.А., Лебедев В.А.* Эндометриоидная цистаденома – глубокий яичниковый эндометриоз. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(3): 130-7. [Davydov A.I., Mikhaleva L.M., Khabarova M.B., Chilova R.A., Lebedev V.A. Endometrioid cystadenoma – deep ovarian endometriosis. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2022; 21(3): 130-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-130-137.
12. *Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L.* et al; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(2): hoac009. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009.
13. *Hecht J.L., Janikova M., Choudhury R., Liu F., Canesin G., Janovicova L.* et al. Labile heme and heme oxygenase-1 maintain tumor-permissive niche for endometriosis-associated ovarian cancer. Cancers (Basel). 2022; 14(9): 2242. https://dx.doi.org/10.3390/cancers14092242.
14. *Patel B.G., Lenk E.E., Lebovic D.I., Shu Y., Yu J., Taylor R.N.* Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. Best Pract. Res. Clin. Obste.t Gynaecol. 2018; 50: 50-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006.
15. *Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., Keckstein J., Taylor H.S., Abrao M.S.* et al.; World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum. Reprod. 2017; 32(2):315-24. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew293.
16. *Межлумова Н.А., Бобров М.Ю., Адамян Л.В.* Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности ранней диагностики рецидивов заболевания. Проблемы репродукции. 2018; 24(6): 139-48. [Mezhlumova N.A., Bobrov M.Yu., Adamyan L.V. Biomarkers of endometriosis: problems and possibilities of early detection of disease recurrence (a review). Russian Journal of Human Reproduction. 2018; 24(6): 139 48. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201824061139.
17. *Булатова Л.С., Соломатина А.А., Карева Е.Н., Кошелбинская Н.А.* Особенности экспрессии генов рецепторов стероидных гормонов в тканях первичных и рецидивирующих эндометриоидных образований яичников. Вестник РГМУ. 2018; 1: 60-4. [Bulatova L.S., Solomatina A.A., Kareva E.N., Kotsyubinskaya N.A. Expression of steroid hormone receptors in the tissue of endometriomas in first-time and relapsing patients. Bulletin of RSMU. 2018; (1): 60-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24075/vrgmu.2018.014.

18. *Chen Q., Qu J., Xu Y., Yu Y., Huang X., Zhou L.* et al. Expressions of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in ectopic and eutopic endometrium. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004; 39(12): 809-12.
19. *Krasnyi A.M., Volgina N.E., Sadekova A.A., Shchpitsyna V.S., Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Ozernyuk N.D.* Activation of α7-nicotinic acetylcholine receptors causes secretion of matrix metalloproteinases-9 in the human endometrium. Biology Bulletin. 2017; 44: 109-12. https://dx.doi.org/10.1134/S1062359017020078.
20. *Alwazzan A., Mehboob R., Gilani S.A., Mehboob R., Gilani S.A., Hassan A.* et al. Immunohistochemical expression of the alpha nicotinic acetylcholine receptor 7 in the human normal, diabetic, and preeclamptic placenta and products of conception. Front. Physiol. 2020; 11: 607239. https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.607239.
21. *Xu X., Cai X., Liu X., Guo S.W.* Possible involvement of neuropeptide and neurotransmitter receptors in Adenomyosis. Reprod. Biol. Endocrinol. 2021; 19(1): 25. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-021-00711-6.
22. *Meng X., Li Y., Li Q., Yang J., An M., Fu X.* et al. Involvement of bradykinin and bradykinin B1 receptor in patients with endometriosis. Exp. Ther. Med. 2021; 22(5): 1240. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.10675.

Поступила 04.11.2022
Принята в печать 16.01.2023
Received 04.11.2022
Accepted 16.01.2023

Сведения об авторах:
Леваков Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), levakov_s_a@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Перцева Юлия Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), yurchenko_yulya@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Обухова Елизавета Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), liza_obukhova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Пауков Сергей Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), paukov_s_v@staff.sechenov.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Бондаренко Наталья Леонидовна, к.м.н., главный врач, Клиническая больница № 85 ФМБА России, 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 16.
Шахпаронов Михаил Иванович, д.х.н., в.н.с. лаборатории мембранных и биоэнергетических систем, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, shakhparonov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5965-8067. 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
Антипова Надежда Викторовна, к.б.н., с.н.с. лаборатории мембранных и биоэнергетических систем, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, РУДН, Nadine.antipova@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.

Authors' information:
Sergey A. Levakov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), levakov_s_a@staff.sechenov.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Yulia A. Pertseva, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), yurchenko_yulya@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Elizaveta A. Obukhova, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), liza_obukhova@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Sergey V. Paukov, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), paukov_s_v@staff.sechenov.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Natalia L. Bondarenko, PhD, Chief Physician, Clinical Hospital No. 85, Federal Medical and Biological Agency of Russia, 16 Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russia.
Mikhail I. Shakhparonov, PhD in Chemistry, Leading Researcher at the Laboratory of Membrane and Bioenergetic Systems, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, shakhparonov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5965-8067, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997, Russia.
Nadezhda V. Antipova, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Membrane and Bioenergetic Systems, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS; Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, RUDN University, Nadine.antipova@gmail.com, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997, Russia.

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

РЕКЛАМА

©Коллектив авторов, 2023

М.Р. ДУМАНОВСКАЯ[1], Г.И. ТАБЕЕВА[1], Ю.А. ИВАННИКОВА[1,2], А.Е. СОЛОПОВА[1], А.В. АСАТУРОВА[1], А.А. СМЕТНИК[1], П.М. АЛИЕВА[1], Е.И. ЕРМАКОВА[1], С.В. ПАВЛОВИЧ[1,2]

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

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

Эндометриоз – это хроническое полиэтиологичное заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. Симптомы эндометриоза известны: дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия, хроническая тазовая боль и бесплодие. Известно, что рецидивы эндометриоза после хирургического вмешательства происходят примерно у 50% пациенток в течение 5 лет при отсутствии послеоперационного супрессивного лечения. В статье описаны различные группы препаратов для лечения эндометриоза (агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, прогестагены, комбинированные гормональные контрацептивы, агонисты дофамина, метформин), механизм их действия, эффективность в купировании хронической тазовой боли, профилактике рецидивов эндометриоза, побочные действия, влияние на качество жизни.

***Заключение:** Принимая во внимание хронический характер заболевания, на сегодняшний день важным является поиск эффективных лекарственных средств с минимальным количеством побочных эффектов, которые позволят купировать болевой синдром, снизить частоту повторных оперативных вмешательств и рецидивов эндометриоза.*

***Ключевые слова:** эндометриоз, прогестагены, лечение эндометриоза.*

Вклад авторов: Думановская М.Р., Иванникова Ю.А., Табеева Г.И. – концепция и дизайн; Думановская М.Р., Табеева Г.И., Иванникова Ю.А., Солопова А.Е. – написание текста; Павлович С.В., Асатурова А.В., Сметник А.А., Алиева П.М., Ермакова Е.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания №122020900125-8.

Для цитирования: Думановская М.Р., Табеева Г.И., Иванникова Ю.А., Солопова А.Е., Асатурова А.В., Сметник А.А., Алиева П.М., Ермакова Е.И., Павлович С.В. Возможности современной фармакотерапии эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 38–45
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.293

©A group of authors, 2023

M.R. DUMANOVSKAYA[1], G.I. TABEEVA[1], YU.A. IVANNIKOVA[1,2], A.E. SOLOPOVA[1], A.V. ASATUROVA[1], A.A. SMETNIK[1], P.M. ALIEVA[1], E.I. ERMAKOVA[1], S.V. PAVLOVICH[1,2]

POTENTIALS OF THE CURRENT PHARMACOTHERAPY OF ENDOMETRIOSIS

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

Endometriosis is a chronic polyetiological disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity. The known symptoms of endometriosis include the following: dysmenorrhea, dyspareunia, dysuria, dyschezia, chronic pelvic pain, and infertility. Postoperative endometriosis recurrences are known to occur in approximately 50% of patients within 5 years in the absence of postoperative suppressive treatment. The paper describes different groups of drugs (gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists, progestogens, combined hormonal contraceptives, dopamine agonists, and metformin) for the treatment of endometriosis, their mechanism of action, and their efficacy in relieving chronic pelvic pain, preventing endometriosis recurrences, side effects, and the impact on quality of life.

Conclusion: Taking into account the chronic nature of the disease, today it is important to find effective drugs with a minimum number of side effects, which will relieve pain syndrome and reduce the frequency of surgical re-interventions and endometriosis relapses.

***Keywords:** endometriosis, progestogens, treatment of endometriosis.*

Authors' contributions: Dumanovskaya M.R., Ivannikova Yu.A., Tabeeva G.I. – concept and design; Dumanovskaya M.R., Tabeeva G.I., Ivannikova Yu.A., Solopova A.E. – writing the text; Pavlovich S.V., Asaturova A.V., Smetnik A.A., Alieva P.M., Ermakova E.I. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been conducted within the framework of State Assignment No. 122020900125-8.

For citation: Dumanovskaya M.R., Tabeeva G.I., Ivannikova Yu.A., Solopova A.E., Asaturova A.V., Smetnik A.A., Alieva P.M., Ermakova E.I., Pavlovich S.V. Potentials of the current pharmacotherapy of endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 38–45 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.293

Эндометриоз – это хроническое полиэтиологичное заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки [1, 2]. Определений эндометриоза много, но ни одно не охватывает сложный патогенез и мультисистемный характер заболевания [1]. Симптомы эндометриоза известны: дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия, хроническая тазовая боль (ХТБ) и бесплодие; но примерно в 25% случаев заболевание протекает бессимптомно. В связи с тем что эндометриоз – заболевание хроническое, его клинические проявления влияют на физическое, сексуальное и социальное благополучие женщины, а также на работоспособность [3–5]. Несмотря на всестороннее негативное влияние эндометриоза на жизнь женщины, остается нерешенным вопрос со своевременной диагностикой заболевания. Задержка в постановке диагноза, по разным данным, может составлять до 10 лет и более; отчасти это объясняется не только гетерогенностью клинических проявлений вплоть до бессимптомного течения и отсутствием неинвазивных маркеров, но и низкой осведомленностью как среди пациентов, так и среди профессионального сообщества [6].

Эндометриоз диагностируется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста. Истинная статистика неизвестна, и данные о распространенности разнятся в зависимости от страны и диагностических подходов [7]. Лапароскопия с гистологической верификацией диагноза была и остается стандартом диагностики эндометриоза, в особенности при несовпадении клинической симптоматики и данных неинвазивной оценки. Современные методы визуальной диагностики (ультразвуковое исследование – в качестве методики первой линии, магнитно-резонансная томография – для детальной оценки распространенности процесса, в особенности инфильтрирующих форм) позволяют выявить характерные признаки эндометриоза. Известно, что рецидивы эндометрием после их удаления происходят примерно у 50% пациенток в течение 5 лет при отсутствии послеоперационного супрессивного лечения [8]. Ранее после хирургического вмешательства терапия либо не назначалась, либо была рекомендована на 3–6 месяцев. Принимая во внимание хронический характер заболевания, на сегодняшний день важной целью является поиск эффективных лекарственных средств с минимальным количеством побочных эффектов, которые позволят купировать болевой синдром, снизить частоту оперативных вмешательств и рецидивов эндометриоза. В руководстве Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), опубликованном в феврале 2022 г., указывается на возможность проведения эмпирической терапии эндометриоза, если симптомы с высокой вероятностью указывают на заболевание, то есть в ряде случаев лапароскопия не является обязательным этапом диагностики и лечения эндометриоза [9].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Данная группа препаратов широко используется в лечении эндометриоза уже несколько десятков лет. Механизм их действия основан на связывании с рецепторами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), вызывая эффект «гипофизарной вспышки»: повышенную выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофизом. Такой феномен может ухудшить симптомы эндометриоза в течение первых 7 дней. Через неделю концентрации гонадотропинов снижаются, вследствие чего подавляются овуляция и рост фолликулов, способствуя гипоэстрогении, что ведет к регрессу очагов эндометриоза [10]. На сегодняшний день доступно несколько способов введения агонистов ГнРГ: интраназальный, подкожный, внутримышечный. На фармацевтическом рынке представлены препараты, содержащие бусерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин и нафарелин.

Агонисты ГнРГ показали свою эффективность в лечении болевого синдрома и уменьшении очагов эндометриоза [11]. По результатам исследования Ceccaroni M. et al. (2021), прием агонистов ГнРГ в течение 6 месяцев после операции снижает болевой синдром, сохраняя эффект на протяжении 30 месяцев после отмены препарата [12]. Имеются исследования об эффективности агонистов ГнРГ в сравнении с плацебо при лечении болевого синдрома и об отсутствии существенной разницы в сравнении с прогестагенами [13].

Ранее считалось, что при заинтересованности пациентки в беременности применение агонистов ГнРГ после хирургического лечения эндометриоза не только снижает частоту рецидивов заболевания, но и увеличивает шансы на наступление беременности [14]. В 2006 г. были опубликованы данные обзора (n=165) Кокрейновской библиотеки о том, что прием агонистов ГнРГ за 3–6 месяцев до проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий повышает шансы на наступление беременности [15]. Однако результаты слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 200 женщин, получавших агонисты ГнРГ (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение 3 месяцев до проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий, свидетельствуют об отсутствии положительного влияния на частоту наступления клинической беременности [16].

Несмотря на доказанную эффективность в лечении эндометриоза, агонисты ГнРГ имеют побочные эффекты, обусловленные гипоэстрогенией: приливы жара, урогенитальную атрофию, бессонницу, депрессию и снижение минеральной плотности кости (МПК) [10, 11]. В связи с этим агонисты ГнРГ следует особенно осторожно применять у пациенток подросткового возраста, у которых МПК не достигла максимальных значений. По данным Sauerbrun M. et al., применение агонистов ГнРГ коротким 6-месячным курсом не обладает долгосрочным отрицательным эффектом в отношении МПК, восстановление которой до исходного уровня происходит после отмены терапии [17].

Учитывая развитие гипоэстрогенных побочных эффектов, показано применение гормональной add-back терапии (эстроген+прогестерон), которая показала свою эффективность в сравнении с плаце-

бо в улучшении качества жизни, снижении частоты приливов и сохранении МПК [18]. В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) 2020 г. агонисты ГнРГ рекомендованы для лечения распространенной и инфильтративной форм эндометриоза до 6 месяцев. При необходимости терапии более 6 месяцев требуется назначение add-back терапии [19]. В руководстве ESHRE также описаны эффективность агонистов ГнРГ и возможность их приема в сочетании с дополнительной add-back терапией [9].

В последние годы количество исследований по применению агонистов ГнРГ при эндометриозе значительно снизилось, а публикаций, касающихся применения прогестагенов, становится больше, что соответствует рекомендациям профессиональных сообществ, т.к. прогестагены используются в качестве терапии первой линии в лечении эндометриоза.

Прогестагены

Прогестагены используются для лечения эндометриоза более 50 лет. Связываясь с прогестероновыми рецепторами, эта группа препаратов вызывает ингибирование пролиферации клеток и ангиогенеза. Прогестагены запускают апоптоз в очагах эндометриоза и уменьшают окислительный стресс [20]. Подавление роста слизистой тела матки и антимитотическая активность вызывают децидуоподобную реакцию и атрофию эндометрия [21]. Прогестагены подавляют продукцию ФСГ и ЛГ, вызывая состояние относительной гипоэстрогении и, в ряде случаев, аменорею, что эффективно в лечении дисменореи [20].

Применение прогестагенов имеет ряд побочных эффектов, которые не ухудшают состояние здоровья, но при этом могут снижать качество жизни. Частыми проявлениями являются: акне, аномальные маточные кровотечения (АМК), депрессия, головные боли, тошнота и отеки [22]. Однако в настоящее время они являются наиболее эффективной и безопасной терапией эндометриоза с высоким уровнем удовлетворенности среди пациентов [23]. Сообщается, что прогестагены купируют болевой синдром более чем у 90% пациенток [22]. Возможные пути введения препаратов: пероральный, внутримышечный, подкожный и внутриматочный [24]. В России зарегистрированы пероральные прогестагены, в инструкции которых среди показаний для применения указан эндометриоз: диеногест (ДНГ), норэтистерона ацетат (НЭТА) и дидрогестерон. Применяются off-label подкожный имплант, содержащий этоногестрел, и левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС).

ДНГ – современный прогестаген для лечения эндометриоза; обладает прогестероновой и минимальной андрогенной активностью. ДНГ в дозе 2 мг обладает приемлемым уровнем безопасности, не влияет на основные биохимические показатели (печеночные ферменты и липидный профиль), и применение препарата в указанной дозировке не вызывает дефицита эстрогенов [25]. Происходит умеренное снижение эстрадиола и подавление овуляции с быстрым восстановлением овуляторных циклов после прекращения лечения [26]. ДНГ является эффективным средством терапии ХТБ; по некоторым данным, после отмены препарата эффект может сохраняться до 24 недель [27]. Показано, что послеоперационное применение ДНГ снижало риск рецидива эндометриом. В исследовании Lee S. et al. (2018) рецидивы на фоне длительности лечения ДНГ 48–72 недели наблюдались в 1,8% случаев; тогда как снижение интенсивности болевого синдрома отмечено в 82% случаев [28]. Кроме этого, при отсутствии хирургического этапа лечения в исследовании Vignali M. et al. (2020) продемонстрированы эффект применения ДНГ в виде снижения размеров эндометриоидных кист в среднем на 76%, а также существенное положительное влияние на дисменорею, диспареунию и ХТБ [29]. По данным Muzii L.et al. (2020), на фоне лечения эндометриом ДНГ в течение 6 месяцев отмечено уменьшение их диаметра на 40% [30]. Выявленные побочные эффекты приема ДНГ: АМК в 20% случаев, снижение МПК – в 4%, развитие депрессии – в 2% [31]. ДНГ также был эффективен в лечении эндометриоза ректовагинальной перегородки. По результатам исследования Papíková Z., et al. (2019), непрерывный прием ДНГ в дозе 2 мг в течение 24 месяцев позволил уменьшить симптомы диспареунии у таких больных на 62% и ХТБ – на 44% [32].

НЭТА также используется для лечения болевого синдрома у пациенток с эндометриозом. Препарат обладает высоким сродством к прогестероновым рецепторам, но аффинитет к андрогеновым рецепторам обуславливает побочные эффекты [33]. В клиническом исследовании 2017 г. непрерывное применение НЭТА в течение 5 лет при ректовагинальном эндометриозе показало положительный эффект в отношении устранения болевого синдрома. Однако 38% пациенток прекратили участие в исследовании из-за развившихся побочных эффектов (АМК – в 29% случаев, приступы мигрени и прибавка массы тела – в 18%, депрессия и изменения в липидном профиле – в 12,5%) [34].

Дидрогестерон – прогестаген, который используется для лечения эндометриоза с 1960 г. [35]. У дидрогестерона, как и у НЭТА, высокий аффинитет к прогестероновым рецепторам, но отсутствует сродство к андрогеновым, эстрогеновым и минералокортикоидным рецепторам, что объясняет хорошую переносимость препарата [36]. Для терапии эндометриоза препарат назначается как в пролонгированном циклическом режиме с 5-го по 25-й дни менструального цикла, так и в непрерывном. В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ для пациенток, планирующих беременность, возможно назначение препарата в циклическом режиме [19]. В многоцентровом клиническом исследовании «Орхидея» (2020) изучена эффективность пролонгированного циклического и непрерывного режимов приема препарата для лечения эндометриоза. Показано, что обе схемы приема дидрогестерона одинаково эффективно снижали интенсивность болевого синдрома и выраженность дисменореи и, как следствие, способствовали улучшению качества жизни пациенток и показателей сексуальной удовлетворенности [37]. По результатам исследования Kitawaki J. et al. (2021), применение

препарата у пациенток с эндометриоидными кистами яичников способствовало предотвращению роста образований в 75% наблюдений, в 50% случаев выявлено уменьшение их размера [38].

Прогестагены являются экономически более выгодными препаратами при сравнимой эффективности с агонистами ГнРГ [12], наибольшего внимания из указанной группы заслуживают ДНГ и дидрогестерон.

ЛНГ-ВМС относится к группе длительно действующих обратимых контрацептивов (Long-Acting Reversible Contraception (LARC)), как и имплант, содержащий этоногестерел. Левоноргестрел высвобождается непосредственно в полость матки, за счет чего достигается низкая суточная дозировка. Высокие концентрации левоноргестрела в эндометрии способствуют снижению чувствительности эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, оказывая выраженное антипролиферативное действие [39]. Yucel N. et al. (2018) опубликовали исследование, в котором при использовании ЛНГ-ВМС в течение 12 месяцев, помимо положительного эффекта в отношении диспареунии и дисменореи, было отмечено уменьшение размера эндометрием (с 3,1±1,3 до 2,1±0,8 см) и снижение уровня СА-125 (с 50,67±26,5 до 22,45±10,23 Ед/мл) [40]. По данным Chen Y. et al. (2017), применение ЛНГ-ВМС не снижает риск рецидива эндометрием, но оказывает значительный положительный эффект на симптомы дисменореи [41].

В литературе опубликован ряд исследований по применению подкожного импланта, содержащего этоногестрел, для терапии эндометриоза. В работе, опубликованной в 2020 г., на фоне применения импланта отмечено улучшение симптомов ХТБ, дисменореи и диспареунии, уменьшение объема гетеротопий у больных с ректовагинальным эндометриозом [42]. В исследовании 2018 г. сравнили эффективность импланта и ЛНГ-ВМС. По результатам на фоне 6 месяцев терапии отмечено сравнимое уменьшение ХТБ и дисменореи по визуальной аналоговой шкале [43].

По результатам исследования Vercellini P. et al. (2016), прогестагены более эффективны, чем комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) при инфильтративных формах эндометриоза и тяжелой диспареунии, в то время как КГК предпочтительны для купирования дисменореи при поверхностных очагах эндометриоза или эндометриомах небольших размеров [24].

В клинических рекомендациях МЗ РФ монотерапия прогестагенами является терапией первой линии для лечения эндометриоза [19]. В руководстве ESHRE прогестагены также рассматриваются как препараты первой линии, не уступая агонистам ГнРГ, при этом обладая меньшим количеством побочных эффектов [9].

Комбинированные гормональные контрацептивы

На сегодняшний день КГК, как и прогестагены, используются в качестве эмпирической терапии у пациенток с предполагаемым диагнозом эндометриоза. КГК подавляют клеточную пролиферацию и усиливают апоптоз в эутопическом эндометрии [44]. Современные КГК содержат низкую дозу эстрогенов и оказывают преимущественно прогестагенное действие на очаги эндометриоза. Возникает подавление или полное прекращение менструаций, в связи с чем уменьшается объем ретроградной менструации [45]. Предполагается, что снижается окислительный стресс, индуцированный наличием свободного железа и гема в брюшной полости, путем лизиса эритроцитов макрофагами [46].

По результатам систематического обзора рецидив эндометриомы наблюдался в 8% случаев у пациенток, длительно принимавших КГК, и в 34% – у пациенток, не получавших лекарственной терапии после операции [47].

В систематическом обзоре Grandi G. et al. (2019) приведены данные сравнительных исследований, в которых продемонстрировано преимущество КГК перед плацебо, проявляющееся в виде клинически значимого уменьшения дисменореи, диспареунии и ХТБ у больных с эндометриозом [48]. Однако Becker K. et al. (2017) показали большую эффективность агонистов ГнРГ и прогестагенов в уменьшении болевого синдрома, чем применение различных видов КГК (вагинального кольца, пластыря и комбинированных оральных контрацептивов) [49].

Преимуществами приема КГК являются их хорошая переносимость, доступная стоимость препаратов и удобный путь приема. В руководствах различных профессиональных сообществ прием КГК является терапией первой линии для уменьшения болевого синдрома при эндометриозе [9, 19]. При этом есть данные о том, что для достижения желаемого эффекта 40% пациенткам назначалось от 3 до 10 различных препаратов в связи с недостаточной их эффективностью [50]. В статье, опубликованной в журнале Fertility Sterility в 2017 г., обсуждается преимущество приема прогестагенов (ДНГ и НЭТА) в сравнении с КГК в качестве терапии первой линии в связи с большей эффективностью [51]. В клинических рекомендациях МЗ РФ прием КГК рекомендован для эмпирической терапии при подозрении на эндометриоз, профилактики послеоперационных рецидивов заболевания для пациенток, заинтересованных в контрацепции [19]. В руководстве ESHRE от 2022 г. прием КГК рекомендован для лечения болевого синдрома, вызванного эндометриозом, и в качестве эмпирической терапии [9].

Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Антагонисты ГнРГ конкурентно связываются с рецепторами ГнРГ в гипофизе. Вследствие этого происходит подавление образования эндогенных гонадотропинов, ЛГ и ФСГ. В отличие от агонистов ГнРГ, применение данной группы препаратов не вызывает феномена «гипофизарной вспышки», что позволяет избежать обострения симптомов и сразу добиться терапевтического эффекта [52]. Существенным преимуществом препаратов данной группы является способность дозозависимо влиять на снижение уровня эстрадиола [53]. Коррекция дозировки приводит к

«смягчению» гипоэстрогенных побочных эффектов. Антагонисты ГнРГ имеют непептидную структуру, благодаря чему не подвергаются разрушению в желудочно-кишечном тракте, поэтому доступен пероральный путь введения.

В одном из проведенных исследований сравнивалось применение двух вариантов дозировки элаголикса: 150 мг один раз в день и 200 мг два раза в день. По результатам исследования Teilor H. et al. (2017), на фоне приема элаголикса не было преимуществ в купировании болевого синдрома, не связанного с менструацией; однако высокие дозы достоверно чаще снижали симптомы дисменореи [54].

По результатам исследования 2018 г., в котором рассматривалось долгосрочное применение элаголикса (более 12 месяцев), показаны его безопасность и эффективность в лечении дисменореи, диспареунии и ХТБ [55]. Максимальное подавление уровня эстрадиола достигается при приеме элаголикса в дозе 200 мг в сутки, а при суточной дозе 100 мг концентрация прогестерона находится на ановуляторном уровне. Дозозависимо снижаются уровни ФСГ и ЛГ. [56]. Наиболее частые жалобы при приеме элаголикса были на тошноту, приливы и головные боли [56]. В сравнении с агонистами ГнРГ при приеме антагонистов ГнРГ отмечается меньшее снижение МПК (4,3 и 3,2% соответственно), и спустя 6 месяцев происходит ее частичное восстановление [57].

В сравнительном исследовании по изучению эффективности препаратов релуголикс и линзаголикс, проведенном в Японии (2020), был показан дозозависимый эффект обоих препаратов в лечении болевого синдрома и развитии аменореи, также как и элаголикса, а наиболее частыми побочными эффектами были приливы жара и головные боли [58].

Антагонисты ГнРГ для лечения эндометриоза не зарегистрированы в РФ. ESHRE рекомендует антагонисты ГнРГ, так же, как и агонисты ГнРГ, в качестве терапии второй линии [9].

Создание новых лекарственных средств – это длительный, трудоемкий и экономически затратный процесс. Неудивительно, что, например, метформин и препараты из группы агонистов дофамина, которые уже назначаются в рутинной практике при других нозологиях, стали применять при эндометриозе. Стоит отметить, что на молекулярном уровне описаны механизмы воздействия указанных препаратов на звенья формирования эндометриоза; следовательно, обоснования назначения препаратов представляются убедительными.

Метформин широко используется в клинической практике для лечения сахарного диабета, подавляя глюконеогенез и повышая чувствительность периферических рецепторов к инсулину. В гинекологии метформин нашел свое применение в лечении синдрома поликистозных яичников, в генезе которого значимую роль играет инсулинорезистентность. В последнее время изучаются и другие лечебные эффекты препарата. Метформин обладает антипролиферативной активностью; в связи с этим в ряде случаев его используют в комплексной терапии рака вместе с химиотерапией [59]. Кроме этого, выявлен и противовоспалительный эффект метформина, выражающийся в способности ингибировать ароматазу и простагландин Е2 [60].

При экспериментальном исследовании на крысах применение метформина вызвало уменьшение очагов эндометриоза со снижением уровня маркеров аутофагии в эктопическом эндометрии [61]. Клинический эффект 6-месячного курса метформина (500 мг 3 раза в день) продемонстрирован в достоверном снижении болевого синдрома, дисменореи и диспареунии у больных эндометриозом по сравнению с плацебо [62].

Полученные результаты в отношении эффектов метформина позволяют рассмотреть его как потенциальный препарат в качестве дополнения к основной терапии эндометриоза.

Агонисты дофамина (каберголин, бромокриптин, хинаголид) используются для лечения гиперпролактинемии более полувека. В исследовании 2009 г. на крысах оценивалось влияние агонистов дофамина на ангиогенез. Каберголин способствовал снижению степени фосфорилирования рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, что свидетельствовало о его антиангиогенной активности [63]. Рецепторы дофамина обнаружены как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии, а прием агонистов дофамина сопровождался антиоксидантным эффектом за счет снижения митохондриального окислительного стресса путем подавления активности кальциевых каналов [64].

В 2020 г. Kim Y. et al. провели сравнительное исследование, в котором оценивалось применение каберголина и ДНГ на крысах. Оба препарата продемонстрировали сравнимый положительный терапевтический эффект за счет снижения воспалительной реакции в брюшине, матке и кишечнике [65]. Ercan C. et al. (2015) отметили регресс очагов эндометриоза на фоне приема бромокриптина, каберголина и агонистов ГнРГ [66]. В исследовании, опубликованном в 2017 г., применение хинаголида способствовало уменьшению объема эндометриоидных очагов, а также снижению уровней интерлейкина-6 и фактора роста эндотелия сосудов в перитонеальной жидкости [67].

Ярмолинская М.И. и соавт. в исследовании 2020 г. установили корреляционную связь между уровнем пролактина и тяжестью эндометриоза. Наибольшее снижение болевого синдрома наблюдалось при одновременном приеме каберголина с агонистами ГнРГ (87,5% случаев) в сравнении с монотерапией [68].

Преимущество агонистов дофамина заключается в отсутствии подавляющего влияния на овуляцию. Антиангиогенное и антиоксидантное действия агонистов дофамина позволяют рассмотреть данную группу препаратов как дополнение к стандартной терапии прогестагенами и агонистами ГнРГ. В настоящее время продолжаются исследования по применению агонистов дофамина. Однако в действующих клинических рекомендациях МЗ РФ и руководстве ESHRE метформин и агонисты дофамина не упоминаются [9, 19].

Заключение

Учитывая распространенность эндометриоза, кумулятивный эффект болезни на здоровье и благополучие на протяжении всей жизни женщины, необходимо повышение осведомленности и образования в этом вопросе как специалистов, так и пациентов.

Факторы, определяющие трудности выбора метода лечения при эндометриозе, многочисленны, фармакотерапия требует персонификации, применяемые лекарственные средства характеризуются значимым числом ограничений и побочных эффектов. В этой связи поиск новых патогенетически обоснованных лекарственных средств остается чрезвычайно актуальным. Крайне важно уделять внимание также профилактике рецидивирования эндометриоза после хирургического лечения, ориентируя пациентку на длительную терапию. Такой подход создаст условия для однократного проведения хирургического этапа лечения эндометриоза с разработкой долгосрочного плана ведения пациенток.

Литература/References

1. *Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A.* Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2020; 382(13): 1244-56. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1810764.
2. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1998. 380с. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Guidelines for physicians. Moscow: Medicine; 1998. 380p. (in Russian)].
3. *Gallagher J.S., DiVasta A.D., Vitonis A.F., Sarda V., Laufer M.R., Missmer S.A.* The impact of endometriosis on quality of life in adolescents. J. Adolesc. Health. 2018; 63(6): 766-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.06.027.
4. *Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C.* et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. Fertil. Steril. 2011; 96(2): 366-73.e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
5. *Rush G., Misajon R., Hunter J.A., Gardner J., O'Brien K.S.* The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective wellbeing. Health Qual. Life Outcomes. 2019; 17(1): 123. https://dx.doi.org/10.1186/s12955-019-1185-y.
6. *Simoens S., Dunselman G., Dirksen C., Hummelshoj L., Bokor A., Brandes I.* et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Hum. Reprod. 2012; 27(5): 1292-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des073.
7. *Shafrir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K.* et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 1-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
8. *Philippa T.K., Andrew A.W.* Endometriosis: etiology, pathobiology and therapeutic prospects. Cell. 2021; 184(11): 2807-24. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041.
9. Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022; 112p. Available at: https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Analogues. 2018.
11. *Surrey E.S.* GnRH Agonists in the treatment of symptomatic endometriosis: a review. F&S Reports. 2022. https://dx.doi.org/10.1016/j.xfre.2022.11.009.
12. *Ceccaroni M., Clarizia R., Liverani S., Donati A., Ceccarello M., Manzone M.* et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. Gynecol. Endocrinol. 2021; 37(10): 930-3. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1929151.
13. *Brown J., Farquhar C.* Endometriosis: an overview of cochrane reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (3): CD009590. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2.
14. *Yang Y., Zhu W., Chen S., Zhang G., Chen M., Zhuang Y.* Laparoscopic surgery combined with GnRH agonist in endometriosis. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2019; 29(4): 313-6. https://dx.doi.org/10.29271/jcpsp.2019.04.313.
15. *Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A.* Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (1): CD004635. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2.
16. *Rodríguez-Tárrega E., Monzo A.M., Quiroga R., Polo-Sánchez P., Fernández-Colom P., Monterde-Estrada M.* et al. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. Reprod. Biomed. Online. 2020; 41(4): 653-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.020.
17. *Sauerbrun-Cutler M., Alvero R.* Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture. Fertil. Steril. 2019; 112(5):799-803. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.037.
18. *DiVasta A.D., Feldman H.A., Sadler Gallagher J., Stokes N.A., Laufer M.R., Hornstein M.D.* et al. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2015; 126(3): 617-27. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000964.
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Endometriosis. Moscow; 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1 (in Russian)].
20. *Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F.* Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. Hum. Reprod. Update. 2020; 26(4): 565-85. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa009.
21. *Soares S.R., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Pellicer A.* Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. Fertil. Steril. 2012; 98(3): 529-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120.
22. *Gezer A., Oral E.* Progestin therapy in endometriosis. Womens Health (Lond). 2015; 11(5): 643-52. https://dx.doi.org/10.2217/whe.15.42.
23. *Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E.* Medical treatment of endometriosis-related pain. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 68-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
24. *Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S.* Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil. Steril. 2016; 106(7): 1552-71.e2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
25. *Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C.* Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int. J. Womens Health. 2015; 7: 393-401. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S77202.
26. *Klipping C., Duijkers I., Remmers A., Faustmann T., Zurth C., Klein S.* et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. J. Clin. Pharmacol. 2012; 52(11): 1704-13. https://dx.doi.org/10.1177/0091270011423664.
27. *Petraglia F., Hornung D., Seitz C., Faustmann T., Gerlinger C., Luisi S.* et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch. Gynecol. Obstet. 2012; 285(1): 167-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1941-7.

28. *Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S.* et al. Efficacy and safety of long-term use of dienogest in women with ovarian endometrioma. Reprod. Sci. 2018; 25(3): 341-6. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117725820.
29. *Vignali M., Belloni G.M., Pietropaolo G., Barbasetti Di Prun A., Barbera V., Angioni S.* Effect of dienogest therapy on the size of the endometrioma. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(8): 723-7. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1725965.
30. *Muzii L., Galati G., Di Tucci C., Di Feliciantonio M., Perniola G., Di Donato V.* et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(1): 81-3. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1640199.
31. *Ota Y., Andou M., Yanai S., Nakajima S., Fukuda M., Takano M.* et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. J. Endometriosis. 2015; 7(2): 63 -7. https://dx.doi.org/10.5301/je.5000219.
32. *Papíková Z., Hudeček R., Ventruba P., Szypulová M.* Efficacy of dienogest treatment of clinical symptoms of rectovaginal endometriosis. Ceska Gynekol. 2019; 84(5): 331-6.
33. *Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhouha D.* Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. Fertil. Steril. 2016; 105(3): 734-43.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016.
34. *Morotti M., Venturini P.L., Biscaldi E., Racca A., Calanni L., Vellone V.G.* et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 213; 4-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.033.
35. *Подзолкова Н.М., Татарчук Т.Ф., Дощанова А.М., Ешимбетова Г.З., Сумятина Л.В.* Нормализация менструального цикла дидрогестероном. Акушерство и гинекология. 2018; 6: 70-6. [Podzolkova N.M., Tatarchuk T.F., Doshchanova A.M., Eshimbetova G., Sumyatina L.V. Menstrual cycle normalization with dydrogesterone. Obstetrics and Gynecology. 2018; 6: 70-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.70-76.
36. *Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Крылова Ю.С., Абилбекова А.К., Жемчужина Т.Ю.* Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 134-42. [Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Kuzmina N.S., Krylova Yu.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu. Effectiveness of long-term hormone therapy for endometriosis after surgical treatment. Obstetrics and Gynecology. 2021; 4: 134-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.134-142.
37. *Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Баранов И.И., Радзинский В.Е.* и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020: 8(4): 79-81. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Kozachenko A.V., Baranov I.I., Radzinsky V.E. et al. Didrogesterone for the treatment of confirmed endometriosis: key results of an observational open multicenter study in real clinical practice (ORCHIDE Study). Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020: 8(4): 79-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14006.
38. *Kitawaki J., Kogu K., Kanzo T., Momoeda M.* An assessment of the efficacy and safety of dydrogesterone in women with ovarian endometrioma: an open-label multicenter clinical study. Reprod. Med. Biol. 2021; 20(3): 345-51. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12391.
39. *Vigano P., Somigliana E., Vercellini P.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of endometriosis: biological and clinical evidence. Womens Health (Lond). 2007; 3(2): 207-14. https://dx.doi.org/10.2217/17455057.3.2.207.
40. *Yucel N., Baskent E., Karamustafaoglu Balci B., Goynumer G.* The levonorgestrel-releasing intrauterine system is associated with a reduction in dysmenorrhoea and dyspareunia, a decrease in CA 125 levels, and an increase in quality of life in women with suspected endometriosis. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2018; 58(5): 560-3. https://dx.doi.org/ 10.1111/ajo.12773.
41. *Chen Y.J., Hsu T.F., Huang B.S., Tsai H.W., Chang Y.H., Wang P.H.* Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 216(6): 582-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.008.
42. *Ferrero S., Scala C., Ciccarelli S., Vellone V.G., Barra F.* Treatment of rectovaginal endometriosis with the etonogestrel-releasing contraceptive implant. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(6): 540-4. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1689552.
43. *Carvalho N., Margatho D., Cursino K., Benetti-Pinto C.L., Bahamondes L.* Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. Fertil. Steril. 2018; 110(6): 1129-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.003.
44. *Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M., Petraglia F.* Hormonal treatments for endometriosis: the endocrine background. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2022; 23(3): 333-55. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w.
45. *Barbara G., Buggio L., Facchin F., Vercellini P.* Medical treatment for endometriosis: tolerability, quality of life and adherence. Front. Glob. Womens Health. 2021; 2: 729601. https://dx.doi.org/10.3389/fgwh.2021.729601.
46. *Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.M.* Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. Fertil. Steril. 2016; 106(5): 1011-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075.
47. *Vercellini P., DE Matteis S., Somigliana E., Buggio L., Frattaruolo M.P., Fedele L.* Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013; 92(1): 8-16. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01470.x.
48. *Grandi G., Barra F., Ferrero S., Sileo F., Bertucci E., Napolitano A.* Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2019; 24(1): 61-70. https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2018.1550576.
49. *Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S.* Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertil. Steril. 2017; 108(1): 125-36. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.
50. *Casper R.F.* Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 533-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
51. *Harada T., Kosaka S., Elliesen J., Yasuda M., Ito M., Momoeda M.* Ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. Fertil. Steril. 2017; 108(5): 798-805. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165.
52. *Clemenza S., Sorbi F., Noci I., Capezzuoli T., Turrini I., Carriero C.* et al. From pathogenesis to clinical practice: emerging medical treatments for endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 51: 92-101. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.021.
53. *Donnez J., Taylor R.N., Taylor H.S.* Partial suppression of estradiol: a new strategy in endometriosis management? Fertil. Steril. 2017; 107(3): 568-70. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.013.
54. *Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abrao M.S., Kotarski J., Archer D.F.* et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. N. Engl. J. Med. 2017; 377(1): 28-40. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1700089.
55. *Surrey E., Taylor H.S., Giudice L., Lessey B.A., Abrao M.S., Archer D.F.* et al. long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis: results from two extension studies. Obstet. Gynecol. 2018; 132(1): 147-60. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002675.
56. *Ng J., Chwalisz K., Carter D.C., Klein C.E.* Dose-dependent suppression of gonadotropins and ovarian hormones by elagolix in healthy premenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017; 102(5): 1683-91. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-3845.

57. *Leyland N., Estes S.J., Lessey B.A., Advincula A.P., Taylor H.S.* A Clinician's guide to the treatment of endometriosis with eagolix. J. Womens Health (Larchmt). 2021; 30(4): 569-78. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2019.8096.

58. *Osuga Y., Seki Y., Tanimoto M., Kusumoto T., Kudou K., Terakawa N.* Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertil. Steril. 2021; 115(2): 397-405. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.055.

59. *Pernicova I., Korbonits M.* Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat. Rev. Endocrinol. 2014; 10(3): 143-56. https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.256.

60. *Zhou Y., Xu J.N., Zeng C., Li X., Zhou Y.F., Qi Y.* Metformin suppresses prostaglandin E2-induced cytochrome P450 aromatase gene expression and activity via stimulation of AMP-activated protein kinase in human endometriotic stromal cells. Reprod. Sci. 2015; 22(9): 1162-70. https://dx.doi.org/10.1177/1933719115590664.

61. *Jamali N., Zal F., Mostafavi-Pour Z., Samare-Najaf M., Poordast T., Dehghanian A.* Ameliorative effects of quercetin and metformin and their combination against experimental endometriosis in rats. Reprod. Sci. 2021; 28(3): 683-92. https://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00377-2.

62. *Stochino-Loi E., Major A., Gillon T., Ayoubi J., Feki A.*, Bouquet de Joliniere J. Metformin, the rise of a new medical therapy for endometriosis? A systematic review of the literature. Front. Med. (Lausanne). 2021; 8: 581311. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.581311.

63. *Mikus M., Vitale S.G., Coric M., Zajec V., Ciebiera M., Carugno J.* et al. State of the art, new treatment strategies, and emerging drugs for non-hormonal treatment of endometriosis: a systematic review of randomized control trials. Gynecol. Endocrinol. 2022 Oct 13: 1-7. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2022.2133105.

64. *Ekici E., Guney M., Naziroglu M.* Protective effect of cabergoline on mitochondrial oxidative stress-induced apoptosis is mediated by modulations of TRPM2 in neutrophils of patients with endometriosis. J. Bioenerg. Biomembr. 2020; 52(3): 131-42. https://dx.doi.org/10.1007/s10863-020-09830-y.

65. *Kim Y.S., Kim Y.J., Kim M.J., Lee S.J., Kwon H., Lee J.H.* Novel medicine for endometriosis and its therapeutic effect in a mouse model. Biomedicines. 2020; 8(12): 619. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8120619.

66. *Ercan C.M., Kayaalp O., Cengiz M., Keskin U., Yumusak N., Aydogan U.* et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 291(5): 1103-11. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3524-x.

67. *Akyol A., Kavak E., Akyol H., Pala S., Gursu F.* The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide as an anti-endometriotic agent. Gynecol. Obstet. Invest. 2017; 82(6): 527-32. https://dx.doi.org/10.1159/000452796.

68. *Yarmolinskaya M., Suslova E., Tkachenko N., Molotkov A., Kogan I.* Dopamine agonists as genital endometriosis target therapy. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36 (Suppl. 1): 7-11. https://dx.doi.org/10.1080 / 09513590.2020.1816720.

Поступила 07.12.2022
Принята в печать 20.12.2022
Received 07.12.2022
Accepted 20.12.2022

Сведения об авторах:
Думановская Мадина Ровилевна, к.м.н., н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, m_dumanovskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7286-6047, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Табеева Гюзяль Искандеровна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, g_tabeeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1498-6520, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Иванникова Юлия Алексеевна, врач, ординатор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ivannikova0@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Салопова Алина Евгеньевна, д.м.н., в.н.с. отделения лучевой диагностики отдела визуальной диагностики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_solopova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4768-115X 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Асатурова Александра Вячеславовна, д.м.н., заведующая 1-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_asaturova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сметник Антонина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_smetnik@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Алиева Патимат Магомедовна, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, patimat.alieva.1997@bk.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, e_ermakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6629-051X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079
Автор, ответственный за переписку: Мадина Равилевна Думановская, m_dumanovskaya@oparina4.ru

Authors' information:
Madina R. Dumanovskaya, PhD, Researcher, Gynecological Endocrinology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, m_dumanovskaya@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7286-6047, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Guzal I. Tabeeva, PhD, Senior Researcher, Gynecological Endocrinology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, g_tabeeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1498-6520, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Julia A. Ivannikova, physician, resident, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), ivannikova0@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2
Alina E. Solopova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Leading Researcher, Department of Radiology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_solopova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-4768-115X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Aleksandra V. Asaturova, Dr. Med. Sci., Head of 1st Pathology Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_asaturova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Antonina A. Smetnik, PhD, Head of the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_smetnik@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0627-3902, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Patimat M. Alieva, obstetrician-gynecologist, postgraduate student at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, patimat.alieva.1997@bk.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Elena I. Ermakova, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, e_ermakova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6629-051X, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Stanislav V. Pavlovich, Ph.D., Academic Secretary, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079
Corresponding author: Madina R. Dumanovskaya, m_dumanovskaya@oparina4.ru

©Коллектив авторов, 2023

О.В. ТЫСЯЧНЫЙ[1], О.Р. БАЕВ[1,2], А.А. ЧАУСОВ[1], И.В. ЭДИЛЬБЕРГ[1], А.Р. ГАЙДАРОВА[1]

АКУШЕРСКИЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

[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

Актуальность изучения макросомии плода обусловлена большой частотой акушерских и неонатальных осложнений. В настоящее время индукция родов позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов при осложненном течении беременности. Вместе с тем вопрос об эффективности индукции родов в снижении частоты акушерских и неонатальных осложнений при макросомии плода остается спорным.

***Цель:** Изучить исходы родов при макросомии плода в зависимости от тактики ведения (выжидательная или преиндукция/индукция родов).*

***Материалы и методы:** Ретроспективное когортное исследование, включившее исходы родов у 626 здоровых первородящих женщин с макросомией плода, которые были разделены на 2 группы: основная группа – индукция родов (n=334), группа контроля – выжидательная тактика (n=295). Каждая из групп была разделена на 4 подгруппы: 1-я – срок беременности 37–38 недель, 2-я – 39 недель, 3-я – 40 недель, 4-я – 41 неделя.*

***Результаты:** Частота кесарева сечения при индукции родов в 37–39 недель не отличалась от таковой в группе выжидательной тактики, тогда как в 40 недель была значимо выше (p=0,02). Однако в сроке 41 неделя ситуация изменилась и была значимо выше в группе выжидательной тактики (p=0,04). Не было различий в частоте влагалищных родоразрешающих операций, дистоции плечиков плода и перинатальных исходов.*

***Заключение:** При сформировавшейся макросомии плода уже поздно рассчитывать на эффективность традиционного подхода к профилактике осложнений путем индукции родов. Актуальными являются профилактика макросомии и разработка других подходов к профилактике ее неблагоприятных исходов.*

***Ключевые слова:** индукция родов, преиндукция родов, макросомия плода.*

Вклад авторов: Тысячный О.В. – концепция, дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Чаусов А.А. – статистическая обработка данных; Эдильберг И.В., Гайдарова А.Р. – обработка материала; Баев О.Р. – написание текста, редактирование данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено 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: Тысячный О.В., Баев О.Р., Чаусов А.А., Эдильберг И.В., Гайдарова А.Р. Акушерские и неонатальные исходы при фетальной макросомии в зависимости от тактики ведения. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 46-52
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.275

©A group of authors, 2023

O.V. TYSYACHNYI[1], O.R. BAEV[1,2], A.A. CHAUSOV[1], I.V. EDILBERG[2], A.R. GAIDAROVA[1]

OBSTETRIC AND NEONATAL OUTCOMES OF DIFFERENT MANAGEMENT STRATEGIES IN FETAL MACROSOMIA

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

Fetal macrosomia is important to study given the high incidence of obstetric and neonatal complications. The induction of labor can reduce the incidence of adverse outcomes in complicated pregnancies. However,

the effectiveness of labor induction in reducing the incidence of obstetric and neonatal complications in fetal macrosomia remains controversial.

Objective: *To investigate obstetric and neonatal outcomes of different management strategies for fetal macrosomia (expectant management versus labor induction).*

Materials and methods: *This retrospective cohort study analyzed birth outcomes in 626 healthy primiparous women with fetal macrosomia. The patients were divided into a study group (n=334) with labor induction and a control group (n=295) with expectant management. Each group was divided into gestational age subgroups 1, 2, 3, and 4 of 37–38, 39, 40, and 41 weeks, respectively.*

Results: *The caesarean section rate for induction of labor at 37-39 weeks was not different from that in the expectant management group, whereas it was significantly higher at 40 weeks (p=0.02). However, at 41 weeks, the situation changed, and the rate of caesarean sections was significantly higher in the expectant management group (p=0.04). There were no differences in the rates of vaginal delivery, fetal shoulder dystocia, or perinatal outcomes.*

Conclusion: *With the development of fetal macrosomia, it is too late to count on the effectiveness of labor induction, which is the traditional approach to preventing complications. Preventing macrosomia and developing other approaches to prevent its adverse consequences are important.*

Keywords: *induction of labor, preinduction of labor, fetal macrosomia.*

Authors' contributions: Tysyachnyi O.V. – conception and design of the study, data collection and manuscript drafting; Chausov A.A. – statistical analysis; Edilberg I.V., Gaidarova A.R. – data analysis; Baev O.R. – manuscript drafting, data 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: Tysyachnyi O.V., Baev O.R., Chausov A.A., Edilberg I.V., Gaidarova A.R. Obstetric and neonatal outcomes of different management strategies in fetal macrosomia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 46-52 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.275

Макросомия плода – термин, используемый для описания аномально крупного плода (4000 г и более) [1]. Распространенность макросомии плода составляет от 5 до 20% [2], и в последние годы отмечается рост встречаемости данного состояния, что связывают с увеличением частоты материнского ожирения и гестационного сахарного диабета [3]. По данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова», частота макросомии плода составляет от 6,5 до 7,5%.

Актуальность изучения макросомии плода обусловлена большой частотой акушерских и неонатальных осложнений [4]. Так, при массе плода 4000 г и более наблюдается двукратное повышение риска кесарева сечения (OR 1,98; 95% CI 1,80–2,18) и трехкратное – при массе плода 4500 г и более (OR 2,55; 95% CI 2,33–2,78). В то же время риск дистоции плечиков составляет OR 9,54 (95% CI 6,76–13,46) при массе плода 4000 г и более и OR 15,64 (95% CI 11,31–21,64) при массе плода 4500 г и более [5].

В современной научной литературе макросомией плода принято считать массу тела при рождении, превышающую 4000 г, независимо от срока беременности [1]. В то же время, учитывая расовые различия, для динамического контроля роста и стандартизированной оценки нормальных и выходящих за референсные значения антропометрических данных рекомендуется применять процентильную шкалу. В связи с этим при массе плода выше 90-го процентиля для каждого срока беременности используют термин «крупный к сроку гестации» [6–8].

В настоящее время индукция родов широко распространена в акушерской практике, так как позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов при осложненном течении беременности [9–12].

Вместе с тем вопрос об эффективности индукции родов в снижении частоты акушерских и неонатальных осложнений при макросомии плода остается спорным.

Цель исследования: изучить исходы родов при макросомии плода в зависимости от тактики ведения (выжидательная или преиндукция родов).

Материалы и методы

Исследование было проведено в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Ретроспективно было проанализировано 36 000 историй родов с 2018 по 2022 гг. Данные для исследования были получены из электронной истории родов с января 2018 г. по июнь 2022 г. Во время анализа были использованы следующие данные из историй беременности и родов: особенности течения беременности, родов, состояние новорожденного. В исследование включены женщины, соответствующие определенным критериям.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет, самопроизвольно наступившая одноплодная беременность, первые роды, головное предлежание плода, доношенный срок беременности, макросомия плода.

Критериями исключения служили: тяжелая соматическая патология, осложненное течение беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, нарушение углеводного обмена), плановое кесарево сечение, аномалии развития матки, пороки разви-

тия плода, подтвержденные лабораторно признаки внутриутробной инфекции новорожденного.

Всего 626 женщин с макросомией плода соответствовали критериям включения. Первичной точкой исхода служила частота операции кесарева сечения. Вторичные точки: частота влагалищных родоразрешающих операций, частота дистоции плечиков плода, перинатальные исходы.

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы: основная группа – женщины с индукцией родов (n=334), группа контроля – выжидательная тактика (n=295).

В основной группе показанием к индукции родов являлась неготовность мягких родовых путей к родам в доношенном сроке беременности у женщин с макросомией плода по данным ультразвукового исследования. Преиндукцию/индукцию родов проводили согласно клиническим рекомендациям «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение) 2021 г.» [13]. В группу сравнения вошли беременные, у которых в вышеуказанные сроки была диагностирована макросомия плода, но не предпринимались действия, направленные на преиндукцию/индукцию родов (выжидательная тактика).

В группе индукции родов оценка шейки матки по шкале Бишоп колебалась от 1 до 5 баллов и в среднем составила 4,2 (1,5) балла.

Индукцию родов проводили согласно клиническим рекомендациям [13]. Условием проведения индукции родов являлась оценка шейки матки по шкале Бишоп 8 баллов и более во всех наблюдениях, что позволило произвести амниотомию. Родовозбуждение окситоцином после проведения амниотомии потребовалось в 11% наблюдений (37 женщин), его производили через 4 ч при отсутствии родовой деятельности. Родовозбуждение окситоцином прерывали по достижению активной фазы родов согласно клиническим рекомендациям [13].

Каждая из групп была разделена на 4 подгруппы: 1-я – срок беременности 37–38 недель (n=15 в основной и n=21 в группе контроля), 2-я – срок беременности 39 недель (n=55 и n=91), 3-я – срок беременности 40 недель (n=183 и n=152), 4-я – срок беременности 41 неделя (n=81 и n=31).

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

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), использовали t-тест для определения значимости. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные величины, для сравнения групп между собой использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Различия между сравниваемыми величинами признавали значимыми при уровне статистической значимости p<0,05.

Результаты

При сравнении исследуемых групп нами не было выявлено различий в возрастных показателях. Средний возраст женщин в основной группе составил 32,6 (2,8) против 32,5 (3,2) года соответственно (p=0,44). Средние значения индекса массы тела женщин также не различались и составили 25,3 (3,9) против 25 (3) кг/м^2 соответственно (p=0,58).

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

На момент родоразрешения срок беременности составил в основной группе 282,8 (3,8) – 40 недель 2 дня против 280,1 (4,0) – 40 недель 1 день в группе контроля (p<0,001).

В целом частота кесарева сечения в основной группе была значимо выше и составила 92/334 (27,5%) против 60/295 (20,3%) в группе контроля (p=0,03). При этом не было различий в структуре показаний к абдоминальному родоразрешению (табл. 2). В обеих группах в каждом втором случае показанием для операции кесарева сечения был клинически узкий таз, в каждом четвертом – гипоксия плода; реже показанием служила слабость родовой деятельности, не поддающаяся консервативной терапии.

Однако анализ частоты кесарева сечения в зависимости от срока беременности на момент родов выявил принципиальные отличия. Так, полученные результаты показали, что частота операции кесарева сечения при индукции родов в 37–39 недель не отличалась от таковой в группе выжидательной тактики, тогда как в 40 недель она была значимо выше (рисунок). Однако в сроке 41 неделя ситуация изменилась кардинальным образом. Частота кесарева сечения была значимо выше в группе выжидательной тактики. При этом рост частоты произошел за счет показания «острая гипоксия плода» (табл. 3).

Рисунок. Общая частота кесарева сечения в зависимости от срока беременности

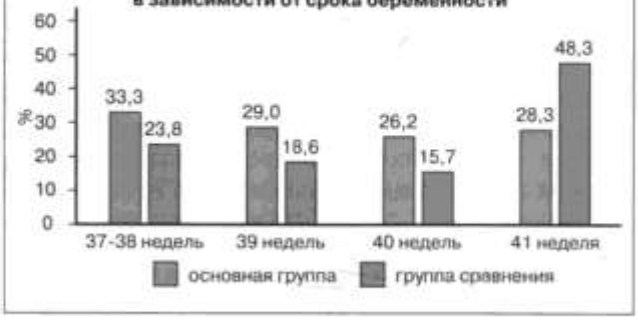


Таблица 1. Частота соматических и гинекологических заболеваний, течения беременности в исследуемых группах

Тип заболевания		Основная группа (*n*=334)	Группа контроля (*n*=295)	*p*
Соматические заболевания	Органы зрения, абс. (%)	10/334 (2,9)	9/295 (3)	0,45
	ЛОР-органы, абс. (%)	5/334 (1,4)	4/295 (1,3)	0,88
	Желудочно-кишечный тракт, абс. (%)	11/334 (3,2)	9/295 (3)	0,86
	Сердечно-сосудистая система, абс. (%)	6/334 (1,7)	5/295 (1,6)	0,92
	Мочевыделительная система, абс. (%)	8/334 (2,3)	7/295 (2,3)	0,98
Гинекологические заболевания	Доброкачественные заболевания шейки матки (эктопия), абс. (%)	20/334 (5,9)	25/295 (8,4)	0,22
	Дисфункция яичников, абс. (%)	6/334 (1,7)	8/295 (2,7)	0,44
	Опухолевидные образования матки (миома), абс. (%)	6/334 (1,7)	4/295 (1,3)	0,66
	Опухолевидные образования придатков матки (кисты яичников), абс. (%)	10/334 (2,9)	11/295 (3,7)	0,6
Течение беременности	Ранний токсикоз, абс. (%)	31/334 (9,28)	33/295 (11,1)	0,4
	Угрожающий выкидыш, абс. (%)	15/334 (4,49)	18/295 (6,1)	0,35
	Угроза преждевременных родов, абс. (%)	5/334 (1,49)	8/295 (2,7)	0,65
	Анемия беременных, абс. (%)	7/334 (2,09)	10/295 (3,3)	0,78
	Отеки беременных, абс. (%)	8/334 (2,39)	11/295 (3,7)	0,83

Таблица 2. Частота причин кесарева сечения в исследуемых группах

Группа / Показания к операции	Основная группа (*n*=334)	Группа сравнения (*n*=295)	*p*
Общая частота кесарева сечения, абс. (%)	92/334 (27,5)	60/295 (20,3)	**0,03**
Слабость родовой деятельности, абс. (%)	16/92 (17,4)	11/60 (18,3)	0,88
Клинически узкий таз, абс. (%)	50/92 (54,3)	34/60 (56,7)	0,77
Острая гипоксия плода, абс. (%)	26/92 (28,3)	15/60 (25)	0,65

Таблица 3. Частота кесарева сечения в зависимости от срока беременности

Группа		Общая частота кесарева сечения, абс. (%)	Слабость родовой деятельности, абс. (%)	Клинически узкий таз, абс. (%)	Острая гипоксия плода, абс. (%)
37–38 недель	**основная группа (*n*=15)**	5/15 (33,3)	1/5 (20)	4/5 (80)	0/5 (0)
	группа контроля (*n*=21)	5/21 (23,8)	2/5 (40)	2/5 (40)	1/5 (20)
	p	0,5	0,5	0,2	0,3
	ОР (95% ДИ)	1,4 (0,4–3,9)	0,5 (0,06–3,9)	2,0 (0,6–6,3)	0,27 (0,01–6,6)
39 недель	**основная группа (*n*=55)**	16/55 (29,09)	1/16 (6,25)	10/16 (62,5)	5/16 (31,2)
	группа контроля (*n*=91)	16/91 (18,6)	1/16 (6,25)	11/16 (68,7)	4/16 (25)
	p	0,07	1	0,7	0,6
	ОР (95% ДИ)	1,7 (0,9–3,1)	1,0 (0,06–14,6)	0,9 (0,5–1,5)	1,2 (0,4–3,8)
40 недель	**основная группа (*n*=183)**	48/183 (26,2)	6/48 (12,5)	25/48 (52)	17/48 (35,4)
	группа контроля (*n*=152)	24/152 (15,7)	5/24 (20,8)	16/24 (66,6)	3/24 (12,5)
	p	**0,02**	0,35	0,2	*0,06*
	ОР (95% ДИ)	1,6 (1,06–2,5)	0,6 (0,2–1,7)	0,7 (0,5–1,1)	2,8 (0,9–8,73)
41 неделя	**основная группа (*n*=81)**	23/81 (28,3)	8/23 (34,7)	11/23 (47,8)	4/23 (17,3)
	группа контроля (*n*=31)	15/31 (48,3)	3/15 (20)	5/15 (33,3)	7/15 (46,6)
	p	**0,04**	0,34	0,39	*0,06*
	ОР (95% ДИ)	0,58 (0,3–0,9)	1,7 (0,5–5,5)	1,4 (0,62–3,3)	0,37 (0,13–1,05)

Таблица 4. Характеристика групп новорожденных в зависимости от срока беременности

Параметр / Группа	37–38 недель			39 недель			40 недель			41 неделя		
	основная группа (*n*=15)	группа контроля (*n*=21)	*p*	основная группа (*n*=55)	группа контроля (*n*=91)	*p*	основная группа (*n*=183)	группа контроля (*n*=152)	*p*	основная группа (*n*=81)	группа контроля (*n*=31)	*p*
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (баллы), Me [Q1; Q3]	8 (8; 8)	8 (8; 8)	0,6	8 (8; 8)	8 (8; 8)	0,3	8 (8; 8)	8 (8; 8)	0,8	8 (8; 8)	7,8 (7,7; 8)	0,1
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (баллы), Me [Q1; Q3]	8,7 (8,5; 9)	9 (9; 9)	0,5	9 (9; 9)	9 (9; 9)	0,5	9 (9; 9)	9 (9; 9)	0,6	9 (9; 9)	8,5 (8; 9)	0,3
Масса тела новорожденных (г), Me [Q1; Q3]	4151,5 (4052; 4251)	4150 (4080; 4220)	0,8	4189,5 (4060; 4319)	4150,7 (4082; 4219,5)	0,7	4188,5 (4067; 4310)	4163,7 (4057,5; 4270)	0,1	4156 (4064; 4248)	4164 (4077,5; 4250,5)	0,4
Длина новорожденных (см), Me [Q1; Q3]	56 (55; 57)	55 (54; 56)	0,07	56 (55; 57)	55 (54; 56)	0,3	56 (55; 57)	56 (55; 57)	0,8	55 (54; 56)	55 (54; 56)	0,2
Окружность головы новорожденных (см), Me [Q1; Q3]	36,7 (36; 37,5)	36,6 (36; 37,2)	1,0	37,5 (37; 38)	36,5 (36; 37)	0,2	36,5 (36; 37)	36,5 (36; 37)	0,2	36,5 (36; 37)	37 (37; 37)	0,2

Влагалищные родоразрешающие операции реже встречались в группе индукции родов, но разница не достигла статистической значимости – 5/334 (1,4%) против 8/295 (2,7%) соответственно, p=0,28. Дистоция плечиков плода несколько реже встречалась в основной группе, но разница также не была статистически значимой – 1/334 (0,29%) против 1/295 (0,34%) соответственно, p=0,92.

Во всех наблюдениях родились живые дети. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте значимо не различалась и в основной группе составила 7,88 (0,21) балла против 7,84 (0,27) балла, p=0,66. На 5-й минуте различия между группами также не обнаружены – 8,78 (0,35) против 8,77 (0,36) балла, p=0,99.

Новорожденные с оценкой по шкале Апгар 7 и менее баллов на 1-й минуте незначимо реже рождались в группе с индукцией родов – 33/334 (9,8%) против 32/295 (10,8%), p=0,65, и 7/334 (2,09%) против 7/295 (2,3%), p=0,80 на 5-й минуте.

Оценка антропометрических данных новорожденных не обнаружила различий между группами. Среднее значение массы тела новорожденных в основной группе составило 4209,7 (154,0) г против 4175,9 (113,2) г соответственно, p=0,34. Среднее значение длины тела составило 55,6 (1,33) см против 55,5 (1,17) см соответственно, p=0,31.

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

При анализе исходов для новорожденных в исследуемых группах не было выявлено различий в средней оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, антропометрических данных новорожденных.

Обсуждение

В нашем исследовании мы изучили исходы родов у первородящих женщин при макросомии плода в зависимости от тактики ведения (преиндукция/индукция родов или выжидательная).

Кохрановский обзор 2016 г. показал, что индукция родов при подозрении на макросомию не снижает риск кесарева сечения (RR 0,91; 95% CI 0,76–1,09) и оперативных влагалищных родов (RR 0,86; 95% CI 0,65–1,13) [7]. Результаты исследования В.А. Одиноковой и соавт. (2022) показали увеличение частоты кесарева сечения при использовании активной тактики (индукции родов) при сформировавшейся макросомии [14]. По данным Vitner D. et al. (2018), индукция родов в сравнении с выжидательной тактикой не увеличивает частоту кесарева сечения вне зависимости от срока беременности, но индукция, проводимая в сроке после 39 недель, сочеталась с возрастанием ряда материнских и перинатальных осложнений [15].

В нашем исследовании также не обнаружено отличий в частоте кесарева сечения между индукцией родов и выжидательной тактикой. Но этот вывод был справедливым только при сроке от 37 до 39 недель. В сроке 40 недель кесарево сечение реже проводили при выжидательной тактике, тогда как в сроке 41 неделя – при индукции родов. Увеличение

частоты кесарева сечения в 41 неделю беременности при выжидательной тактике было обусловлено гипоксией плода, что свидетельствует о протективном эффекте индукции родов.

Нами не было выявлено различий в частоте оперативных влагалищных родов в группах. Похожие данные в своем исследовании приводят Boulvain M. et al., которые показали частоту оперативных влагалищных родов 13 и 17% (RR 0,80; 0,58–1,12) [16].

По данным литературы, частота дистоции плечиков и перелома ключицы встречается реже при использовании индукции родов (RR 0,60; 95% CI 0,37–0,98) [7]. В нашем исследовании не было выявлено различий по данному исходу. Анализ перинатальных исходов также не выявил различий в группах.

Полученные нами данные показали, что при сформировавшейся макросомии плода индукция родов в 37–40 недель беременности не способствует снижению частоты кесарева сечения. Также мы не обнаружили значимого снижения частоты влагалищных родоразрешающих операций. Перинатальные исходы не отличались в группах индукции родов или выжидательной тактики.

Заключение

Таким образом, при сформировавшейся макросомии плода уже поздно рассчитывать на эффективность традиционного подхода к профилактике осложнений путем индукции родов. Следовательно, актуальными являются профилактика макросомии и разработка других подходов к профилактике ее неблагоприятных исходов. В связи с этим представляет интерес определение целесообразности индукции родов в сроки 37–40 недель беременности в группе женщин с «плодом, крупным для срока», но еще не достигшим традиционного критерия макросомии (вес 4000 г). Так как формирование макросомии представляет собой динамический процесс прогрессирующего чрезмерного роста плода, можно предположить, что родоразрешение на 1–2 недели раньше может предупредить рождение ребенка с макросомией и снизить частоту интранатальных осложнений.

Наше исследование имеет ряд ограничений, обусловленных ретроспективным характером дизайна. Во-первых, несмотря на индукцию родов, срок родоразрешения оказался значимо больше в основной группе, что свидетельствует о более благоприятных условиях в группе сравнения. Во-вторых, невозможно было обеспечить полное соблюдение принципа выжидательной тактики, так как сравнение проводили уже по сроку родоразрешения. Более точный результат возможен только в проспективном исследовании, предпочтительно рандомизированном, когда точкой начала отсчета будет срок включения в исследование. Тогда с момента включения будет проведено разделение на группу, в которой немедленно будет начат процесс индукции родов, и группу выжидательной тактики, которая будет продолжать беременность до спонтанного родоразрешения в другие сроки.

Таким образом, актуальным является продолжение исследований, направленных на решение задачи профилактики макросомии плода и ассоциированных с ней осложнений.

Литература/References

1. *Salihu H.M., Dongarwar D., King L.M., Yusuf K.K., Ibrahimi S., Salinas-Miranda A.A.* Trends in the incidence of fetal macrosomia and its phenotypes in the United States, 1971-2017. Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 301(2): 415-26. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05400-9.
2. *Henriksen T.* The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87(2): 134-45. https://dx.doi.org/10.1080/00016340801899289.
3. *Moldéus K., Cheng Y.W., Wikström A.-K., Stephansson O.* Induction of labor versus expectant management of large-for-gestational-age infants in nulliparous women. PLoS One. 2017; 12(7): e0180748. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180748.
4. *Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Стась Л.И.* Акушерские и перинатальные исходы при крупном плоде. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10(1): 55-8. [Nikiforovskiĭ N.K., Pokusaeva V.N., Stas' L.I., Gul'chenko O.V. Obstetric and perinatal outcomes in a large fetus. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2010; 10(1): 55 8. (in Russian)].
5. *Beta J., Khan N., Khalil A., Fiolna M., Ramadan G., Akolekar R.* Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(3): 308-18. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20279.
6. *Aviram A., Yogev Y., Ashwal E., Hiersch L., Danon D., Hadar E.* et al. Different formulas, different thresholds and different performance—the prediction of macrosomia by ultrasound. J. Perinatol. 2017; 37(12): 1285-91. https://dx.doi.org/10.1038/jp.2017.134.
7. *Boulvain M., Irion O., Thornton J.G.* Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 2022(8): CD000938. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000938.pub2.
8. *Баева И.Ю.* Клиническая ценность дородовой диагностики крупного плода по данным ультразвуковых исследований. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63(3): 12-20. [Bayeva I.Yu. Clinical significance of prenatal diagnosis of macrosomia by ultrasound. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014; 63(3): 12-20. (in Russian)].
9. *Knight M., Chiocchia V., Partlett C., Rivero-Arias O., Hua X., Hinshaw K.* et al. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2019; 393(10189): 2395-403. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30773-1.
10. *Cluver C., Novikova N., Koopmans C.M., West H.M.* Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 1(1): CD009273. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009273.
11. *Wood A.M., Livingston E.G., Hughes B.L., Kuller J.A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management. Obstet. Gynecol. Surv. 2018; 73(2): 103-9. https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000524.
12. *Сорокина А.В.* Крупный плод: мифы и реальность. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13(4): 86-8. [Sorokina A.V. A large fetus: myths and realities. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013; 13(4): 86 8. (in Russian)].
13. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Клинические рекомендации "Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)". 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines "Failed attempt at labor stimulation (cervical preparation and labor induction)". 2021. (in Russian)]. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
14. *Одинокова В.А., Шмаков Р.Г.* Исходы родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной тактике. Акушерство и

гинекология. 2022; 1: 72-9. [Odinokova V.A., Shmakov R.G. Birth outcomes in primiparous women diagnosed with fetal macrosomia and managed with active surveillance and watch-and-wait approach. Obstetrics and Gynecology. 2022; (1): 72-9. (in Russian)].

15. *Vitner D., Bleicher I., Kadour-Peero E., Borenstein-Levin L., Kugelman A., Sagi S.* et al. Induction of labor versus expectant management among women with macrosomic neonates: a retrospective study. J. Matern. Neonatal Med. 2020; 33(11): 1831-9. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1531121.

16. *Boulvain M., Senat M.-V., Perrotin F., Winer N., Beucher G., Subtil D.* et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385(9987): 2600-5. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61904-8.

Поступила 15.11.2022
Принята в печать 13.01.2023
Received 15.11.2022
Accepted 13.01.2023

Сведения об авторах:

Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., м.н.с. 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-9282-9817, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. 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)438-11-88, metod_obsgyn@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Чаусов Андрей Александрович, руководитель информационно-аналитического центра Департамента регионального сотрудничества и интеграции, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_chausov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3094-7209, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Эдильберг Ирина Викторовна, аспирант, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, i_edilberg@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0003-4194-8730, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гайдарова Асият Руслановна, аспирант, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, a_gadzhieva@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0003-1415-3318, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Oleg V. Tysyachnyi, PhD, Junior Researcher at the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-9282-9817, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Head of the Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.

Andrey A. Chausov, Head of the Information and Analytical Center of the Department of Regional Cooperation and Integration, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_chausov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3094-7209, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

Irina V. Edilberg, PhD Student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, i_edilberg@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0003-4194-8730, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

Asiyat R. Gaidarova, PhD Student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_gadzhieva@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0003-1415-3318, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2023

И.С. ЛИПАТОВ[1], Ю.В. ТЕЗИКОВ[1], О.Б. КАЛИНКИНА[1], В.Л. ТЮТЮННИК[2], Н.Е. КАН[2], М.О. МАЙОРОВА[1], М.А. ЯКОВЛЕВА[1]

ВЗАИМОСВЯЗЬ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

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

Цель: *Оценить лабораторно-инструментальные характеристики формирования задержки роста плода (ЗРП) вследствие новой коронавирусной инфекции (НКИ) для выделения патогенетически обоснованных информативных предиктивных маркеров.*

Материалы и методы: *В период эпидемической активности дельта-штамма НКИ проведено обследование 140 беременных группы высокого риска развития ЗРП в сроки 18–21 недель и 26–34 недель гестации. Ретроспективно, с учетом факта заболевания НКИ и исключения тяжелой соматической и акушерской патологии, были выделены 2 группы: 1-я – 32 беременные с ЗРП без НКИ, 2-я – 41 беременная с ЗРП, переболевшие НКИ в конце II и III триместрах. Контролем служили 30 здоровых беременных женщин. Дополнительно к ультразвуковой оценке фето-плацентарного комплекса исследовались маркеры воспаления, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, децидуализации, плацентарного ангиогенеза, патологической инсулинорезистентности.*

Результаты: *Доказано, что у беременных на фоне НКИ диагностируются более высокая частота ЗРП (в 1,3 раза; ОШ 2,41 [95% ДИ 1,12–5,17]), более тяжелые формы ЗРП (в 2 раза; ОШ 3,27 [95% ДИ 1,22–8,76]) с нарушением фето-плацентарных кровотоков более тяжелой степени (в 3,5 раза; ОШ 11,07 [95% ДИ 3,68–33,27]) и выявлением маловодия (в 4,5 раза; ОШ 8,94 [95% ДИ 3,65–30,17]). Влияние НКИ на формирование плацентарной недостаточности выражалось в нарастании системных изменений (тромбовоспаления, апоптоза), модуляции местных процессов (децидуализации, плацентарного ангиогенеза), а также развитии патологических инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, иммунопатологического процесса к эндотелиоцитам. Выделение наиболее информативных маркеров ЗРП вследствие НКИ позволило предложить предикторный индекс.*

Заключение: *Углубленное изучение влияния НКИ на формирование ЗРП имеет важное научно-практическое значение для оптимизации предикции ЗРП, что определяет перспективу стратегии приоритетных направлений врачебной тактики ведения беременных высокого риска.*

Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), задержка роста плода, беременность, плацентарная недостаточность, патогенез, инсулинорезистентность, прогнозирование.*

Вклад авторов: Липатов И.С., Тезиков Ю.В. – анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Калинкина О.Б., Майорова М.О., Яковлева М.А. – сбор и обработка материала; 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.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Майорова М.О., Яковлева М.А. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 53-62
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.260

©A group of authors, 2023

I.S. LIPATOV[1], YU.V. TEZIKOV[1], O.B. KALINKINA[1], V.L. TYUTYUNNIK[2], N.E. KAN[2], M.O. MAJOROVA[1], M.A. YAKOVLEVA[1]

ASSOCIATION BETWEEN NEW CORONAVIRUS INFECTION AND FETAL GROWTH RESTRICTION

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

Objective: *To investigate the laboratory and instrumental characteristics of fetal growth restriction (FGR) secondary to novel coronavirus infection (NCI) to identify pathogenetically relevant predictive markers.*
Materials and methods: *During the epidemic activity of the NCI Delta strain, 140 high-risk pregnant women were tested at 18–21 weeks and 26–34 weeks of gestation. Retrospectively, taking into account the fact of NCI disease and the exclusion of severe somatic and obstetric comorbidities, 2 groups were formed. Group 1 (n=32) included pregnant women with FGR, without a history of NCI. Group 2 (n=41) included pregnant women with FGR who recovered from NCI by the end of the second and third trimesters. Thirty healthy pregnant women served as the controls. In addition to ultrasound assessment of the fetal placental unit, patients underwent testing for markers of inflammation, endothelial hemostasis dysfunction, decidualization, placental angiogenesis, and pathological insulin resistance.*
Results: *Pregnant women with a history of NCI had a higher incidence of FGR (1.3 times; OR 2.41 [95% CI 1.12–5.17]), more severe forms of FGR (2 times; OR 3.27 [95% CI 1.22–8.76]), more severe fetal-placental blood flow abnormalities (3.5-fold; OR 11.07 [95% CI 3.68–33.27]), and oligohydramnios (4.5-fold; OR 8.94 [95% CI 3.65–30.17]). The impact of NCI on the formation of placental insufficiency was expressed by an increase in systemic changes (thrombopoiesis, apoptosis), modulation of local processes (decidualization, placental angiogenesis), and the development of pathological insulin resistance and hyperinsulinemia, an immunopathological process of endotheliocytes. The identification of the most informative markers of FGR due to NCI allowed the development of a predictive index.*
Conclusion: *An in-depth study of the impact of NCI on the formation of FGR has important scientific and practical implications for the optimization of FGR prediction, which may help identify appropriate patient management strategies for high-risk pregnant women.*

Keywords: *novel coronavirus infection (SARS-CoV-2), fetal growth restriction, pregnancy, placental insufficiency, pathogenesis, insulin resistance, prognosis.*

Authors' contributions: Lipatov I.S., Tezikov Y.V. – analysis of relevant literature, manuscript drafting; Kalinkina O.B., Majorova M.O., Yakovleva M.A. – material collection and processing; Tyutyunnik V.L., Kan N.E. – conception and design of the study, 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 Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kalinkina O.B., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Majorova M.O., Yakovleva M.A. Association between new coronavirus infection and fetal growth restriction. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 53-62 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.260

В научном мире и практическом здравоохранении происходит постепенное накопление достоверной информации о влиянии новой коронавирусной инфекции (НКИ) на течение беременности, становление и функционирование фето-плацентарного комплекса (ФПК), вертикальную передачу SARS-CoV-2, механизмы прогрессирования и особенности клинических проявлений в период гестации и пуэрперии, эффективность методов профилактики, лечения и реабилитации [1–3]. Беременные женщины относятся к группе населения с высокой чувствительностью к вирусу SARS-CoV-2 [4, 5]; при этом с НКИ ассоциировано существенное повышение частоты ранних репродуктивных потерь (до 20%), преждевременных родов (до 25%), преждевременного разрыва фетальных оболочек (до 23%), преэклампсии (до 12% – следует дифференцировать с «псевдопреэклампсическим» синдромом), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (в 2–6 раз), задержки роста плода (ЗРП) (25–30%), дистресса плода (до 30%), влагалищных родоразрешающих операций (в 3–5 раз), кесарева сечения (более 40%), акушерских кровотечений (более 50%), низкой массы тела при рождении (до 30%). Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) требуется более чем 40% новорожденных [6–9]. Для беременных характерно наличие

как «смазанной» и неспецифической клинической картины, так и прогрессирование НКИ с трансформацией в тяжелую и крайне тяжелую формы с показаниями для лечения в ОРИТ, развитием критического состояния на фоне стабильного течения заболевания. Это вполне объяснимо, с одной стороны, увеличением доли беременных старшей возрастной группы и сопутствующими соматическими заболеваниями [10–12], с другой – действием гормонов и белков беременности, обладающих иммуносупрессивными свойствами, уменьшением количества и активности натуральных киллеров, дендритных клеток, синтеза интерферонов, стимуляцией пироптоза, ведущих к ослаблению противовирусной защиты и быстрому развитию системного воспалительного ответа с реализацией цитотоксического и протромботического «шторма» [13–16].

В настоящее время опубликовано достаточное количество работ по проблеме «НКИ и беременность». Однако анализ баз данных Scopus, eLibrary.ru, PubMed, Cochrane, Medline, Hinari не показал наличия статей, раскрывающих механизмы формирования плацентарной недостаточности (ПН) вследствие НКИ, предлагающих прогностические критерии плацента-ассоциированной патологии плода.

Цель исследования: оценить лабораторно-инструментальные характеристики формирования ЗРП вследствие НКИ для выделения патогенетически обоснованных информативных предиктивных маркеров.

Материалы и методы

Основной этап исследования проводился в 2020 г. в период пандемии НКИ, при распространении наиболее агрессивного штамма дельта. Для оценки влияния НКИ на состояние ФПК была сформирована группа высокого риска по ЗРП с применением шкалы факторов риска ЗРП, согласно международному консенсусу Delphi (2016) [17]. Основной критерий включения: наличие 1 фактора риска ЗРП со значением ОШ>2,0 или 3 и более факторов риска при ОШ<2,0. Критерии невключения: многоплодие, экстрагенитальная и инфекционная патология (кроме НКИ), врожденные пороки и наследственная патология плода. Критерии исключения: крайне тяжелое течение НКИ, несоблюдение протокола обследования. Группу наблюдения составили 140 беременных высокого риска ЗРП, которым в 18–21 недель и 26–34 недель проведен мониторинг содержания в крови маркеров: воспаления (МВ) – фактор некроза опухоли (ФНО)α, С-реактивный белок (СРБ); децидуализации стромальных клеток (МД) – ПАМГ (плацентарный α-1-микроглобулин); апоптоза (МА) – лимфоциты с фенотипом $CD95^+$ – рецептор инициации апоптоза FasR-FasL ($ЛCD95^+$) [18, 19]; клеточной трансформации в плаценте – ФРП (фактор роста плаценты); протромботического состояния (МПС) – ФН (фибронектин – универсальный маркер гемостаза, функционального состояния эндотелия), MPV (средний объем тромбоцита); эндотелиальной дисфункции (МЭД) – ИЦ АЭАТ (индекс цитотоксичности антиэндотелиальных антител) [20], общий IgE, HOMA-IR (индекс инсулинорезистентности, IR) [21].

Ретроспективный анализ исхода беременности позволил из 140 беременных высокого риска ЗРП первоначально выделить 2 группы: группу 1 составили 68 беременных, не болевших НКИ в период наблюдения, и группу 2 – 72 беременные, перенесшие НКИ в конце II и III триместрах беременности. В группе 1 ЗРП диагностирована у 63,2% (43/68) беременных, в группе 2 – у 80,6% (58/72), χ^2=4,39, p=0,03. В зависимости от реализации ЗРП и наличия соматической и другой акушерской патологии каждая группа исследования была разделена на две подгруппы: 1А подгруппа была представлена 32 беременными с изолированной ЗРП, 1Б – 11 беременными с ЗРП в сочетании с преэклампсией, преждевременными родами, экстрагенитальными заболеваниями (хронический пиелонефрит, хронический бронхит, сахарный диабет, нейро-циркуляторная дистония, гипертоническая болезнь); 2А подгруппу составила 41 беременная с ЗРП, 2Б – 17 беременных с ЗРП в сочетании с аналогичной подгруппе 1Б патологией.

Для реализации поставленной цели по оценке влияния НКИ на формирование ЗРП в итоге были сформированы 2 группы сравнения: в группу 1 вошли 32 беременные с ЗРП без сочетания с другой акушерской и соматической патологией; в группу 2 – 41 беременная с ЗРП, перенесшие НКИ (дельта-штамм) различной степени тяжести в конце II и III триместрах беременности (с 24 до 34 недель). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин с физиологической беременностью. Инфицирование НКИ возможно в любом сроке беременности, и на ее фоне стираются грани манифестации ЗРП в виде раннего или позднего фенотипов, в связи с чем «истинный» ранний фенотип ЗРП, обусловленный нарушением ремоделирования маточно-плацентарных сосудов и плацентации, четко выделить сложно. Учитывая данное обстоятельство, в разделе «результаты» приводятся данные лишь частоты диагностики ЗРП до и после 32 недель гестации, без разделения на фенотипы.

Уровень АЭАТ определялся по технике перекрестной пробы антител к моноцитам и эндотелиальным клеткам в сыворотке крови. Цитотоксическое действие сыворотки с расчетом ИЦ АЭАТ определяли по следующим критериям: если количество разрушенных клеток составляло до 10% – результат отрицательный, от 10 до 20% – слабоположительный, от 20 до 50% – положительный, от 50 до 100% – резкоположительный [20]. Выявление $ЛCD95^+$ проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением моноклональных антител на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur. Сывороточные концентрации ФРП, ФНОα, СРБ, ПАМГ, инсулина, общего IgE, плазменное содержание ФН определяли ИФА с набором соответствующих реагентов. MPV как показатель тромбоцитарной активации определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония).

Для диагностики ПН учитывался алгоритм обследования, включающий ультразвуковое исследование (УЗИ), ультразвуковую допплерографию ФПК, кардиотокографию, данные клинического обследования [19]. Диагноз ПН верифицировался морфологическим исследованием плацент [22]. Диагностика НКИ и ЗРП соответствовала действующим клиническим рекомендациям [17, 23].

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использована программа IBM SPSS Statistics, версия 25. Характер распределения показателей проводился с применением критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Непараметрические показатели были представлены медианой с межквартильным размахом (Me – 50%, нижний (25%) и верхний (75%) квартили [Q1–Q3]). Для сравнения групп применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (критический уровень $p<0,017$). Для сравнения номинальных признаков в случае четырехпольной таблицы применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимыми результаты считали при $p<0,05$. Для подтверждения информационной ценности (качества) отдельных параметров и индексов использовали ROC-анализ с построением ROC-кривой и определением площади под ней (AUC). При соответствии AUC значениям 0,9–1,0 информационная ценность оценивалась критерием «качество отличное»; при значениях AUC 0,8–0,9 – качество «очень хорошее»; при AUC 0,7–0,8 – «хорошее»; AUC 0,6–0,7 – «среднее»; AUC 0,5–0,6 – качество «неудовлетворительное». С целью оценки влияния факторов на формирование патологии плода вычисляли отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Прогностическая значимость предикторного индекса (ПИ) характеризовалась важнейшими операционными характеристиками клинической эпидемиологии – чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) [24, 25].

Результаты и обсуждение

Возраст беременных 1-й и 2-й групп сравнения до 35 лет отмечен у 31,2% (10/32) и 34,1% (14/41), более 35 лет – у 68,8% (22/32) и у 55,9% (27/41) соответственно ($\chi^2=0,000$, $p=0,99$). Анализ клинического течения С19 у беременных 2-й группы выявил, что у 92,7% (38/41) и у 7,3% (3/41) диагностировались средняя и тяжелая степени тяжести НКИ. Данные компьютерной томографии (КТ) по шкале визуальной оценки легких свидетельствовали о поражении легочной ткани у всех беременных 2-й группы: картина КТ1 диагностировалась у 31,7% (13/41) беременных с НКИ средней степени тяжести, КТ2 – у 14,6% (6/41) женщин с НКИ средней степени тяжести, КТ3–4 – у 7,3% (3/41) беременных с НКИ тяжелой степени. Следовательно, каждая вторая беременная с плацента-ассоциированной патологией плода (53,6%), инфицированная SARS-CoV-2, имела поражение легких. В зависимости от триместра беременности установлено, что у 22% (9/41) беременных НКИ подтверждена в конце II триместра и у 78% (32/41) – в III триместре гестации. Все женщины с поражением легочной ткани имели возраст старше 35 лет и заболели НКИ в III триместре. Данная ассоциация тяжести течения НКИ с возрастом и гестационным сроком подтверждается рядом исследований [11] и вполне объяснима как изменением иммунореактивности организма, так и характером адаптационных процессов в органах дыхательной системы и свертывающей системы крови в III триместре гестации [13, 26], а также повышением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2), являющегося, наряду с трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS 2) и трансмембранным гликопротеином CD147 (басигин), входными «воротами» для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина в плаценте и околоплодных водах на поздних сроках беременности [27].

Оценка состояния ФПК в динамике беременности с дифференциацией темпов прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и окружности живота (ОЖ) позволила получить следующие результаты по реализации ЗРП. Частота ЗРП, с учетом степени замедления прироста ПМП, ОЖ<10-го процентиля в сочетании с нарушением кровотока в ФПК, составила 71,9% (23/32) в 1-й группе и 43,9% (18/41) – во 2-й ($\chi^2=4,63$, $p=0,03$). Диагностика выраженной ЗРП, с учетом ПМП <3-го процентиля, наблюдалась в 1-й группе в 28,1% (9/32), во 2-й – в 56,1% (23/41) ($\chi^2=4,63$, $p=0,03$). Манифестация ЗРП до и после 32 недель гестации имела место: в 1-й группе – в 25% (8/32) и 75% (24/32) наблюдений, во 2-й – в 24,4% (10/41) и 75,6% (31/41) соответственно гестационным срокам (соотношение 1:3; $\chi^2=0,05$, $p=0,83$). Данные показатели, несомненно, зависят как от индивидуальных особенностей, так и от времени инфицирования SARS-CoV-2 и тяжести вирусной альтерации ФПК [3, 7, 9]. Первые ультразвуковые критерии ЗРП в основном диагностировались через 3–6 недель после инфицирования SARS-CoV-2, что вполне обосновывает разработку прогностических лабораторных маркеров. Допплерографическая характеристика кровотоков ФПК у беременных без НКИ и переболевших НКИ показала различия по степени нарушений гемодинамики. Соответственно 1-й и 2-й группам наблюдались следующие патологические показатели кровотока: нарушение IA ст. диагностировано у 78,1% (25/32) и у 24,4% (10/41) беременных ($\chi^2=18,70$, $p<0,001$); IB ст. – у 9,4% (3/32) и у 31,7% (13/41) ($\chi^2=4,01$, $p=0,04$); II ст. – у 6,3% (2/32) и у 26,8% (11/41) ($\chi^2=3,89$, $p=0,04$); III ст. – у 6,3% (2/32) и у 17,1% (7/41) ($\chi^2=1,08$, $p=0,30$). Анализ показал, что более тяжелые нарушения кровотока (II и III ст.) статистически значимо преобладали у беременных с НКИ – 43,9% (18/41) против 12,5% (4/32) ($\chi^2=6,20$, $p<0,01$); при этом группы также значимо различались по нарушениям фетального кровотока (IB, II, III ст.) с

преобладанием патологических изменений у беременных с НКИ – 75,6% (31/41) против 21,9% (7/32) в 1-й группе (χ^2=18,69, p<0,001). Маловодие различной степени выраженности в 1-й и 2-й группах выявлено у 12,5% (4/32) и у 56,1% (23/41) (χ^2=12,85, p<0,001), что подтверждает статистически значимое преобладание данной патологии при ЗРП вследствие НКИ. Все случаи олигогидрамниона в обеих группах наблюдались при выраженной ЗРП.

В настоящее время рекомендуется, согласно действующим клиническим рекомендациям [17], применять классификацию ЗРП с выделением «ЗРП» и «выраженной ЗРП»: при определении ПМП/ОЖ в пределах 9–3-го процентилей в сочетании с нарушением кровотоков в ФПК выставляют диагноз «ЗРП»; при выявлении ПМП<3-го процентиля – «выраженной ЗРП». Ранее применялась классификация ЗРП в зависимости от отставания от гестационного возраста основных фетометрических характеристик (в неделях) [19]: I ст. – на 1–2 недели, II ст. – на 3–4 недели, III ст. – более 4 недель. В рамках исследования у беременных 1-й и 2-й групп с ЗРП (всего 73 наблюдения) проведены диагностические параллели между представленными классификациями: сопоставлены степени ЗРП по фетометрическим данным (I, II, III ст.) с ЗРП согласно процентильной оценке ПМП. Получены следующие результаты: ЗРП I ст. имела место у 52,1% (38/73) беременных, ЗРП II ст. – у 24,7% (18/73), III ст. – у 23,2% (17/73); «ЗРП» (ПМП от 9-го до 3-го процентиля с нарушением кровотоков) составила 56,2% (41/73), «выраженная ЗРП» (ПМП <3-го процентиля) – 43,8% (32/73). Сопоставление тяжести ЗРП по степеням отставания фетометрических данных (в неделях) с оценкой ЗРП по ПМП (процентильной шкале) выявило следующую закономерность: 91,4% ЗРП II и III ст. (в неделях) соответствовали критериям «выраженная ЗРП» (по процентильной шкале ПМП), а 100% ЗРП I ст. и 8,6% ЗРП II ст. соответствовали критериям «ЗРП» (ПМП от 9-го до 3-го процентиля с нарушением кровотоков в ФПК). Аналогичные данные, без статистических различий, получены при отдельных сопоставлениях в 1-й группе без НКИ и во 2-й группе с НКИ, что подтверждает универсальность самих диагностических критериев ЗРП, независимо от ее этиологического фактора.

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в связи с тяжестью фетальной патологии, ассоциированной с ПН, было проведено у 40,6% (13/32) в 1-й группе и у 78% (32/41) во 2-й группе (χ^2=9,12, p<0,01); при этом экстренное абдоминальное родоразрешение чаще наблюдалось у беременных с НКИ – 43,9% (18/41) против 12,5% (4/32) в 1-й группе (χ^2=6,20, p<0,01).

Следовательно, с клинической точки зрения у беременных высокого риска ЗРП отмечается негативное влияние НКИ на течение беременности и ее исход по сравнению с группой беременных, не перенесших данную инфекцию, что подтверждается статистически значимой более высокой общей частотой реализации ЗРП (ОШ 2,41 [95% ДИ 1,12–5,17]), повышением частоты «выраженной ЗРП» (ОШ 3,27 [95% ДИ 1,22–8,76]), олигогидрамниона (ОШ 8,94 [95% ДИ 3,65–30,17]) и более тяжелой степени нарушений кровотоков в системе «мать-плацента-плод» (ОШ 11,07 [95% ДИ 3,68–33,27]), а также более частым оперативным родоразрешением, в основном по поводу критического состояния плода. Поиск обоснования данного отрицательного влияния НКИ на рост и развитие плода нами осуществлен в направлении изучения влияния данной инфекции на механизмы формирования ПН и ЗРП по результатам лабораторного мониторинга беременных.

Среди механизмов формирования ПН многие исследователи [13, 19] выделяют провоспалительное состояние как фактор дестабилизации иммунобиологического надзора, метаболизма, интеграции гормонов, функциональных реакций органов и систем, включая функциональную систему «мать-плацента-плод». Для НКИ воспаление является ведущим повреждающим звеном в патогенетической цепи сложных взаимосвязей SARS-CoV-2 и организма [13, 14, 16]. Результаты исследования МВ в динамике II и III триместров беременности (табл. 1, 2) показали, что в группах высокого риска ЗРП в сроке 18–21 недель (до заболевания НКИ во 2-й группе) отмечается статистически значимое повышение уровней ФНОα, СРБ, свидетельствующее о доклиническом формировании провоспалительного статуса у данного контингента беременных. При этом в III триместре во 2-й группе с НКИ происходит значительное нарастание МВ, отличное как от контроля (p<0,001) – в 3,2 раза по ФНОα и в 5,5 раза по СРБ, так и от 1-й группы с ЗРП без НКИ (p<0,001) – в 1,8 раза по ФНОα и в 3,1 раза по СРБ.

При осложненном течении беременности известна ассоциативная взаимосвязь воспаления и протромботических изменений [13], ведущих к нарушению гемодинамики в маточно-плацентарной/плацентарно-плодовой системах, микроциркуляции и тканевой ишемии. Тромбовоспаление – особо важное звено генеза С19, связанное как с прогрессированием заболевания, так и с неблагоприятным прогнозом [26]. Оценка МПС в динамике гестации (табл. 1, 2) показала нарастание универсального маркера гемостаза ФН у беременных группы высокого риска ЗРП (с 322 до 449 мкг/мл – в 1-й группе и с 335 до 544 мкг/мл – во 2-й группе, p<0,001), со значимым преобладанием показателя в III триместре при НКИ – в 1,2 раза. Динамика показателя MPV, свидетельствующего об активации тромбоцитарного звена гемостаза [28], была несколько другой: отсутствовали статистические различия между контролем и группами высокого риска в сроке 18–21 недель, с наличием значимых различий в III триместре с обеими группами (p<0,001), превышением показателя MPV в 1,3 раза во 2-й группе с НКИ по сравнению с 1-й группой (p<0,001).

Анализ клинического течения НКИ, ее исходов показал, что одним из наиболее неблагоприятных патологических изменений, характерных для тяжелого течения инфекции, является формирование патологической IR [21]. С данным нарушением регуляции всех видов обмена веществ, клеточного

Таблица 1. Показатели воспаления, децидуализации, запрограммированной клеточной гибели, клеточной трансформации, протромботического статуса, эндотелиальной дисфункции у беременных с ЗРП 1-й и 2-й групп сравнения в сроке 18–21 недель, Me [Q1; Q3]

Параметр	Группа 1 (*n*=32)	Группа 2 (*n*=41)	Контроль (*n*=30)	*p*
ФНОα, пг/мл	15,3* [13,3; 18,5]	15,1* [13,2; 18,4]	9,7 [7,2; 11,2]	<0,001
СРБ, мг/л	11,3** [9,1; 13,6]	11,5** [9,0; 13,9]	6,8 [4,5; 8,9]	<0,01
ПАМГ-1, нг/мл	62,1* [50,5; 81,6]	64,7* [48; 83]	14,6 [8,1; 18,3]	<0,001
ЛCD95+, %	37,7* [33; 42]	38,3* [32; 44]	19,1 [15,4; 24,6]	<0,001
ФРП, пг/мл	277* [243; 296]	282* [249; 298]	422 [389; 475]	<0,001
ФН, мкг/мл	322** [307; 343]	335** [301; 332]	288 [264; 305]	<0,01
MPV, фл	7,52 [7,34; 7,76]	7,50 [7,32; 7,75]	7,34 [7,15; 7,59]	0,35
ИЦ АЭАТ, %	9,5 [6,6; 11,3]	9,8 [6,9; 11,7]	6,7 [4,7; 8,9]	0,42
Общ. IgE, нг/мл	312* [275; 343]	319* [273; 346]	231 [212; 254]	<0,001
Инсулин, пмоль/мл	70,3 [58,9; 82,4]	72,5 [59,3; 84,1]	59,8 [50,3; 68,5]	0,87
HOMA-IR	1,82 [1,49; 1,96]	1,84 [1,45; 1,98]	1,62 [1,18; 1,89]	0,19

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем (* – $p<0,001$; ** – $p<0,01$).

Таблица 2. Показатели воспаления, децидуализации, запрограммированной клеточной гибели, клеточной трансформации, протромботического статуса, эндотелиальной дисфункции у беременных с ЗРП 1-й и 2-й групп сравнения в сроке 26–34 недель, Me [Q1; Q3]

Параметр	Группа 1 (*n*=32)	Группа 2 (*n*=41)	Контроль (*n*=30)	*p*
ФНОα, пг/мл	22,5* [19,3; 25,8]	39,6*,γ [33,9; 45,8]	12,2 [10,7; 14,8]	<0,001
СРБ, мг/л	24,3* [21,2; 27,5]	73,9*,γ [62,4; 98,7]	13,5 [9,1; 15,9]	<0,001
ПАМГ-1, нг/мл	117,6* [92; 134]	178,3*,γ [145; 196]	23,7 [19,4; 30,6]	<0,001
ЛCD95+, %	52,6* [47; 58]	68,5*,γ [63; 76]	21,9 [17,2; 26,1]	<0,001
ФРП, пг/мл	182* [162; 203]	141*,γ [111; 158]	579 [530; 628]	<0,001
ФН, мкг/мл	449* [412; 468]	544*,γ [479; 573]	349 [323; 376]	<0,001
MPV, фл	8,16* [7,82; 8,41]	9,95*,γ [9,58; 10,34]	7,46 [7,21; 7,69]	<0,001
ИЦ АЭАТ, %	15,7 [9,5; 19,6]	60,1*,γ [45,1; 68,7]	12,9 [9,1; 14,8]	<0,001
Общ. IgE, МЕ/мл	414* [382; 447]	589*,γ [549; 637]	328 [303; 355]	<0,001
Инсулин, пмоль/мл	90,3* [84,7; 98,6]	128,7*,γ [117,8; 136,5]	67,1 [56,1; 79,3]	<0,001
HOMA-IR	1,97 [1,62; 2,15]	3,12*,γ [2,86; 3,47]	1,69 [1,32; 2,14]	<0,001
ПИ (ФРП/ФНОα)	8,1* [7,7; 8,6]	3,4*,γ [3,1; 3,8]	47,5 [42,4; 49,5]	<0,001

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p<0,001$); γ – различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой без НКИ в аналогичные сроки ($p<0,001$).

энергообеспечения связывают летальные исходы при НКИ у женщин с ожирением, гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом [11]. В период гестации развитие IR является «нормой беременности» и связано с эволюционно закрепленной функцией по энергопластическому обеспечению плода [29], однако при срыве компенсаторно-приспособительных процессов происходит трансформация в патологическую IR с нарастающей гиперинсулинемией (ГИ). В динамике обследования беременных высокого риска ЗРП были выявлены интересные данные по HOMA-IR, статистически значимое повышение которого отмечено только в III триместре у беременных с ЗРП на фоне НКИ (3,12 [2,86; 347] против 1,97 [1,62; 2,15] в 1-й группе ($p<0,001$) и против 1,69 [1,32; 2,14] в контроле ($p<0,001$)). Уровень инсулина в группах сравнения значимо нарастал к III триместру у женщин с ЗРП, причем наибольший прирост гормона отмечался у беременных с НКИ в 1,4 раза в сравнении с 1-й группой и в 1,9 раза в сравнении с контролем. Повышение HOMA-IR на фоне НКИ укладывается в общепринятое понимание защитной роли IR при острых инфекциях, что связано с необходимостью

защиты клетки-хозяина от вируса через внутриклеточные оксидативный стресс и воспаление [20]. Выявленная особенность влияния НКИ на ФПК в виде формирования патологических IR и ГИ заключается в том, что нарушение соотношения уровней IR в организме беременной, в плаценте и у плода, которые в норме различаются на 2–3 порядка [21, 29], приводит к снижению усвоения плодом энергетических и пластических биосубстратов и вносит свой вклад в развитие ЗРП.

В научных исследованиях [13, 29] убедительно доказана прямая связь МВ, МПС, патологических IR и ГИ с функциональным состоянием сосудистого эндотелия – развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД). В ряде работ [8, 15, 19] ЭД отводится важная роль в механизмах формирования ПН, в частности ЗРП; при этом сведения по иммунной альтерации эндотелиоцитов у беременных с ПН отсутствуют. Нами получены данные по уровню ИЦ АЭАТ в динамике физиологической и осложненной ЗРП беременности. Цитотоксическое действие АЭАТ в виде положительной и резко положительной реакции зафиксировано в III триместре гестации в группе беременных с ЗРП и НКИ (табл. 2). В 1-й группе и контроле ИЦ АЭАТ фиксировался в виде отрицательной или слабоположительной реакции как во II, так и III триместрах беременности. Данное обстоятельство свидетельствует о дополнительном повреждающем воздействии SARS-CoV-2 на эндотелиоциты с развитием аутоиммунного процесса у беременных, что, с одной стороны, является неблагоприятным фактором прогрессирования С19, с другой – важным механизмом сосудистых нарушений в ФПК с реализацией ПН. Мониторинг уровня общего IgE, являющегося как маркером ЭД, так и индикатором иммунопатологического процесса у беременных с С19 [19], показал, что нарастание IgE отмечено как в 1-й, так и во 2-й группах со II триместра – в 1,3 раза по сравнению с контролем. Наиболее значимые уровни общего IgE прослежены во 2-й группе в III триместре – в 1,5 раза выше по сравнению с 1-й группой ($p<0,001$), что вполне объяснимо усилением иммунопатологических реакций и нарастанием ЭД на фоне НКИ.

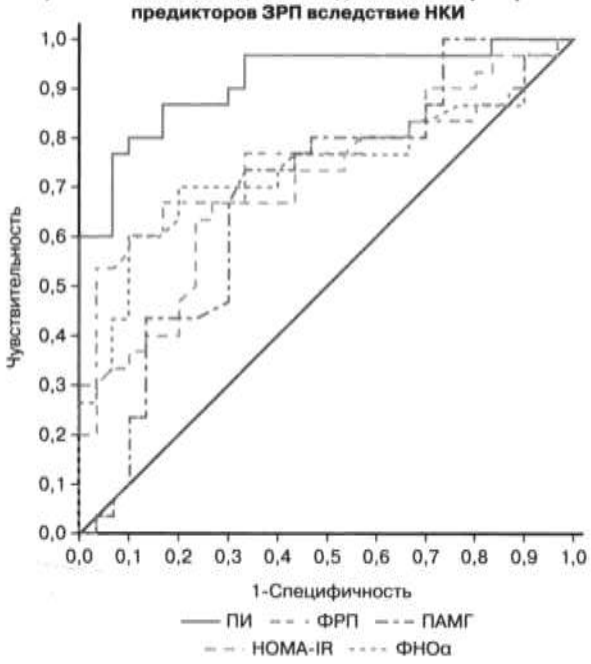
Маркеры децидуализации, запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации и трансформации, характеризующие местный статус ФПК, в частности материнскую (ПАМГ), плодовую (ЛCD95$^+$) части плаценты, плацентарный ангиогенез (ФРП), показали разнонаправленную динамику параметров, статистически значимо различающихся с контролем (табл. 1, 2). Уровень ПАМГ, осуществляющего контроль децидуализации стромальных клеток и регуляцию биологической активности инсулиноподобных факторов роста, у беременных высокого риска ЗРП отличается от референсных значений со II ($p<0,001$) и в III ($p<0,001$) триместрах гестации, причем наибольшие отклонения – в 1,5 раза – зафиксированы у женщин с НКИ в сроке 26–34 недель по сравнению с 1-й группой, в 7,7 раза – по сравнению с контролем. Если характер изменений в децидуальной оболочке можно объективизировать по концентрации сывороточного уровня ПАМГ, то состояние синцитиотрофобласта (плодовой части плаценты), индуцирующего апоптоз лимфоцитов, можно оценить по уровню лимфоцитов, экспрессирующих Fas/APO-1/CD95-рецептор, что связано с защитной функцией трофобласта и направлено на снижение иммунопатологических реакций в ФПК [18]. Согласно полученным данным, имеются различия в содержании ЛCD95$^+$ у здоровых беременных и беременных женщин групп высокого риска ЗРП ($p<0,001$), при этом отмечается активное нарастание содержания иммуноцитов, готовых к апоптозу, в III триместре у беременных с НКИ (68,5% против 52,6% в 1-й группе ($p<0,001$)). Важным маркером клеточной пролиферации, развития и стабильного состояния сосудистой сети плаценты является ФРП, который закономерно снижался в 1-й и 2-й группах высокого риска ЗРП с максимальным отклонением в III триместре у женщин с ЗРП на фоне НКИ. Данный факт вполне объясним как прямым влиянием SARS-CoV-2 на ФПК через специфические рецепторы, так и опосредованным действием системных и местных патологических механизмов ЗРП и НКИ.

Для наиболее информативных параметров в отношении прогнозирования ЗРП у беременных с НКИ в конце II и III триместрах определены пороговые значения: ФРП<160 нг/мл [AUC=0,781, ОШ 0,89 (95% ДИ 0,72–0,96), $p<0,01$, Se 72,7%, Sp 66,9%]; ФНОα>30 нг/мл [AUC=0,706, ОШ 1,85 (95% ДИ 1,49–2,39), $p<0,01$, Se 70,1%, Sp 76,3%]; ПАМГ>140 нг/мл [AUC=0,693, ОШ 1,68 (95% ДИ 1,23–2,07), $p<0,01$, Se 67,7%, Sp 72,8%]; HOMA-IR>2,4 [AUC=0,687, ОШ 1,52 (95% ДИ 1,16–1,98), $p=0,01$, Se 73,3%, Sp 65,7%].

Согласно данным ROC-анализа, мониторинг маркеров состояния ФПК показал для отдельных параметров лишь «среднее» и «хорошее» качество прогнозирования ЗРП вследствие НКИ (рисунок). Для преодоления недостаточной информативности отдельных показателей был предложен ПИ, включающий интегральные характеристики ключевых патогенетических механизмов формирования ЗРП у беременных с НКИ. В качестве ПИ ЗРП у беременных, перенесших НКИ в конце II и III триместрах, предложен расчет коэффициента ПИ=ФРП/ФНОα, параметры которого характеризуют выраженность воспаления, контроль процессов клеточной пролиферации и трансформации, плацентарного ангиогенеза (ФРП, ФНОα) и обладают «хорошей» информативностью, в отличие от других отдельных показателей (ПАМГ, HOMA-IR), обладающих «средней» информационной ценностью. Значения ПИ представлены в таблице 2.

Анализ значений ПИ показал статистически значимые различия как с контролем, так и между 1-й и 2-й группами, что позволяет рекомендовать учитывать их при ведении беременных с НКИ. ROC-анализ подтвердил более высокую информационную ценность ПИ по сравнению с отдельными показателями (рисунок): AUC=0,906, ОШ 3,65 (95% ДИ 2,97–4,28), $p<0,001$, Se 86,7%, Sp 84,3%, что характеризует «отличное» качество прогнозирования ЗРП вследствие НКИ.

Рисунок. В сравнительном аспекте ROC-кривые прогностического индекса и отдельных лабораторных предикторов ЗРП вследствие НКИ



Заключение

Независимо от вариантов течения НКИ, беременные женщины относятся к уязвимой для SARS-CoV-2 группе населения, что обусловлено как гестационной иммуносупрессией, так и широким представительством в ФПК поверхностных рецепторов для внутриклеточного проникновения вируса С19. В настоящем сравнительном когортном исследовании в динамике II и III триместров беременности на примере наиболее агрессивного дельта-штамма НКИ выделены механизмы формирования ПН у беременных с НКИ, оценены лабораторно-инструментальные характеристики ЗРП вследствие НКИ с выделением высокоинформативных патогенетически обоснованных прогностических маркеров ЗРП.

Доказано, что НКИ способствует усилению таких важных для ПН звеньев патогенеза, как воспаление и протромботический статус, запрограммированная клеточная гибель и, в итоге, дестабилизация сосудистого эндотелия с нарастанием эндотелиальной дисфункции. Наряду с системными изменениями влияние НКИ на состояние ФПК реализуется и через модуляцию местных процессов в плодовой и материнской частях плаценты – децидуализации и плацентарного ангиогенеза. В ходе исследования выделены новые механизмы формирования ЗРП у беременных с С19: развитие патологических IR и ГИ в конце II и III триместрах беременности на фоне НКИ может нарушать компенсацию IR в ФПК и, следовательно, снижать усвоение энергопластического материала как плацентой, так и плодом; кроме того, присоединение иммунопатологического процесса к эндотелиоцитам вследствие их значительной альтерации SARS-CoV-2 способствует нарастанию эндотелиально-гемостазиологических, тромбовоспалительных, гемоциркуляторных, метаболических нарушений, включая ФПК.

Различия в динамике изменений маркеров ФПК у беременных группы высокого риска ЗРП без НКИ и заболевших НКИ позволили с применением статистических и математических методов выделить ПИ данной фетальной патологии, ассоциированной с ПН, основанный на выраженности воспаления и особенностях плацентарного ангиогенеза, и рекомендовать включать предложенный ПИ в комплекс динамического обследования беременных, переболевших НКИ.

Углубленное изучение патогенетических механизмов с выделением ведущих в формировании патологии плода при ПН вследствие заболеваний, имеющих важное медико-социальное значение, перспективно для определения приоритетных направлений врачебной тактики.

Литература/References

1. *Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 87-93. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. Novel coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. Internal Medicine Archive. 2020; 10(2): 87-93. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
2. *Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D.* Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev. Med. Virol. 2021; 31(5): 1-16. https://dx.doi.org/10.1002/rmv.2208.
3. *Diriba K., Awulachew E., Getu E.* The effect of coronavirus infection (SARSCoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta- analysis. Eur. J. Med. Res.. 2020; 25: 39. https://dx.doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w.
4. *Subbaraman N.* Pregnancy and COVID: what the data say. Nature. 2021; 591(7849:)): 193-5. https://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-00578-y.
5. *Papapanou M., Papaioannou M., Petta A., Routsi E., Farmaki M., Vlahos N., Siristatidis C.* Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(2): 596. https://dx. doi.org/10.3390/ijerph18020596.
6. *Parums D.V.* Editorial: Maternal SARS-CoV-2 infection and pregnancy outcomes from current global study data. Med. Sci. Monit. 2021; 27: e933831. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.933/831.
7. *Кудрявцева Е.В., Мартиросян С.В., Утамурадова С.У.* COVID-19 и плацента-ассоциированные осложнения беременности: есть ли связь? Уральский медицинский журнал. 2022; 21(4): 78-84. [Kudryavtseva E.V., Martirosyan S.V., Utamuradova S.U. COVID-19 and placenta-associated pregnancy complications: is there any connection? Ural Medical Journal. 2022; 21(4): 78-84. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-78-84.
8. *Nayak A.H., Kapote D.S., Fonseca M., Chavan N., Mayekar R., Sarmalkar M., Bawa A.* Impact of the coronavirus infection in pregnancy: a preliminary study of 141 patients. J. Obstet. Gynaecol. India. 2020; 70(4): 256-61. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-020-01335-3.
9. *Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020; 395(10226): 809-15. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
10. *Петрова У.Л., Шмаков Р.Г.* Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем? Акушерство и гинекология. 2022; 2: 4-11. [Petrova U.L., Shmakov R.G. New coronavirus infection 2019 and pregnancy:

what do we know? Obstetrics and Gynecology. 2022; (2): 4-11. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.4-11.

11. *Allotey J., Stallings E., Bonet M.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. Obstetric Anesthesia Digest. 2021; 41(2): 81-2. https://dx. doi.org/10.1097/01.aoa.0000744128.44930.48.
12. *Ackerman C.M., Nguyen J.L., Ambati S., Reimbaeva M., Emir B., Cabrera J.* et al. Clinical and pregnancy outcomes of coronavirus disease 2019 among hospitalized pregnant women in the United States. Open Forum Infect. Dis. 2021; 9(2): ofab429. https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab429.
13. *Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Макацария Н.А., Акиньшина С.В., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., Ди Ренцо Д.К., Риццо Д., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Гри Ж.К., Элалами И.* Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дизрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021; 15(4): 335-50. [Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Akinshina S.V., Skoda A.S., Pankratieva L.L., Di Renzo D.K., Rizzo D., Grigoryeva K.N., Tsibizova V.I., Gris J.K., Elalami I. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology.Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021; 15(4): 335-50. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238.
14. *Сухих Г.Т., Долгушина Н.В., Шмаков Р.Г., Климов В.А., Ярощая Е.Л., Петрова У.Л.* Исходы беременности у пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности: предварительные данные. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 5-8. [Sukhikh G.T., Dolgushina N.V., Shmakov R.G., Klimov V.A., Yarotskaya E.L., Petrova U.L. Pregnancy outcomes after maternal COVID-19 vaccination during pregnancy: preliminary data. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 5-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.5-8.
15. *Favre G., Mazzetti S., Gengler C., Bertelli C., Schneider J., Laubscher B.* et al. Decreased fetal movements: a sign of placental SARS-CoV-2 infection with perinatal brain injury. Viruses. 2021; 13 (12): 2517. https://dx.doi.org/10.3390/v13122517.
16. *Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н.* Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 44-52. [Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. Obstetrics and Gynecology. 2020; (12): 44-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. М.; 2022. [Ministry of Health of Russian Federation. Insufficient growth the fetus, reguiring the provision of medical attention to the mother. Clinical guidelines. Moscow; 2022. (in Russian)].
18. *Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Ломунова М.А., Заиченко И.Е., Никонова М.Ф., Лебедева И.Е., Талаева Е.Б., Кропотов В.С.* Влияние цито- и синтициотрофобласта плаценты человека на апоптоз лимфоцитов. Иммунология. 2005; 26(3): 132-8. [Talaev V.Yu., Babaijkina O.N., Lomunova M.A., Zaichenko I.E., Nikonova M.F., Lebedeva I.E., Talaeva E.B., Kropotov V.S. The influence of human cyto- and syncytiotrophoblast on lymphocyte apoptosis. Immunology. 2005; 26(3): 132-8. (in Russian)].
19. *Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В.* Плацентарная недостаточность. Самара: Офорт; 2014. 239с. [Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Placental insufficiency. Samara: Ofort; 2014. 239p. (in Russian)].
20. *Halperin R., Peller S., Rotschild M., Bukovsky I., Schneider D.* Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. Gynecol. Obstet. Invest. 2000; 50(2): 84-7. https://dx.doi.org/10.1159/000010287.
21. *Bano S., Agrawal A., Asnani M., Das V., Singh R., Pandey A.* Correlation of insulin resistance in pregnancy with obstetric outcome. J. Obstet. Gynaecol. India. 2021; 71(5): 495-500. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-021-01426-9.
22. *Юсенко С.Р., Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю.* Морфологические особенности плацент при хронической плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(3): 95-101. [Yusenko S.R., Tral T.G., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Placental morphology in chronic placental insufficiency and fetal growth restriction. Gynecology, Obstetrics, Perinatology. 2022; 21(3): 95-101. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-95-101.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. 28.12.2021. 135 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity hospitals and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Version 5. 12.2021. 135 p. (in Russian)].
24. *Котельников Г.П., Шпигель А.С.* Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 239с. [Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice: monograph. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 239p. (in Russian)].
25. *Ланг Т., Альтман Д.* Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1: 11-6. [Lang T., Altman D. Basic description of statistical analysis in articles published in biomedical journals. The leadership of the «Statistical analyses and methods in the published literature (SAMPL)». Medical technologies. Evaluation and selection. 2014; (1): 11-6. (in Russian)].
26. *Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Элалами И., Шкода А.С., Немировский В.Б., Блинов Д.В., Митрюк Д.В.* Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020; 14(2): 123-31. [Makatsaria A.D., Grigorieva K.N., Mingalimov M.A., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Tretyakova M.V., Elalami I., Shkoda A.S., Nemirovskii V. .B., Blinov D.V., Mitryuk D. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020; 14(2): 123-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347.132.
27. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S.* SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and iis blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271-80.e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
28. *Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Чернавский В.В., Дмитриева М.П., Баранов А.П.* Новый гематологический маркер внутриутробного сепсиса при преждевременных родах и преждевременном разрыве плодных оболочек. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 84-9. [Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Chernavsky V.V., Dmitrieva M.P., Baranov A.P. A new hematological marker for intrauterine sepsis associated with preterm labor and premature rupture of membranes. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 84-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.84-89.
29. *Brennan J.J., Gilmore T.D.* Evolutionary origins of toll-like receptor signaling. Evolutionary origins of toll-like receptor signaling. Mol. Biol. Evol. 2018; 35(7): 1576-87. https://dx.doi.org/10.1093/molbev/msy050.

Поступила 03.11.2022
Принята в печать 12.01.2023
Received 03.11.2022
Accepted 12.01.2023

Сведения об авторах:
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.
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.
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.
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., в.н.с. центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, 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 Енкымовна, 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.
Майорова Мария Олеговна, студентка 5-го курса института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, maria002507@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1844-1838, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Яковлева Мария Александровна, студентка 6-го курса Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(846)958-24-18, mariayakovleva99@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0137-5045, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Автор, ответственный за переписку: Юрий Владимирович Тезиков, yra.75@inbox.ru

Authors' information:
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 the Russian Federation, +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.
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 the Russian Federation, +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.
Olga B. Kalinkina, Associate 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 the Russian Federation, +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.
Victor L. Tyutyunnik, Professor, Dr. Med. Sci., Leading Researcher of Research and Development Service, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +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 the Russian Federation, +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.
Mariya O. Majorova, 5th year student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(846)958-24-18, maria002507@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1844-1838, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Mariya A. Yakovleva, 6th year student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(846)958-24-18, mariayakovleva99@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0137-5045, 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
Corresponding author: Yurii V. Tezikov, yra.75@inbox.ru

20-22 АПРЕЛЯ

Новосибирск, 2023

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

«НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ, ПЕРИНАТОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ»

С 20 по 22 апреля 2023 года в Новосибирске пройдет VI Международный конгресс «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине», организованный Институтом медицины и психологии В. Зельмана НГУ и «Клиникой профессора Пасман».

Акушеры-гинекологи, репродуктологи, урологи, андрологи, хирурги, онкологи, педиатры, эндокринологи – профессора, доктора наук и врачи с мировым именем соберутся обсудить проблемы репродуктивного здоровья

БУДЬТЕ В ТРЕНДЕ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Новые клинические случаи в главных темах репродуктивного здоровья – гормонозависимых заболеваний, ВРТ и онкологии

Как выбирать тактику ведения пациентов с сочетанными патологиями, которые требуют совместного решения специалистов разных направлений медицины

НАЙДИТЕ ОТВЕТЫ НА СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ В ДОКЛАДАХ ВЕДУЩИХ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ

- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине.
- Итоги и уроки пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.
- Беременность и иммунная система.
- Патология гемостаза в патогенезе репродуктивных неудач, профилактика ВТЭО.
- Гормонозависимые заболевания в практике акушера-гинеколога: современные подходы в лечении миомы, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, мастопатии.
- Возможности оперативной гинекологии в XXI веке.
- Профилактика онкологических заболеваний репродуктивных органов.
- Современные методы диагностики и лечения патологии шейки матки.
- Органосохраняющая тактика при лечении рака молочной железы, матки и яичников.
- Урогенитальные инфекции — успешное импортозамещение в диагностике и лечении.
- Бесплодие в браке: в решении нет возрастных ограничений? (40+; 50+; 60?).
- Междисциплинарная проблема мужского здоровья сегодня — взгляд андролога, уролога, эндокринолога, гастроэнтеролога.
- Программы отсроченного материнства и отцовства, сохранение репродуктивной функции у онкологических больных.
- Прегравидарная подготовка и ведение беременности высокого риска.
- Невынашивание беременности — поэтапное успешное решение проблемы.
- Профилактика больших акушерских синдромов.
- Эстетическая гинекология и программы преодоления старения.
- Новые технологии на страже женского и мужского здоровья: лазерная медицина. Клеточная терапия.

Конгресс — это возможность каждому врачу получить большой объем концентрированной, свежей информации, охватить опыт ученых и практиков со всего мира. В итоге выиграют пациенты, потому что доктор, который разбирается в передовых медицинских исследованиях, сможет помочь быстрее и качественнее.

УЧАСТИЕ ДЛЯ СЛУШАТЕЛЕЙ — БЕСПЛАТНОЕ

Сканируйте QR-код, чтобы зарегистрироваться на сайте

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Новосибирский государственный университет
*НАСТОЯЩАЯ НАУКА

КЛИНИКА ПАСМАН

на правах рекламы

©Коллектив авторов, 2023

Н.В. БАТРАК[1], А.И. МАЛЫШКИНА[1,2], А.С. ТКАЧЕНКО[1]

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С РАННИМ И ПОЗДНИМ ВЫЯВЛЕНИЕМ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

Цель: *Оценить анамнестические данные, качество жизни, психоэмоциональное состояние, пищевое поведение, акушерские и перинатальные исходы у женщин с ранним и поздним гестационным сахарным диабетом (ГСД).*

Материалы и методы: *Проведено исследование 144 женщин с ГСД. Из них 86 женщин составили 1-ю группу с ранним ГСД, выявленным до 24 недель, и 68 женщин – 2-ю группу с поздним ГСД, выявленным после 24 недель. Применяли опросники SF-36, САН, HADS, DEBQ. Оценивали течение настоящей беременности и перинатальные исходы.*

Результаты: *Женщины с ранним ГСД характеризуются снижением показателей жизненной активности, социального функционирования, психического и психологического здоровья, самочувствия и настроения, более высокими показателями субклинической тревоги и субклинической депрессии. Женщины с ранним выявлением ГСД характеризовались более частым нервно-психическим напряжением (ОР 3,36; 95% ДИ 1,67–6,78; p<0,001), наличием самопроизвольных выкидышей по материнской линии (ОР 9,49; 95% ДИ 1,26–71,18; p=0,03), артериальной гипертензией при предшествующей беременности (ОР 5,14; 95% ДИ 1,20–22,01; p=0,03), привычным невынашиванием беременности в анамнезе (ОР 8,69; 95% ДИ 1,15–65,72; p=0,04), приемом метилпреднизолона (ОР 9,49; 95% ДИ 1,26–71,18; p=0,03), транексамовой кислоты (ОР 9,49; 95% ДИ 2,32–38,75; p=0,002), этамзилата натрия (ОР 5,53; 95% 1,30–23,53; p=0,02), ранним угрожающим выкидышем (ОР 13,84; 95% ДИ 3,45–55,50; p<0,001), поздним угрожающим выкидышем (ОР 4,47; 95% ДИ 1,02–15,70; p=0,04), плацентарной недостаточностью (ОР 4,47; 95% ДИ 1,61–12,44; p=0,004), преждевременными родами (ОР 3,89; 95% ДИ 1,37–11,03; p=0,01). Пациентки с поздним ГСД характеризовались более частым наличием сахарного диабета 1-го типа у родственников 1-й (ОР 0,05; 95% ДИ 0,003–0,79; p=0,03) и 2-й линии родства (ОР 0,13; 95% ДИ 0,03–0,56; p=0,01), поздним наступлением менархе (12,6 (1,3) и 13,4 (1,3) года; p=0,01), частой дисменореей (ОР 0,47; 95% ДИ 0,36–0,62; p<0,001).*

Заключение: *Женщины с ранним ГСД характеризуются частым нервно-психическим напряжением, наличием самопроизвольных выкидышей по материнской линии, артериальной гипертензии при предыдущей беременности, привычным невынашиванием в анамнезе, приемом метилпреднизолона, транексамовой кислоты, этамзилата, ранними и поздними угрожающими выкидышами, плацентарной недостаточностью, преждевременными родами при настоящей беременности. Женщины с поздним выявлением ГСД характеризуются более частым наличием сахарного диабета 1-го типа у родственников 1-й и 2-й линии родства, более поздним менархе, дисменореей в анамнезе.*

Ключевые слова*: ранний гестационный сахарный диабет, поздний гестационный сахарный диабет.*

Вклад авторов: Батрак Н.В., Малышкина А.И., Ткаченко А.С. – набор материала, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол №3 от 20.11.2020 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: Батрак Н.В., Малышкина А.И., Ткаченко А.С. Оценка качества жизни, психоэмоционального состояния, пищевого поведения, акушерских и перинатальных исходов у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 64-70
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.230

©A group of authors, 2023

N.V. BATRAK[1], A.I. MALYSHKINA[1,2], A.S. TKACHENKO[1]

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE, PSYCHO-EMOTIONAL STATE, EATING BEHAVIOR, OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH EARLY AND LATE GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

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

Objective: *To evaluate anamnestic data, quality of life, psycho-emotional state, eating behavior, obstetric and perinatal outcomes in women with early and late gestational diabetes mellitus (GDM).*
Materials and methods: *We conducted a study that included 144 women with GDM. 86 out of these women were included in group 1 with early GDM that was detected before 24 weeks of pregnancy, and group 2 comprised 68 women with late GDM detected after 24 weeks. The questionnaires Short Form 36 (SF-36), Well-being-Activity-Mood (WAM), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) were used. The course of pregnancy and perinatal outcomes were evaluated.*
Results: *Women with GDM that was detected in early pregnancy were characterized by decreased indicators of vital activity, social functioning, mental and psychological health, well-being and mood, high indicators of subclinical anxiety and subclinical depression. Women with GDM that was detected in early pregnancy were characterized by frequent mental distress (RR 3.36; 95% CI 1.67–6.78; p<0.001), miscarriages inherited from their mothers (RR 9.49; 95% CI 1.26–71.18; p=0.03), arterial hypertension during previous pregnancy (RR 5.14; 95% CI 1.20–22.01; p=0.03), recurrent miscarriage in medical history (RR 8.69; 95% CI 1.15–65.72; p=0.04), intake of methylprednisolone (RR 9.49; 95% CI 1.26–71.18; p=0.03), tranexamic acid (RR 9.49; 95% CI 2.32–38.75; p=0.002), sodium ethamsylate (RR 5.53; 95% 1.30–23.53; p=0.02), threatened early miscarriage (RR 13.84; 95% CI 3.45–55.50; p<0.001), threatened late miscarriage (RR 4.47; 95% CI 1.02–15.70; p=0.04), placental insufficiency (RR 4.47; 95% CI 1.61–12.44; p=0.004), premature birth (RR 3.89; 95% CI 1.37–11.03; p=0.01). The patients with GDM that was detected in later terms of pregnancy were characterized by more frequent presence of type 1 diabetes mellitus in first-degree relatives (RR 0.05; 95% CI 0.003–0.79; p=0.03), and in second-degree relatives (RR 0.13; 95% CI 0.03–0.56; p=0.01), late menarche (12.6 (1.3) and 13.4 (1.3); p=0.01), frequent dysmenorrhea (RR 0.47; 95% CI 0.36–0.62; p<0.001).*
Conclusion: *Women with early GDM were characterized by frequent mental distress, miscarriages inherited from their mothers, arterial hypertension during previous pregnancy, recurrent miscarriage in medical history, intake of methylprednisolone, tranexamic acid and ethamsylate, threatened early and late miscarriages, placental insufficiency, premature birth. Women with late GDM were characterized by the frequent presence of type 1 diabetes mellitus in first-degree and second-degree relatives, late menarche, dysmenorrhea in anamnesis.*

Keywords: *early gestational diabetes mellitus, late gestational diabetes mellitus.*

Authors' contributions: Batrak N.V., Malyshkina A.I., Tkachenko A.S. – material collection, design of the study, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, 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: Batrak N.V., Malyshkina A.I., Tkachenko A.S. Assessment of quality of life, psycho-emotional state, eating behavior, obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with early and late gestational diabetes mellitus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 64-70 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.230

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных женщин. Распространенность ГСД во всем мире неуклонно растет и в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 14%, составляя в среднем 7% [1, 2]. Каждый седьмой ребенок рождается от матери с какой-либо формой гипергликемии при беременности; при этом 84% случаев впервые выявленного диабета при беременности связаны именно с ГСД [3].

ГСД представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с увеличением частоты осложнений и нежелательных исходов беременности, частота которых зависит от срока выявления данного заболевания [4–6]. Кроме того, у женщин, перенесших ГСД, риск развития сахарного диабета

2-го типа в последующие 10–20 лет возрастает в 3–6 раз [7].

Рост частоты ГСД и связанных с ним осложнений приводит к необходимости выявления факторов риска, приводящих к развитию данного заболевания [8]. Хорошо изученными среди них являются: возраст матери, семейный анамнез сахарного диабета, наличие крупного плода в анамнезе, этническая принадлежность, избыточный вес или ожирение, курение сигарет, генетические факторы, вредное воздействие окружающей среды [9, 10].

В дополнение к этим факторам риска накопленные данные эпидемиологических исследований показывают, что факторы питания и образа жизни, психосоциальное состояние как до, так и во время беременности связаны с риском развития ГСД [9, 11].

В исследованиях на протяжении многих лет обнаружено, что ряд факторов питания до беременности в значительной степени связан с риском развития ГСД. Среди них потенциально вредные факторы включают подслащенные сахаром напитки, потребление гемового железа, жареной пищи, животных жиров и животных белков, диету с низким содержанием углеводов, а также высокое потребление красного мяса и мясных полуфабрикатов, продуктов из рафинированного зерна, сладостей, картофеля фри и пиццы [9, 12]. Выявлено, что такие диеты, как средиземноморскаяа (Mediterranean Diet, MedDiet), диетические подходы к остановке гипертонии (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH) и диета с альтернативным индексом здорового питания (Alternate Healthy Eating Index diet, AHEI), были связаны со снижением относительного риска ГСД на 15–38% [12].

Исследование физической активности с помощью Международного опросника по физической активности (International physical activity questionnaire (IPAQ-Greek version)) показало, что отсутствие физической активности до и во время ранней беременности связано с повышенным риском развития ГСД на поздних сроках беременности [13]. Физическая активность до беременности или на ранних сроках беременности ассоциировалась со снижением вероятности ГСД на 30 и 21% соответственно. При этом любая физическая активность более 90 минут в неделю до беременности была связана со снижением вероятности ГСД на 46% [13].

В связи с этим своевременное и адекватное выявление, коррекция модифицируемых факторов риска материнской гипергликемии, нарушений пищевого поведения и психоэмоционального состояния позволят повысить качество жизни женщин и детей [14–21].

Цель исследования: оценить анамнестические данные, качество жизни, психоэмоциональное состояние, пищевое поведение у женщин с ранним и поздним ГСД, а также изучить влияние раннего и позднего ГСД на акушерские и перинатальные исходы.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол № 3 от 20.11.2020 г.). В исследование были включены беременные с ГСД, диагностированным согласно Российскому национальному консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение» (№ 15-4/10/2-9478, 2013). Все женщины дали добровольное согласие на участие в исследовании и на обследование их новорожденных. Критерии исключения: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, выявленный до и во время беременности, многоплодная беременность. Клиническое обследование пациенток проведено на базе женских консультаций г. Иваново. В исследование были включены 144 беременные женщины, которые в зависимости от срока беременности на момент выявления ГСД были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 86 беременных с ГСД, диагностированным в сроке до 24 недель беременности (ранний ГСД). Во 2-ю группу включены 68 беременных с ГСД, диагностированным в сроке 24 недели беременности и позже (поздний ГСД).

Для оценки качества жизни использовали анкету SF-36 (The Short Form-36), для оценки психоэмоционального состояния женщин был применен опросник САН (самочувствие, активность, настроение), оценка тревоги и депрессии оценивалась по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), для изучения пищевого поведения использовали опросник DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire). Проводилась оценка профессиональных факторов, наследственности, акушерско-гинекологического, соматического и инфекционного анамнеза, течения настоящей беременности и перинатальных исходов путем сбора анамнеза, изучения амбулаторных карт, историй родов.

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка и равенства дисперсий, определенного с помощью критерия Левина. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона. Проводили расчет относительного риска (ОР) с доверительным интервалом 95% (95% ДИ). Критический уровень значимости *(p)* при проверке гипотез принимали равным 0,05. Для статистической обработки использовали программы Statistica for Windows 10.0, MedCalc.

Результаты

Согласно анкете оценки качества жизни SF-36 было отмечено, что женщины с ранним выявлением ГСД имели более низкие показатели жизненной активности (55,9 (20,1) и 64,9 (17,2) балла; p=0,04),

социального функционирования (71,2 (21,7) и 83,2 (20,5) балла; p=0,02), психического (63,3 (21,3) и 76 (16,1) балла; p = 0,01) и психологического (44,1 (12,2) и 51,1 (8,6) балла; p=0,01) здоровья.

Опросник САН показал, что беременные женщины с ГСД, выявленным до 24 недель, по состоянию самочувствия (5,1 (1,0) и 5,9 (0,96) балла; p<0,001) и настроения (5,5 (0,91) и 6,1 (0,99) балла; p=0,01) также имели менее удовлетворительные результаты, чем женщины с поздним ГСД.

По шкале HADS статистически значимым показателем оказалась субклиническая тревога (2,6 (4,0) и 0,76 (2,4) балла; p=0,02), преобладающая у беременных с ранним ГСД. По показателям депрессии у беременных с ранним ГСД также преобладала субклиническая депрессия (0,93 (2,7) и 0 (0) балла; p=0,04).

Опросник DEBQ не выявил статистически значимых различий пищевого поведения у женщин исследуемых групп.

Женщины с ранним выявлением ГСД характеризовались частым нервно-психическим напряжением (ОР 3,36; 95% ДИ 1,67–6,78; p<0,001), наличием самопроизвольных выкидышей по материнской линии (ОР 9,49; 95% ДИ 1,26–71,18; p=0,03), артериальной гипертензией при предшествующей беременности (ОР 5,14; 95% ДИ 1,20–22,01; p=0,03), привычным невынашиванием беременности в анамнезе (ОР 8,69; 95% ДИ 1,15–65,72; p=0,04).

Пациентки с поздним выявлением ГСД характеризовались более частым наличием сахарного диабета 1-го типа у родственников 1-й линии родства (ОР 0,05; 95% ДИ 0,003–0,79; p=0,03), отягощением наследственности по сахарному диабету 1-го типа родственников 2-й линии родства (ОР 0,13; 95% ДИ 0,03–0,56; p=0,01), поздним наступлением менархе (12,6 (1,3) и 13,4 (1,3); p=0,01), частой дисменореей (ОР 0,47; 95% ДИ 0,36–0,62; p<0,001). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Большое значение в развитии ГСД имеет прием лекарственных препаратов в связи с лечением эндокринной и акушерско-гинекологической патологии во время настоящей беременности. Нами выявлена связь раннего ГСД с приемом метилпреднизолона (ОР 9,49; 95% ДИ 1,26–71,18; p=0,03), транексамовой кислоты (ОР 9,49; 95% ДИ 2,32–38,75; p=0,002), этамзилата натрия (ОР 5,53; 95% 1,30–23,53; p=0,02). Полученные результаты представлены в таблице 2.

При анализе течения настоящей беременности выявлено, что у женщин с ранним развитием ГСД чаще наблюдаются ранние угрожающие выкиды-

Таблица 1. Данные анкетирования, анамнеза, а также клинико-демографическая характеристика женщин исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=86)	2-я группа (n=68)	p-значение	ОР	95% ДИ
Жизненная активность, баллы	55,9 (20,1)	64,9 (17,2)	0,04	–	–
Социальное функционирование, баллы	71,2 (21,7)	83,2 (20,5)	0,02	–	–
Психическое здоровье, баллы	63,3 (21,3)	76 (16,1)	0,01	–	–
Психологическое здоровье, баллы	44,1 (12,2)	51,1 (8,6)	0,01	–	–
Самочувствие, баллы	5,1 (1,0)	5,9 (0,96)	<0,001	–	–
Настроение, баллы	5,5 (0,91)	6,1 (0,99)	0,01	–	–
Активность, баллы	3,9 (1,1)	4,5 (1,2)	0,07	–	–
Субклиническая тревога, баллы	2,6 (4,0)	0,76 (2,4)	0,02	–	–
Субклиническая депрессия, баллы	0,93 (2,7)	0 (0)	0,04	–	–
Ограничительное пищевое поведение, абс. (%)	52/86 (60,5)	44/68 (64,7)	0,59	0,94	0,73–1,19
Эмоциогенное пищевое поведение, абс. (%)	16/86 (18,6)	22/68 (32,3)	0,05	0,58	0,33–1,01
Экстернальное пищевое поведение, абс. (%)	34/86 (39,5)	28/68 (41,2)	0,84	0,96	0,65–1,41
Частое нервно-психическое напряжение, абс. (%)	34/86 (39,5)	8/68 (11,7)	<0,001	3,36	1,67–6,78
Сахарный диабет 1-го типа у родственников 1-й степени родства, абс. (%)	0/86 (0)	8/68 (11,8)	0,03	0,05	0,003–0,79
Самопроизвольные выкидыши у родственников 1-й степени родства, абс. (%)	12/86 (13,9)	1/68 (1,5)	0,03	9,49	1,26–71,18
Сахарный диабет 1-го типа у родственников 2-й степени родства, абс. (%)	2/86 (2,3)	12/68 (17,6)	0,01	0,13	0,03–0,56
Менархе, лет	12,6 (1,3)	13,4 (1,3)	0,01	–	–
Дисменорея, абс. (%)	36/86 (41,8)	60/68 (88,2)	<0,001	0,47	0,36–0,62
Повышение артериального давления при предыдущих беременностях, абс. (%)	13/86 (15,1)	2/68 (2,9)	0,03	5,14	1,20–22,01
Привычное невынашивание беременности, абс. (%)	11/86 (12,8)	1/68 (1,5)	0,04	8,69	1,15–65,72

Таблица 2. Лекарственные препараты, принимаемые женщинами исследуемых групп во время настоящей беременности

Препарат	1-я группа (*n*=86)	2-я группа (*n*=68)	*p*-значение	ОР	95% ДИ
Метилпреднизолон, абс. (%)	12/86 (13,9)	1/68 (1,5)	0,03	9,49	1,26–71,18
Транексамовая кислота, абс. (%)	24/86 (27,9)	2/68 (2,9)	0,002	9,49	2,32–38,75
Этамзилат натрия, абс. (%)	14/86 (16,3)	2/68 (2,9)	0,02	5,53	1,30–23,53

Таблица 3. Течение настоящей беременности, ее исходы и состояние новорожденных у женщин исследуемых групп

Показатель	1-я группа (*n*=43)	2-я группа (*n*=34)	*p*-значение	ОР	95% ДИ
Неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель, абс. (%)	8/86 (9,3)	0/68 (0)	0,07	13,48	0,79–229,54
Угрожающий ранний выкидыш, абс. (%)	35/86 (39,5)	2/68 (2,9)	< 0,001	13,84	3,45–55,50
Угрожающий поздний выкидыш, абс. (%)	10/76 (13,2)	2/68 (2,9)	0,04	4,47	1,02–19,70
Плацентарная недостаточность, абс. (%)	20/76 (26,3)	4/68 (5,8)	0,004	4,47	1,61–12,44
Преэклампсия, абс. (%)	6/70 (8,5)	8/68 (11,8)	0,54	0,73	0,27–1,99
Преждевременные роды, абс. (%)	16/70 (22,8)	4/68 (5,8)	0,01	3,89	1,37–11,03
Антенатальная гибель плода, абс. (%)	4/70 (5,7)	0/68 (0)	0,14	8,75	0,48–159,43
Оперативные роды, абс. (%)	32/70 (45,7)	36/68 (52,9)	0,39	0,86	0,62–1,21
Масса новорожденного, г	3256 (551)	3425 (792)	0,33	–	–
Длина новорожденного, см	51,4 (2,6)	51,8 (4,6)	0,69	–	–
Удовлетворительное состояние новорожденного, абс. (%)	44/66 (66,7)	48/68 (70,6)	0,63	0,94	0,75–1,19
Гипоксия легкой степени, абс. (%)	2/66 (3,0)	8/68 (11,8)	0,08	0,26	0,06–1,17
Макросомия, абс. (%)	8/66 (12,1)	14/68 (20,6)	0,22	0,61	0,27–1,35
Выписка домой, абс. (%)	60/66 (90,9)	60/68 (88,2)	0,61	1,03	0,92–1,16
Перевод в детскую больницу, абс. (%)	6/66 (9,1)	6/68 (8,8)	0,96	1,03	0,35–3,03
Пребывание в детском реанимационном отделении, абс. (%)	0/66 (0)	2/68 (2,9)	0,31	0,21	0,01–4,21

ши (ОР 13,84; 95% ДИ 3,45–55,50; $p<0,001$), поздние угрожающие выкидыши (ОР 4,47; 95% ДИ 1,02–15,70; $p=0,04$), плацентарная недостаточность (ОР 4,47; 95% ДИ 1,61–12,44; $p=0,004$), преждевременные роды (ОР 3,89; 95% ДИ 1,37–11,03; $p=0,01$).

При анализе антропометрических данных отмечалось увеличение массы (3256 (551) и 3425 (792) г; $p=0,33$) и длины тела (51,4 (2,6) и 51,8 (4,6) см; $p=0,69$) новорожденных у женщин 2-й группы, однако данные показатели не были статистически значимыми.

Новорожденные дети обеих групп женщин в равной степени нуждались в переводе и лечении в условиях других отделений и больниц. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Женщины обеих групп одинаково редко консультировались у эндокринолога после завершения беременности (11/86 (12,8%) и 14/68 (20,6%); $p=0,19$) в связи с чем диагноз ГСД был снят у небольшого числа обратившихся (11/86 (12,8%) и 14/68 (20,6%); $p=0,19$).

Обсуждение

Учитывая полученные результаты, с целью профилактики развития ГСД на прегравидарном этапе и во время беременности необходимо проведение коррекции выявленных нарушений: оптимизация условий труда, консультация психолога, рациональное питание, своевременная профилактика и лечение возникших при беременности осложнений, назначение лекарственных препаратов строго по показаниям, повышение осведомленности врачей и женщин о необходимости послеродового наблюдения после перенесенного ГСД, в том числе диспансеризация с активным вызовом женщин на прием для пересмотра диагноза.

В связи с этим улучшение качества жизни, физического и психологического здоровья может быть достигнуто с помощью различных программ вмешательств путем положительного поведения в отношении контроля, связанного с диабетом. Мы рекомендуем проведение интеграционных программ, вклю-

чающих телемедицину и образовательные курсы, улучшающих качество жизни пациентов с ГСД, направленных на обеспечение здорового образа жизни у данной категории женщин, что является основой успешного лечения заболевания.

Поэтому рациональным решением данного вопроса является организация школ для женщин с ГСД, целью которых будет повышение качества жизни, обеспечение психосоциальной поддержки, коррекция расстройств пищевого поведения, обеспечение контроля беременными своего заболевания, что будет способствовать снижению частоты осложнений и неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов беременности, экономии ресурсов здравоохранения, связанных с негативными сторонами влияния ГСД.

В женских консультациях целесообразно организовать обучение женщин с ГСД по разработанной структурированной программе, включающей общие сведения о заболевании, питании, физической активности, психосоциальной поддержке, качестве жизни, самоконтроле гликемии, инсулинотерапии, послеродовом наблюдении, прегравидарной подготовке к последующей беременности.

Поскольку ГСД является междисциплинарной проблемой, необходимо привлечение к работе школ врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, нутрициологов, психологов, врачей лечебной физкультуры.

Организация «Школ для беременных женщин с ГСД» позволит ликвидировать дефицит знаний пациенток об имеющемся заболевании, контролировать состояние своего здоровья, будет способствовать достижению компенсации обмена веществ, что приведет к снижению уровня осложнений беременности и улучшению ее исходов. Повышение информированности пациентов как результат обучения создаст предпосылки для более активного их участия в процессе лечения, а реализация обучающих программ с участием акушеров-гинекологов и смежных специалистов позволит оптимизировать работу акушерско-гинекологической службы.

Заключение

Выявлено, что женщины с ранним ГСД характеризуются снижением показателей жизненной активности, социального функционирования, психического и психологического здоровья, самочувствия и настроения, более высокими показателями субклинической тревоги и субклинической депрессии, частым нервно-психическим напряжением, наличием самопроизвольных выкидышей по материнской линии, артериальной гипертензией при предыдущей беременности, привычным невынашиванием в анамнезе, приемом метилпреднизолона, транексамовой кислоты, этамзилата во время настоящей беременности, угрожающими ранними и поздними выкидышами, плацентарной недостаточностью, преждевременными родами. Женщины с поздним ГСД характеризуются частым наличием сахарного диабета 1-го типа у родственников 1-й и 2-й линии родства, более поздним менархе, дисменореей в анамнезе. Своевременная коррекция выявленных нарушений определяет акушерский и перинатальный исходы.

Литература/References

1. *Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Зубков В.В.* Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорожденного. Акушерство и гинекология. 2016; 9: 45-9. [Miroshnik E.V., Ryumina I.I., Zubkov V.V. Impact of maternal diabetes mellitus on neonatal health. Obstetrics and Gynecology. 2016; (9): 45-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.9.45-9.
2. *Радзинский В.Е., Папышева О.В., Есипова Л.Н., Старцева Н.М., Котайш Г.А.* Особенности медицинской помощи при гестационном сахарном диабете (на примере специализированного акушерского стационара). Акушерство и гинекология. 2018; 2: 108-14. [Radzinsky V.E., Papysheva O.V., Esipova L.N., Startseva N.M., Kotaish G.A. Features of medical care for gestational diabetes mellitus (in case of a specialized obstetric hospital). Obstetrics and Gynecology. 2018; (2): 108-14. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.108-114.
3. *Сухих Г.Т., Ход М.* На пути к Европейскому консенсусу по гестационному сахарному диабету. Рациональное руководство по обследованию, лечению и уходу. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 5-12. [Sukhikh G.T., Hod M. Towards a European consensus on nestational diabetes mellitus. A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Obstetrics and Gynecology. 2017; (4): 5-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.5-12.
4. *Аксенов А.Н., Бочарова И.И., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Якубина А.А., Букина М.Ю., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М.* Особенности ранней постнатальной адаптации и ведения новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(4): 75-80. [Aksenov A.N., Bocharova I.I., Bashakin N.F., Troickaja M.V., Jakubina A.A., Bukina M.Ju., Burumkulova F.F., Gur'eva V.M. Features of early postnatal adaptation and management of newborns born to mothers with gestational diabetes mellitus. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(4): 75-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201515475-80.
5. *Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Ермакова Л.Б.* Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(3): 23-30. [Lysenko S.N., Chechneva M.A., Petruhin V.A., Burumkulova F.F, Ermakova L.B. Ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016; 16(3): 23-30. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush201616323-30.
6. *Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф.* Оценка степени тяжести диабетической фетопатии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(1): 61-7. [Lysenko S.N., Chechneva M.A., Petruhin V.A., Burumkulova F.F. Assessment of the severity of diabetic fetopathy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(1): 61-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202001161.
7. *Chiefari E., Arcidiacono B., Foti D., Brunetti A.* Gestational diabetes mellitus: an updated overview. J. Endocrinol. Invest. 2017; 40(9): 899-909. https://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0607-5.
8. *Плеханова М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Овчинникова В.В.* Факторы риска развития впервые выявленной гипергликемии во время беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22(1): 74-80. [Plehanova M.A., Burumkulova F.F., Petruhin V.A., Ovchinnikova V.V. Risk factors for the development of newly diagnosed hyperglycemia during pregnancy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2022; 22(1): 74-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20222201174.
9. *Zhang C., Rawal S., Chong Y.S.* Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? Diabetologia. 2016; 59(7): 1385-90. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3979-3.
10. *Zhang C., Sundaram R., Maisog J., Calafat A.M., Barr D.B., Buck Louis G.M.* A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals

and the risk of gestational diabetes. Fertil. Steril. 2015; 103: 184-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.001.

11. *Garduño-Alanís A., Torres-Mejía G., Nava-Díaz P., Herrera-Villalobos J., Díaz-Arizmendi D., Mendieta-Zerón H.* Association between a medical nutrition therapy program and eating behavior with gestational weight gain in women with diabetes. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020; 33(24): 4049-54. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1594764.
12. *Bao W., Tobias D.K., Hu F.B., Chavarro J.E., Zhang C.* Pre-pregnancy potato consumption and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. BMJ. 2016; 352: h6898. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h6898.
13. *Mijatovic-Vukas J., Capling L., Cheng S., Stamatakis E., Louie J., Cheung N.W.* et al. Associations of diet and physical activity with risk for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2018; 10(6): 698. https://dx.doi.org/10.3390/nu10060698.
14. *Marchetti D., Carrozzino D., Fraticelli F., Fulcheri M., Vitacolonna E.* Quality of life in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review. J. Diabetes Res. 2017; 2017: 7058082. https://dx.doi.org/10.1155/2017/7058082.
15. *Pantzartzis K.A., Manolopoulos P.P., Paschou S.A., Kazakos K., Kotsa K., Goulis D.G.* Gestational diabetes mellitus and quality of life during the third trimester of pregnancy. Qual. Life Res. 2019; 28(5): 1349-54. https://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-2090-2.
16. *Ghasemi F., Vakilian K., Khalajinia Z.* Comparing the effect of individual counseling with counseling on social application on self-care and quality of life of women with gestational diabetes. Prim. Care Diabetes. 2021; 15(5): 842-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2021.05.009.
17. *Long Q., Guo J., Zhong Q., Jiang S., Wiley J., Chen J.L.* General self-efficacy and social support as mediators of the association between perceived stress and quality of life among rural women with previous gestational diabetes mellitus. J. Clin. Nurs. 2021; 30(7-8): 1026-36. https://dx.doi.org/10.1111/jocn.15648.
18. *Ansarzadeh S., Salehi L., Mahmoodi Z., Mohammadbeigi A.* Factors affecting the quality of life in women with gestational diabetes mellitus: a path analysis model. Health Qual. Life Outcomes. 2020; 18(1): 31. https://dx.doi.org/10.1186/s12955-020-01293-4.
19. *Ходжаева З.С., Снеткова Н.В., Клименченко Н.И., Абрамова М. Е., Дегтярева Е.И., Донников А.Е.* Клинико-молекулярно-генетические детерминанты формирования гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 18-24. [Khodzhaeva Z.S., Snetkova N.V., Klimenchenko N.I., Abramova M.E., Degtyareva E.I., Donnikov A.E. Clinical and molecular genetic determinants of the development of gestational diabetes mellitus. Obstetrics and Gynecology. 2019; (4): 18-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.18-24.
20. *Абрамова М.Е., Ходжаева З.С., Горина К.А., Муминова К.Т., Горюнов К.В., Рагозин А.К., Силачев Д.Н.* Гестационный сахарный диабет: скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 25-32. [Abramova M.E., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Muminova K.T., Goryunov K.V., Ragozin A.K., Silachev D.N. Gestational diabetes mellitus: screening and diagnostic criteria in early pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 25-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.25-32.
21. *Ходжаева З.С., Абрамова М.Е., Муминова К.М., Горина К.А., Фролова Е.Р., Горюнов К.В., Силачев Д.Н., Шевцова Ю.А.* Роль внеклеточных везикул плазмы как предикторов гестационного сахарного диабета в первом триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2022; 4: 76-83. [Khodzhaeva Z.S., Abramova M.E., Muminova K.M., Gorina K.A., Frolova E.R., Goryunov K.V., Silachev D.N., Shevtsova Yu.A. The role of plasma extracellular vesicles as predictors of gestational diabetes mellitus in the first trimester of pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2022; (4): 76-83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.76-83.

Поступила 14.10.2022
Принята в печать 12.12.2022
Received 14.10.2022
Accepted 12.12.2022

Сведения об авторах:
Батрак Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, +7(962)160-01-33, batrakn@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-5230-9961
Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, директор, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Ткаченко Алина Сергеевна, студентка 5 курса лечебного факультета, Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8, +7(915)810-99-52, alina.tkachenkoisma@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0550-6724
Автор, ответственный за переписку: Наталия Владимировна Батрак, batrakn@inbox.ru

Authors' information:
Natalia V. Batrak, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, +7(962)160-01-33, batrakn@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-5230-9961
Anna I. Malyshkina, Dr. Med. Sci., Professor, Director, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, 153045, Russia, Ivanovo, Pobedy str., 20; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., 8, ivniimid@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-1145-0563
Alina S. Tkachenko, 5th year student of the Faculty of Medicine, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevsky Ave., +7(915)810-99-52, alina.tkachenkoisma@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0550-6724
Corresponding author: Natalia V. Batrak, batrakn@inbox.ru

©Коллектив авторов, 2023

И.В. МЕНЖИНСКАЯ, Д.М. ЕРМАКОВА, А.Г. СЫРКАШЕВА, Ю.С. ДРАПКИНА, Н.В. ДОЛГУШИНА

АНТИТЕЛА К АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕМУ ФЕРМЕНТУ 2 У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДЕМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, И ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН

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

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) – ключевой компонент ренин-ангиотензиновой системы (РАС), влияющей на репродуктивные процессы у женщин. Антитела к АПФ2 имеют прогностическое значение при COVID-19, могут способствовать дисрегуляции РАС и нарушениям репродуктивной функции.

Цель: *Изучить распространенность и уровни аутоантител к АПФ2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и у фертильных женщин.*

Материалы и методы: *С помощью иммуноферментного анализа определяли сывороточные антитела (M, G) к АПФ2 у пациенток с бесплодием с историей COVID-19 (группа 1, n=121) и без COVID-19 в анамнезе (группа 2, n=79), а также у фертильных женщин (группа 3, n=80). Исследовали связь между антителами к АПФ2, SARS-CoV-2, антигенам щитовидной железы и гормонам.*

Результаты: *Группы 1 и 2 отличались от группы 3 высокой частотой воспалительных гинекологических заболеваний, операций на органах малого таза, самопроизвольных выкидышей и патологий щитовидной железы. У пациенток с бесплодием антитела к АПФ2 выявлялись чаще (у 40,5 и 38,8%), чем у фертильных женщин (у 20%), а их уровень был выше. Вероятность обнаружения анти-АПФ2 IgG была выше у женщин, перенесших COVID-19. Антитела к АПФ2 выраженно коррелировали с антителами к ФСГ.*

Заключение: *У пациенток с бесплодием, независимо от COVID-19 в анамнезе, отмечаются более высокая распространенность и уровни антител к АПФ2, чем у фертильных женщин. Антитела к АПФ2 ассоциируются с первичным и вторичным бесплодием и могут вовлекаться в патофизиологию бесплодия.*

Ключевые слова: *ангиотензинпревращающий фермент 2, анти-АПФ2 аутоантитела, бесплодие, COVID-19, SARS-CoV-2.*

Вклад авторов: Менжинская И.В., Долгушина Н.В. – концепция и дизайн исследования; Ермакова Д.М., Сыркашева А.Г., Драпкина Ю.С. – сбор и обработка материала; Менжинская И.В. – выполнение лабораторной части исследования, статистическая обработка данных; Менжинская И.В., Ермакова Д.М. – написание текста; Менжинская И.В., Долгушина Н.В. – редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

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: Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Сыркашева А.Г., Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В. Антитела к ангиотензинпревращающему ферменту 2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и фертильных женщин. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 71-78

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.284

©A group of authors, 2023

I.V. MENZHINSKAYA, D.M. ERMAKOVA, A.G. SYRKASHEVA, YU.S. DRAPKINA, N.V. DOLGUSHINA

ANTIBODIES TO ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2 IN INFERTILE PATIENTS WITH A HISTORY OF COVID-19 AND IN FERTILE WOMEN

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

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key component of the renin-angiotensin system (RAS) that affects fertility in women. Antibodies against ACE2 have predictive value for COVID-19 and may contribute to RAS dysregulation and reproductive failure.

Objective: *To investigate the prevalence and levels of anti-ACE2 autoantibodies in infertile patients with a history of COVID-19 and in fertile women.*

Materials and methods: *Serum anti-ACE2 autoantibodies (M, G) were determined by ELISA in infertile patients with a history of COVID-19 (group 1, n=121), without a history of COVID-19 (group 2, n=79), and in fertile women (group 3, n=80). The association between antibodies against ACE2, SARS-CoV-2, thyroid antigens, and hormones was investigated.*

Results: *Patients in groups 1 and 2 had higher rates of inflammatory gynecologic diseases, pelvic surgery, spontaneous miscarriages, and thyroid pathology than those in group 3. Anti-ACE2 antibodies were detected more frequently (40.5% and 38.8 %) and had higher levels in infertile patients than in fertile women (20%). Women with a history of COVID-19 were more likely to have anti-ACE2 IgG. Antibodies against ACE2 were significantly correlated with those against FSH.*

Conclusion: *Patients with infertility, irrespective of a history of COVID-19, have a higher prevalence and higher anti-ACE2 antibody levels than fertile women. Anti-ACE2 antibodies are associated with primary and secondary infertility, and may be involved in the pathophysiology of infertility.*

Keywords: *Angiotensin-converting enzyme 2, anti-ACE2 autoantibodies, infertility, COVID-19, SARS-CoV-2.*

Authors' contributions: Menzhinskaya: I.V., Dolgushina N.V. – conception and design of the study; Ermakova D.M., Syrkasheva A.G., Drapkina Yu.S. – material collection and analysis; Menzhinskaya I.V. – laboratory part of the study, statistical analysis; Menzhinskaya I.V., Ermakova D.M. – manuscript drafting; Menzhinskaya I.V., Dolgushina N.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was supported by the contribution of the Future Charity Fund as part of the Stop Coronavirus Together campaign.
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: Menzhinskaya I.V., Ermakova D.M., Syrkasheva A.G., Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V. Antibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in infertile patients with a history of COVID-19 and in fertile women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 71-78 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.284

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является одним из главных компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая представляет собой гормональную систему, регулирующую в организме кровяное давление, баланс жидкости и электролитов и системное сосудистое сопротивление [1]. АПФ2 преобразует компоненты провоспалительной оси РАС, такие как ангиотензин I (Анг I) и особенно ангиотензин II (Анг II), в компоненты противовоспалительной оси РАС, такие как Анг1-9 и Анг1-7 [2, 3]. Анг II действует на рецепторы ангиотензина типа 1 (АТ1) и активирует комплекс НАДФН-оксидазы, продуцирующий супероксид и стимулирующий клеточные прооксидантные и провоспалительные реакции, в то время как Анг1-7 действует на рецепторы Mas, стимулируя клеточные антиоксидантные и противовоспалительные реакции.

Научный интерес к АПФ2 особенно возрос в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 вследствие того, что АПФ2 служит основным рецептором, необходимым для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки человека; при этом повышенная экспрессия АПФ2 может способствовать усилению инфицирования клеток [4]. Дисрегуляция тканевой РАС предполагается как главный механизм развития тяжелых форм COVID-19 [5]. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 снижает содержание АПФ2 на поверхности клеток, смещая баланс РАС в сторону провоспалительной оси (оси Анг II/AT1), что приводит к воспалению, фиброзу и прогрессированию тяжести заболевания [3, 6]. Аутоантитела к АПФ2 могут способствовать усилению провоспалительных эффектов РАС и, как предполагается, возможно их использование для оценки риска развития тяжелых форм COVID-19 [7–9].

Однако важно отметить, что АПФ2 экспрессируется не только на пневмоцитах типа II, но также на клетках эндотелия, миокарда, слизистой оболочки кишечника, эндокринных желез (щитовидной железы, надпочечников) и жировой ткани, в тканях репродуктивных органов у мужчин и женщин (в яичниках, матке), а также в тканях плаценты и клетках пуповины [10–12]. Высокая экспрессия АПФ2 в плаценте предполагает возможность внутриутробного инфицирования плода SARS-CoV-2 [13].

АПФ2 является ключевым ферментом, регулирующим превращение Анг II и Анг1-7, которые оказывают важное влияние на репродуктивные процессы у женщин [12]. Анг II стимулирует синтез стероидных гормонов, способствует развитию фолликулов и созреванию ооцитов, влияет на овуляцию, инициирует менструацию через сужение сосудов спиральных артерий, поддерживает функцию желтого тела. Баланс между Анг II и Анг1-7 имеет значение в регуляции регенерации эндометрия и сократительной активности миометрия. Кроме того, Анг II повышает пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток матки и усиливает фиброз эндометрия. Анг 1-7 стимулирует синтез эстрадиола и прогестерона, способствует овуляции и мейозу в ооцитах. Уровень Анг1-7 ассоциируется с созреванием ооцитов человека [14]. Изменение

активности АПФ2 может привести к нарушению фолликулогенеза, овуляции, функции желтого тела и способствовать развитию дисфункциональных маточных кровотечений, ассоциированных с гиперпластическими процессами эндометрия [12]. Дисрегуляция РАС яичников может вовлекаться в патофизиологию синдрома поликистозных яичников и синдрома гиперстимуляции яичников [15].

На основании вышеизложенного можно предположить, что у женщин с бесплодием, особенно с историей COVID-19, могут вырабатываться аутоантитела к АПФ2, способствующие изменению функциональной активности АПФ2, дисрегуляции РАС и развитию нарушений репродуктивной функции.

В связи с этим цель настоящего исследования: изучить распространенность и уровни аутоантител к АПФ2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и у фертильных женщин.

Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены 200 женщин, проходивших обследование по поводу бесплодия в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России: группа 1 – пациентки, перенесшие COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме в период с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г. за 153 (44; 243) дня до проведения исследования (n=121); группа 2 – пациентки, не болевшие ранее COVID-19 (n=79). Тяжесть COVID-19 устанавливалась в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Критериями включения женщин в исследование для групп 1 и 2 были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст 18–45 лет, разные формы первичного и вторичного бесплодия; для группы 1– перенесенное заболевание COVID-19, подтвержденное полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и положительным тестом на IgG-антитела к SARS-CoV-2; для группы 2 – отрицательные результаты теста на IgG-антитела к SARS-CoV-2 и отсутствие заболевания COVID-19 в анамнезе.

Группу 3 (группа сравнения) составили относительно здоровые фертильные женщины репродуктивного возраста, не болевшие ранее COVID-19 (n=80). Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 45 лет, сохраненная менструальная функция, отрицательный результат исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2, отсутствие в анамнезе заболевания COVID-19.

Критерии исключения для всех групп: беременность и период лактации, острые воспалительные и инфекционные заболевания, тяжелые соматические и аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, применение гормональной и иммуномодулирующей терапии, вакцинация от COVID-19.

Идентификацию SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки проводили с использованием «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Для определения антител классов M и G к SARS-CoV-2 использовали иммунохроматографический тест «ХЕМАТест анти-SARS-CoV-2» (ООО «ХЕМА», Россия). Полуколичественную оценку уровня антител класса G к SARS-CoV-2 выполняли с помощью «Набора реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа» («ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)») производства НПО «Диагностические системы» (Россия).

Определение аутоантител (M, G) к АПФ2 проводили с помощью модификации непрямого твердофазного ИФА с использованием рекомбинантного АПФ2 человека, предоставленного ООО «ХЕМА» (Россия), конъюгатов моноклональных антител против IgM и IgG человека с пероксидазой хрена и других реагентов и буферных растворов для ИФА производства ООО «ХЕМА» (Россия). Препарат АПФ2 иммобилизовали на полистирольные микропланшеты MaxiSorp (Thermo Scientific Nunc, Дания) в концентрации 2,5 мкг/мл, образцы сыворотки крови исследовали в разведении 1:100, конъюгаты против IgM и IgG человека с пероксидазой хрена использовали в рабочих разведениях. Оптическую плотность (ОП) измеряли на фотометре MULTISKAN EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co., Китай) при длине волны 450 нм. Результат считали положительным, если средняя ОП исследуемого образца превышала среднюю ОП отрицательных контрольных сывороток более чем на два стандартных отклонения (2δ).

Для определения антител к прогестерону (ПГ) и фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) применяли описанные ранее модифицированные методики ИФА с использованием конъюгата прогестерона с БСА (Progesterone 3-(O-carboxymethyl) oxime: BSA) и высокоочищенного препарата ФСГ (Sigma-Aldrich, США), конъюгатов против IgM и IgG человека с пероксидазой хрена и реагентов для ИФА производства ООО «ХЕМА» (Россия) [16, 17].

Антитела к антигенам щитовидной железы – тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) определяли с использованием иммуноферментных наборов фирмы ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия).

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и статистических программных пакетов MedCalc v. 12 (MedCalc Software Ltd, Бельгия), Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения данных в выборках определяли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В большинстве случаев при отклонении количественных данных от нормального распределения рассчитывали медианные значения с интерквартильным размахом (Me (Q1; Q3)); для анализа применяли методы непараметрической ста-

тистики, различия между данными в двух группах оценивали с использованием U-теста Манна–Уитни, в трех группах – с использованием теста Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Качественные данные представляли абсолютными *(n)* и относительными величинами (%), для оценки различий между ними использовали тест χ^2. Для выявления корреляционной связи между переменными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Связь между антителами к АПФ2 и бесплодием оценивали по значению относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $P<0,05$.

Результаты

При сравнении клинико-анамнестических данных у женщин исследуемых групп обращает на себя внимание сопоставимость этих групп по среднему возрасту женщин, числу женщин раннего (⩽35 лет) и позднего (>35 лет) репродуктивного возраста (РРВ и ПРВ), частоте инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и соматической заболеваемости, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевыделительной системы, ЛОР-органов (табл. 1). При этом группы 1 и 2 отличались от фертильных женщин значимо меньшей частотой беременностей и родов в срок и большей частотой самопроизвольных выкидышей. Кроме того, группы 1 и 2 отличались от группы сравнения более высокой частотой таких гинекологических заболеваний, как эндометриоз и полип эндометрия, и операций на органах малого таза (тубэктомий и миомэктомий), а также заболеваний эндокринной системы, преимущественно щитовидной железы. При попарном сравнении с группой 3 в группе 1 у пациенток чаще диагностировались хронический сальпингоофорит ($P=0,03$) и миома матки ($P=0,01$), а в группе 2 – хронический эндометрит ($P=0,02$) и аденомиоз ($P=0,005$). Напротив, аллергические заболевания чаще выявлялись в группе 3 у фертильных женщин, чем в группах 1 ($P=0,04$) и 2 ($P=0,001$).

Таблица 1. Характеристика клинико-анамнестических данных женщин исследуемых групп

Показатель	Группа 1, *n*=121	Группа 2, *n*=79	Группа 3, *n*=80	Значение P***
Возраст*	34 (21; 46)	35 (21; 43)	35 (21; 44)	0,64
ПРВ (>35 лет)**	41 (33,9%)	25 (31,6%)	30 (37,5%)	0,73
РРВ (<35 лет) **	80 (66,1%)	54 (68,4%)	50 (62,5%)	0,73
Беременности в анамнезе**	51 (42,1%)	31 (39,2%)	80 (100%)	<0,001
Роды в срок**	21 (17,4%)	13 (16,5%)	80 (100%)	<0,001
Преждевременные роды**	2 (1,7%)	0	2 (2,5%)	0,39
Медицинские аборты**	11 (9,1%)	6 (7,6%)	11 (13,8%)	0,39
Самопроизвольные выкидыши**	25 (20,7%)	18 (22,8%)	5 (6,3%)	0,01
Внематочные беременности**	9 (7,4%)	5 (6,3%)	1 (1,3%)	0,15
Хронический сальпингоофорит**	13 (10,7%)	7 (8,9%)	2 (2,5%)	0,096
Аденомиоз**	5 (4,1%)	10 (12,7%)	1 (1,3%)	0,005
Эндометриоз**	36 (29,8%)	18 (22,8%)	8 (10%)	0,004
Хронический эндометрит**	8 (6,6%)	10 (12,7%)	2 (2,5%)	0,043
Миома матки**	28 (23,1%)	16 (20,3%)	7 (8,8%)	0,03
Полип эндометрия**	29 (24 %)	21 (26,6%)	4 (5%)	<0,001
Синдром поликистозных яичников**	5 (4,1%)	7 (8,9%)	2 (2,5%)	0,16
ИППП**	14 (11,6%)	10 (12,7%)	12 (15%)	0,78
Тубэктомия**	20 (16,5%)	11 (13,9%)	1 (1,3%)	0,003
Миомэктомия**	10 (8,3%)	7 (8,9%)	0	0,026
Сердечно-сосудистые заболевания **	6 (5%)	7 (8,9%)	4 (5%)	0,47
Хронические заболевания ЖКТ**	19 (15,7%)	14 (17,7%)	16 (20%)	0,73
Хронические урологические заболевания**	11 (9,1%)	12 (15,2%)	9 (11,3%)	0,42
Эндокринные заболевания **	26 (21,5%)	25 (31,6%)	5 (6,3%)	<0,001
Заболевания ЛОР-органов**	21 (17,4%)	9 (11,4%)	13 (16,3%)	0,50
Аллергические заболевания**	20 (16,5%)	7 (8,9%)	23 (28,8%)	0,004

Примечание: * – Me (Q1; Q3), тест Краскела–Уоллиса при сравнении трех групп; ** – абс. (%), тест χ^2; *** – различия значимы с учетом поправки Бонферрони при $P<0,025$.

Таблица 2. Частота выявления антител к АПФ2 классов M и G в сыворотке крови у женщин исследуемых групп

Показатель	Группа 1, *n*=121	Группа 2, *n*=79	Группа 3, *n*=80	Значение *P***
IgM*	17 (14,1%)	15 (19%)	4 (5%)	0,027
IgG*	34 (28,1%)	18 (22,8%)	12 (15%)	0,096

Примечание: * – абс. (%), тест χ^2; ** – различия значимы при *P*<0,025.

Таблица 3. Уровень антител к АПФ2 классов M и G в сыворотке крови у женщин исследуемых групп

Показатель	Группа 1, *n*=121	Группа 2, *n*=79	Группа 3, *n*=80	Значение *P***
IgM*	0,260 [0,130; 0,634]	0,276 [0,126; 0,772]	0,211 [0,149; 0,550]	0,0004
IgG*	0,324 [0,076; 0,870]	0,297 [0,098; 0,831]	0,210 [0,110; 0,739]	0,0003

Примечание: * – Me (Q1; Q3), ед. ОП, тест Краскела–Уоллиса; ** – различия значимы при *P*<0,025.

Таблица 4. Корреляционные связи между уровнями сывороточных антител к АПФ2 и гормонам у женщин в исследуемых группах

Исследуемые антитела	Группа 1, *n*=121	Группа 2, *n*=79	Группа 3, *n*=80
аАПФ2 IgM аПГ IgM	*r*=0,61 *P*<0,001	*r*=0,65 *P*<0,001	*r*=0,11 *P*=0,36
аАПФ2 IgM аФСГ IgM	*r*=0,86 *P*<0,001	*r*=0,83 *P*<0,001	*r*=0,14 *P*=0,22
аАПФ2 IgG аПГ IgG	*r*=0,32 *P*<0,00	*r*=0,2 *P*=0,08	*r*=-0,1 *P*=0,39
аАПФ2 IgG аФСГ IgG	*r*=0,61 *P*<0,001	*r*=0,59 *P*<0,001	*r*=0,28 *P*=0,013

Следует отметить, что группы 1 и 2 значимо не различались между собой по частоте гинекологических и соматических заболеваний, за исключением аденомиоза, который чаще наблюдался в группе 2 (*P*=0,024). При этом наиболее часто в этих группах диагностировались эндометриоз, миома матки, полип эндометрия, патология щитовидной железы и наблюдались самопроизвольные выкидыши. Частота первичного бесплодия в группах 1 и 2 составляла соответственно 71/121 (58,7%) и 45/79 (57%), частота вторичного бесплодия – 50/121 (41,3%) и 34/79 (43%). Пациентки группы 1 и группы 2 не различались по длительности бесплодия (4 (3–6,5) и 5 (3–6) лет (*P*=0,63)) и количеству попыток ЭКО в анамнезе соответственно (1 (1–8) и 1 (1–5) (*P*=0,37)).

В группе 1 у пациенток, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме, выявлялся высокий уровень специфических противовирусных IgG-антител к SARS-CoV-2 (индекс позитивности (ИП) составлял 6,08 (2,80–10,79)) по сравнению с не болевшими COVID-19 пациентками группы 2 (ИП 0,13 (0,12–0,96)) и женщинами группы 3 (ИП 0,12 (0,11–0, 9)) (*P*<0,001).

В анамнезе у женщин в группе 3 наиболее часто отмечались аллергические заболевания, хронические заболевания ЖКТ, заболевания ЛОР-органов, ИППП, хронические урологические заболевания и медицинские аборты.

Антитела к АПФ2 классов M и G суммарно выявлялись более часто у женщин с бесплодием, как у переболевших COVID-19 (у 47/121 (38,8%)), так и у не болевших COVID-19 (у 32/79 (40,5%)), по сравнению с фертильными женщинами (у 16/80 (20%)) (*P*=0,008). Следует отметить, что частота обнаружения антител у пациенток с бесплодием в группах 1 и 2 не различалась (*P*=0,81) и не зависела от наличия COVID-19 в анамнезе. При этом вероятность обнаружения антител к АПФ2 у пациенток с бесплодием в группах 1 и 2 была в 1,9 и 2 раза выше, чем у фертильных женщин, значения ОР составляли соответственно 1,9 [1,2–3,2] (*P*=0,008) и 2,0 [1,2–3,4] (*P*=0,007). Частота выявления антител у пациенток с первичным и вторичным бесплодием в группе 1 (у 30/71 (42,3%) и 17/50 (34%)) и в группе 2 (у 21/45 (46,7%) и 11/34 (32,4%)) значимо не различалась (*P*=0,2; *P*=0,36).

У пациенток с первичным и вторичным бесплодием, положительных на антитела к АПФ2, в анамнезе наиболее часто отмечались: эндометриоз (у 14/51 (27,5%) и 6/28 (21,4%)), миома матки (у 12/51 (23,5%) и 7/28 (25%)), полип эндометрия (у 12/51 (23,5%) и 9/28 (32,1%)), тубэктомии (у 9/51 (17,6%) и 5/28 (17,9%)), эндокринные (у 9/51 (17,6%) и 12/28 (42,9%)) и аллергические (у 8/51 (15,7%) и 4/28 (14,3%)) заболевания. При этом заболевания щитовидной железы более часто были диагностированы у серопозитивных пациенток с вторичным бесплодием (*P*=0,016).

У женщин группы сравнения, позитивных на антитела к АПФ2, в анамнезе отмечалась высокая частота аллергических заболеваний (у 7/16 (43,8%)),

заболеваний ЛОР-органов (у 3/16 (18,8%)), органов ЖКТ (у 3/16 (18,8%)) и ИППП (у 3/16 (18,8%)).

Частота выявления антител к АПФ2 классов M и G при сравнении трех групп значимо не различалась, однако отмечалась тенденция к более высокой частоте выявления антител у пациенток с бесплодием (табл. 2). При попарном сравнении групп частота обнаружения данных антител (M, G) в группах 1 и 2 также не различалась (значения P соответственно 0,36 и 0,40). В то время как частота выявления IgM-антител у пациенток с бесплодием в группах 1 и 2 и IgG-антител в группе 1 была значимо выше, чем у фертильных женщин (значения P соответственно 0,04; 0,01; 0,03). При этом вероятность обнаружения IgG-антител к АПФ2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, была в 5,6 раза выше, чем у фертильных женщин (ОР 5,6 [2,1–15,2]; P<0,001).

Сравнение сывороточных уровней антител к АПФ2 у женщин исследуемых групп выявило значительное различие между тремя группами по медианному уровню аутоантител к АПФ2, как класса M, так и класса G (табл. 3). При попарном сравнении групп значимо более высокие уровни аутоантител к АПФ2 классов M и G отмечались у пациенток с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами (P=0,001 или P<0,001). При этом средние уровни аутоантител к АПФ2 (M, G) в группах 1 и 2 значимо не различались (P=0,38; P=0,22), то есть не зависели от наличия COVID-19 в анамнезе пациенток.

При сравнении частоты выявления и медианного уровня антител к АПФ2 классов M и G у пациенток с бесплодием РРВ и ПРВ в группах 1 и 2 значимых различий не было выявлено, за исключением уровня IgM-антител к АПФ2 у переболевших COVID-19 пациенток РРВ (0,273 [0,130; 0,634] ед. ОП), который был значимо выше, чем у аналогичных пациенток ПРВ (0,224 [0,132; 0,551] ед. ОП) (P=0,015).

Кроме антител к АПФ2, у пациенток с бесплодием были выявлены антитела к гормонам (ФСГ и ПГ) и к антигенам щитовидной железы (ТПО и ТГ): в группе 1 – у 32/121 (26,4%), 28/121 (23,1%), 8/121 (6,6%) и 8/121 (6,6%) женщин соответственно; в группе 2 – у 21/79 (26,6%), 19/79 (24,1%), 3/79 (3,8%) и 3/79 (3,8%) женщин. При сравнении профиля аутоантител у пациенток с бесплодием в группах 1 и 2 была найдена прямая корреляционная связь между уровнями антител классов M и G к АПФ2 и гормонам, особенно выраженная с антителами к ФСГ (табл. 4). При этом в группах 1 и 2 у пациенток, положительных на антитела к АПФ2, значимо чаще выявлялись антитела (M, G) к гормонам (к ПГ – у 17/47 (36,2%) и 11/32 (34,4%), к ФСГ – у 28/47 (59,6%) и 17/32 (53,1%)), чем у пациенток с отрицательными результатами на антитела к АПФ2 (к ПГ – у 12/74 (16,2%) и 4/47 (8,5%), к ФСГ – у 9/74 (12,2%) и 3/32 (6,4%)) (P<0,05). У фертильных женщин аналогичные корреляционные связи были слабыми или отсутствовали. Не было выявлено корреляционных связей между IgG-антителами к АПФ2 и IgG-антителами к SARS-CoV-2 в группе 1, а также между IgG-антителами к АПФ2 и IgG-антителами к антигенам щитовидной железы во всех исследуемых группах.

Обсуждение

По данным научной литературы, уровень АПФ2 в плазме крови или моче ассоциируется с различными патологиями, такими как почечные, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения [18]. Уровни АПФ2 в плазме крови часто коррелируют с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, микроальбуминурией и нефропатией у больных сахарным диабетом [19, 20]. При этом, несмотря на более высокий уровень АПФ2 в плазме, у этих пациентов наблюдалось снижение активности фермента АПФ2 и выявлялись значительные уровни циркулирующих аутоантител против АПФ2 [21]. Предполагается, что концентрации пептидов ангиотензина, в частности Анг1-7, соотношение Анг II/Анг1-7 и уровень аутоантител к АПФ2 могут использоваться как диагностические и прогностические биомаркеры при различных воспалительных заболеваниях [22].

Недавно было показано значительное повышение уровня аутоантител к АПФ2 у пациентов с COVID-19 по сравнению с неинфицированным контролем, особенно выраженное у пациентов со средней и тяжелой формой инфекции [8]. При этом связь уровней антител с тяжестью заболевания была более выраженной у больных диабетом. Предполагается, что присутствие инфекции SARS-CoV-2 усиливает сдвиг РАС в сторону провоспалительных эффектов, так как связывание вируса с АПФ2 уменьшает уровни трансмембранного АПФ2 и переводит его в растворимую циркулирующую форму. Повышение уровня циркулирующего АПФ2 может способствовать образованию специфических аутоантител. В свою очередь, присутствие высокого уровня аутоантител к АПФ2 приводит к дальнейшему снижению активности трансмембранного АПФ2 в легких и других тканях, усилению провоспалительных ответов и более тяжелым исходам COVID-19 [9].

Важно отметить, что, по результатам настоящего исследования, антитела к АПФ2 выявлялись с высокой частотой у пациенток с бесплодием независимо от наличия COVID-19 в анамнезе, значимо чаще по сравнению с фертильными женщинами. Вероятность их обнаружения у пациенток с бесплодием была в 1,9 и 2 раза выше, чем у фертильных женщин. При этом самая высокая вероятность обнаружения IgG-антител к АПФ2 (в 5,6 раза выше) была найдена у пациенток, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме.

Пациентки с бесплодием отличались от группы сравнения более высокой частотой самопроизвольных выкидышей, воспалительных гинекологических заболеваний, операций на органах малого таза и заболеваний щитовидной железы, в частности аутоиммунного тиреоидита. Следует отметить, что антитела к АПФ2 в значительной степени ассоциировались как с первичным, так и с вторичным бесплодием; при этом частота их обнаружения при данных формах бесплодия значимо не различалась. В анамнезе у серопозитивных фертильных женщин отмечалась высокая частота аллергических заболеваний, а также хронических заболеваний ЛОР-органов, ЖКТ и ИППП.

Обращает на себя внимание более высокий уровень антител к АПФ2 у пациенток с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами и отсутствие значимого различия в уровнях этих антител у пациенток, перенесших COVID-19, и женщин, не болевших ранее этой инфекцией. Это, по-видимому, объясняется возможностью образования аутоантител к АПФ2 при других инфекционных и воспалительных заболеваниях, в частности, при гинекологических заболеваниях, таких как аднексит, эндометриоз, эндометрит, а также при аутоиммунном тиреоидите. Образованию данных антител могли способствовать предрасположенность женщин к аллергическим заболеваниям и проведение хирургических операций в прошлом.

Показано, что частота выявления и уровень антител к АПФ2 не зависят от возраста пациенток с бесплодием и не различаются у женщин РРВ и ПРВ; однако у пациенток РРВ, перенесших COVID-19, отмечался более высокий уровень IgM-антител к АПФ2.

Особый интерес представляют полученные данные о наличии прямых корреляционных связей между уровнями антител к АПФ2 и к гормонам, наиболее выраженных с антителами к ФСГ. Показано на животных моделях и у человека, что ось РАС, образованная АПФ2/Анг1-7/Mas, экспрессируется в яичниках, играет определенную роль в физиологии яичников и регулируется гонадотропными гормонами [15, 23]. Так, на животной модели при воздействии хорионического гонадотропина наблюдалось увеличение экспрессии мРНК АПФ2 и Mas в 2,1 и 3,3 раза соответственно. Так как при повышении уровня гонадотропных гормонов возрастает и уровень АПФ2, по-видимому, этим можно объяснить наличие выраженной прямой корреляционной связи между уровнями аутоантител к АПФ2 и ФСГ. Корреляционная связь между антителами к АПФ2 и ПГ может быть связана со стимулирующим влиянием компонентов РАС на стероидогенез.

Результаты проведенного исследования и научные данные о важном значении АПФ2 в регуляции РАС и поддержании репродуктивного здоровья и фертильности женщин позволяют предположить участие антител к АПФ2 в развитии нарушений репродуктивной функции, приводящих к бесплодию.

Заключение

Таким образом, антитела к АПФ2 выявляются с высокой частотой у пациенток с первичным и вторичным бесплодием, с воспалительными гинекологическими заболеваниями и заболеваниями щитовидной железы, независимо от наличия COVID-19 в анамнезе; при этом их частота выявления и сывороточный уровень значимо выше, чем у фертильных женщин, а вероятность обнаружения IgG-антител к АПФ2 выше у пациенток, перенесших COVID-19. Антитела к АПФ2 часто сочетаются и коррелируют по уровню с антителами к гормонам, особенно с антителами к ФСГ. На основании полученных данных, антитела к АПФ2 в значительной степени ассоциируются с первичным и вторичным бесплодием и могут вовлекаться в патофизиологию бесплодия у женщин.

Литература/References

1. *Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J.* et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. Circ. Res. 2020; 126(10): 1456-74. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
2. *Valenzuela R., Pedrosa M.A., Garrido-Gil P., Labandeira C.M., Navarro G., Franco R.* et al. Interactions between ibuprofen, ACE2, renin-angiotensin system, and spike protein in the lung. Implications for COVID-19. Clin. Transl. Med. 2021; 11: e371. https://dx.doi.org/10.1002/ctm2.371.
3. *Pedrosa M.A., Valenzuela R., Garrido-Gil P., Labandeira C.M., Navarro G., Franco R.* et al. Experimental data using candesartan and captopril indicate no double-edged sword effect in COVID-19. Clin. Sci. 2021; 135(3): 465-81. https://dx.doi.org/10.1042/CS20201511.
4. *Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B.* COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2021; 40(5): 905-19. https://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6.
5. *Lanza K., Perez L.G., Costa L.B., Cordeiro T.M., Palmeira V.A., Ribeiro V.T.* et al. COVID-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. Clin Sci. 2020; 134(11): 1259-64. https://dx.doi.org/10.1042/CS20200492.
6. *Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F.* The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection, Eur. J. Intern. Med. 2020; 76: 14-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037.
7. *Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., Harville T.O.* Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. PLoS One. 2021; 16(9): e0257016. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257016.
8. *Rodriguez-Perez A.I., Labandeira C.M., Pedrosa M.A., Valenzuela R., Suarez-Quintanilla J.A., Cortes-Ayaso M.* et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. J. Autoimmun. 2021; 122: 102683. https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102683.
9. *Labandeira C.M., Pedrosa M.A., Suarez-Quintanilla J.A., Cortes-Ayaso M., Labandeira-García J.L., Rodríguez-Pérez A.I.* Angiotensin system autoantibodies correlate with routine prognostic indicators for COVID-19 severity. Front. Med. 2022; 9: 840662. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.840662.
10. *Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020; 46(4): 586-90. https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9.
11. *Li M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect. Dis. Poverty. 2020; 9(1): 45. https://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x.
12. *Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G., Fei C.* Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Mol. Hum. Reprod. 2020; 26(6): 367-73. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaaa030.
13. *Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020; 174(7): 722-5. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
14. *Cavallo I.K., Dela Cruz C., Oliveira M.L., Del Puerto H.L., Dias J.A., Lobach V.N.* et al. Angiotensin-(1-7) in human follicular fluid correlates with oocyte maturation. Hum. Reprod. 2017; 32(6): 1318-24. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex072.
15. *Reis F.M., Bouissou D.R., Pereira V.M., Camargos A.F., dos Reis A.M., Santos R.A.* Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. Fertil. Steril. 2011; 95(1): 176-81. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.060.
16. *Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т.* Антипрогестероновые антитела в клинике привычной потери беременности. Иммунология. 2008; 29(1): 34-7. [Menzhinskaya I.V., Gladkova K.A.,

Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Antiprogesterone antibodies in clinic of habitualloss pregnancy. Immunology. 2008; 29(1): 34-7 (in Russian)].

17. *Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности. Иммунология. 2015; 36(1): 30-5. [Menzhinskaya I.V., Kashentseva M.M., Vanko L.V., Sukhikh G.T. Immunochemical properties of autoantibodies aganst chorionic gonadotropin in women with pregnancy loss. Immunology. 2015; 36(1): 30-5. (in Russian)].
18. *Soro-Paavonen A., Gordin D., Forsblom C., Rosengard-Barlund M., Waden J., Thorn L.* et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. J. Hypertens. 2012; 30(2): 375-83. https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
19. *Varagic J., Ahmad S., Nagata S., Ferrario C.M.* ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1–7) balance in cardiac and renal injury. Curr. Hypertens. Rep. 2014; 16(3): 420. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-014-0420-5.
20. *Park S.E., Kim W.J., Park S.W., Park J.W., Lee N., Park C.Y., Youn B.S.* High urinary ACE2 concentrations are associated with severity of glucose intolerance and microalbuminuria. Eur. J. Endocrinol. 2013; 168(2): 203-10. https://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0782.
21. *Takahashi Y., Haga S., Ishizaka Y., Mimori A.* Autoantibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. Arthritis Res. Ther. 2010; 12(3): R85. https://dx.doi.org/10.1186/ar3012.
22. *Pour S.K., Scoville C., Susan S. Tavernier S.S., Aghazadeh-Habashi A.* Plasma angiotensin peptides as biomarkers of rheumatoid arthritis are correlated with anti-ACE2 auto-an https://dx.doi.org/tibodies level and disease intensity. Inflammopharmacology. 2022; 30(4): 1295-302. https://dx.doi.org/10.1007/s10787-022-01008-9.
23. *Pereira V.M., Reis F.M., Santos R.A.S., Cassali G.D., Santos S.H.S., Honorato-Sampaio K., dos Reis A.M.* Gonadotropin Stimulation Increases the Expression of Angiotensin-(1–7) and Mas Receptor in the Rat Ovary. Reprod. Sci. 2009; 16(12): 1165-74. https://dx.doi.org/10.1177/1933719109343309.

Поступила 30.11.2022
Принята в печать 07.02.2023
Received 30.11.2022
Accepted 07.02.2023

Сведения об авторах:

Менжинская Ирина Владимировна, д.м.н., в.н.с., лаборатория клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, i_menzinskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ермакова Дарья Михайловна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(906)555-79-97, daria.ermakova.97@bk.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., с.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, a_syrkasheva@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(495)531-44-44, yu_drapkina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-49-77, n_dolgushina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Irina V. Menzhinskaya, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, i_menzinskaya@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

Darya M. Ermakova, Postgraduate Student, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(906)555-79-97, daria.ermakova.97@bk.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

Anastasia G. Syrkasheva, PhD, Senior Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, a_syrkasheva@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

Yulia S. Drapkina, PhD, Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, yu_drapkina@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

Natalia V. Dolgushina, 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(495)438-49-77, n_dolgushina@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117997.

©Коллектив авторов, 2023

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ[4], К.Ю. КРЫЛОВ[3], Т.А. МАКАРЕНКО[2],
В.И. МАТУХИН[1], Н.Н. РУХЛЯДА[1,3], В.Б. ЦХАЙ[2]

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ОПЫТ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ АДЕНОМИОЗА И ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ИСХОДОВ

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
[3]ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аденомиоз – разновидность доброкачественного патологического процесса, при котором ткань эндометриоза поражает мышечной слой матки. Главный принцип оперативного вмешательства – удаление ткани миометрия с инвазией эндометриоза. Распространенность аденомиоза колеблется от 5 до 70%. В возрасте до 40 лет заболевание поражает 2 из 10 женщин, тогда как между 40 и 50 годами заболеваемость возрастает до 8 из 10 женщин. Однако частоту возникновения аденомиоза установить сложно из-за отсутствия унифицированного определения и диагностических критериев, основанных на неинвазивных диагностических методах. Частота его выявления в популяции, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 61%.

В данной статье представлены хирургические методики иссечения аденомиоза с дальнейшим выполнением репродуктивной функции пациентки. Сотрудниками кафедры акушерского профиля КрасГМУ (проф. Цхай В.Б. и д.м.н. Макаренко Т.А.) с 2012 г. выполняются оперативные вмешательства по поводу иссечения аденомиоза по методике Х. Осада у пациенток с диффузными формами аденомиоза при размерах матки от 10 до 22 недель беременности. Также мы показали оригинальный подход к наложению швов на матку при оперативном вмешательстве. Сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии СПбГПМУ (проф. Рухляда Н.Н. и к.м.н. Крылов К.Ю.) выполнены 242 операции, из которых 172 – с целью восстановления фертильности, при этом общее число наступивших беременностей составило 74 (43,1%, или 30,5% числа всех вмешательств).

***Заключение:** Учитывая наш опыт оперативных вмешательств методом лапаротомии, можно сделать вывод, что не существует единой техники при хирургическом лечении аденомиоза – выбор разрезов и способ ушивания миометрия зависят как от размеров матки, так и от особенностей расположения пораженного миометрия, его симметричности и равномерности, а также от объема остающейся здоровой ткани и формы дефекта.*

***Ключевые слова:** аденомиоз, аденомиомэктомия, лапароскопия, лапаротомия, беременность, разрыв матки.*

Вклад авторов: Беженарь В.Ф., Рухляда Н.Н., Цхай В.Б. – концепция и дизайн исследования; Беженарь В.Ф., Макаренко Т.А., Рухляда Н.Н., Цхай В.Б. – сбор и обработка материала; Крылов К.Ю. – статистическая обработка данных; Крылов К.Ю., Матухин В.И. – написание текста; Беженарь В.Ф., Н.Н. Рухляда – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Крылов К.Ю., Макаренко Т.А., Матухин В.И., Рухляда Н.Н., Цхай В.Б. Хирургический опыт операций по поводу аденомиоза и оценка репродуктивных исходов. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 79-86
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.263

©A group of authors, 2023

V.F. BEZHENAR[4], K.YU. KRYLOV[3], T.A. MAKARENKO[2], V.I. MATUKHIN[1], N.N. RUKHLYADA[1,3], V.B. TSKHAY[2]

EXPERIENCE WITH SURGERY FOR ADENOMYOSIS AND ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE OUTCOMES

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia
[3]I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care, Saint Petersburg, Russia
[4]Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Adenomyosis is a variety of the benign pathological process, in which tissue in endometriosis affects the muscular layer of the uterus. The main principle of surgical intervention is the removal of myometrial tissue with invasion of endometriosis. The prevalence of adenomyosis ranges from 5 to 70%. The disease affects 2 in 10 women under the age of 40 years, while the incidence rises to 8 in 10 women between the ages of 40 and 50 years. However, the incidence of adenomyosis is difficult to determine due to the lack of a unified definition and diagnostic criteria based on noninvasive diagnostic methods. Its detection rate in the population varies from 10 to 61% according to different authors.

This paper presents surgical procedures for adenomyosis excision in the patient to perform her further reproductive function. Since 2012, by using the procedure described by H. Osada, the researchers (Prof. V.B. Tskhay and T.A. Makarenko, MD) of the Department of Obstetrics, Krasnoyarsk State Medical University, have been performing surgical interventions for excision of adenomyosis in patients with its diffuse forms and uterine sizes at 10 to 22 weeks' gestation. The authors have also shown an original approach to suturing the uterus during surgery. The researchers (Prof. N.N. Rukhlyada and K.Yu. Krylov, PhD) of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, did 242 operations, of which 172 were performed to restore fertility; moreover, the total number of pregnancies that had occurred was 74 (43.1% or 30.5% of all the interventions).

***Conclusion:** Considering our experience of surgical interventions by laparotomy, we can conclude that there is no unified technique for the surgical treatment of adenomyosis – the choice of incisions and the way of suturing the myometrium depend both on the size of the uterus and on the location of the affected myometrium, its symmetry and uniformity, as well as on the volume of remaining intact tissue and the form of the defect.*

***Keywords:** adenomyosis, adenomyomectomy, laparoscopy, laparotomy, pregnancy, uterine rupture.*

Authors' contributions: Bezhenar V.F., Rukhlyada N.N., Tskhay V.B. – concept and design of the investigation; Bezhenar V.F., Makarenko T.A., Rukhlyada N.N., Tskhay V.B. – material collection and processing; Krylov K.Yu. – statistical data processing; Krylov K.Yu., Matukhin V.I. – writing the text; Bezhenar V.F., Rukhlyada N.N. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: This investigation has not been sponsored.
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: Bezhenar V.F., Krylov K.Yu., Makarenko T.A., Matukhin V.I., Rukhlyada N.N., Tskhay V.B. Experience with surgery for adenomyosis and assessment of reproductive outcomes. usherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 79-86 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.263

Аденомиоз – это заболевание, характеризующееся инвазией эндометрия в миометрий, что приводит к увеличению матки, образованию аденомиотических опухолей, обильным менструальным и межменструальным кровотечениям и периодическим болям [1–4]. Микроскопически отмечаются эктопические неопухолевые эндометриальные железы и строма, окруженные гипертрофическим и гиперплазированным миометрием [5, 6]. Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20% [7].

Распространенность аденомиоза колеблется от 5 до 70%. В возрасте до 40 лет заболевание поражает 2 из 10 женщин, тогда как между 40 и 50 годами заболеваемость возрастает до 8 из 10 женщин. Однако частоту возникновения аденомиоза установить сложно из-за отсутствия унифицированного определения и диагностических критериев, основанных на неинвазивных диагностических методах [8]. Частота его выявления в популяции, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 61% [9–12]. После гистерэктомий в препаратах частота обнаружения аденомиоза достигает 46–70% в популяции [13]. Нет ни патогномоничных клинических признаков аденомиоза, ни лапароскопических критериев, которые можно было бы применить для диагностики данного заболевания [14].

Аденомиоз ранее диагностировали у женщин в пременопаузе только на основании патологоанатомического исследования после гистерэктомии [15, 16]. В настоящее время диагностика основывается на таких методах визуализации, как трансвагиналь-

ное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография [17]. В трети случаев аденомиоз протекает бессимптомно. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются меноррагия (до 50% пациенток), дисменорея (30%) и метроррагия (20%), а также другие проявления, такие как увеличение матки и бесплодие [18].

Литературные данные

Впервые хирургическое лечение аденомиоза с сохранением репродуктивной функции предложил Van Praagh I. в 1952 г. [19]. В 1991 г. была выполнена резекция пораженного миометрия у 37 пациенток. После хирургического лечения у 6 пациенток наступила беременность, в дальнейшем разрешившаяся родами во всех случаях [20]. В 1993 г. был выполнен ряд оперативных вмешательств с использованием вышеупомянутой методики у 28 пациенток, при этом, как пишет в статье Fedele L. et al. [21], из 18 пациенток, планирующих беременность, 13 достигли ожидаемого результата,

Во время операции часто происходит вхождение в полость матки, поэтому восстановить дефект матки после консервативной органосохраняющей операции при аденомиозе сложнее, чем при миоме матки [22], что приводит к плохому заживлению дефекта матки или несостоятельности рубца на матке после операции. Рубцы на матке после консервативной органосохраняющей операции по поводу аденомиоза могут быть несостоятельными, потому что дефект может содержать очаги аденомиоза.

Сниженная сила растяжения матки также может оказаться недостаточной для будущей беременности [23]; в связи с этим можно ожидать большей вероятности разрыва матки после консервативной органосохраняющей операции по поводу аденомиоза во время беременности.

В недавнем исследовании Saremi A.T. сообщалось о клиновидной резекции стенки матки вплоть до эндометрия после сагиттального разреза тела матки [24]. Реконструкция стенки матки выполняется непрерывным горизонтальным матрасным швом, затем накладывался серо-серозный шов внутрь для снижения риска спаек. Из 103 пациенток с проведенным оперативным лечением 70 пытались забеременеть в течение периода исследования; из них 21 (30%) достигла клинических беременностей, в 16 (22,8%) случаях беременности закончились успешными живорождениями.

К вариантам радикального удаления аденомиоза относится метод тройного лоскута. Эта методика аденомиомэктомии основана на совершенно новой идее [24]. Метод включает реконструкцию дефекта стенки матки с использованием оставшейся нормальной мышцы матки. В исследовании Osada H. et al. 2017 г. [25], включающем 113 женщин после проведения операции по этому методу, было показано, что в течение 6 месяцев кровоснабжение в зоне операции нормализовалось почти во всех случаях (92/113, 81,4%). Из 62 женщин, планировавших беременность, 46 забеременели и 32 родили здорового ребенка путем планового кесарева сечения. Случаев разрыва матки не было. За период исследования (27 лет) было зафиксировано только 4 случая (3,5%) рецидивов, требовавших повторного хирургического лечения.

Лапароскопический хирургический метод включает продольный [25] или поперечный [25, 26] разрез стенки матки по ходу аденомиомы. Затем проводят резекцию аденоматоза монополярной иглой или лазерным ножом [26]. Далее производят ушивание полости эндометрия при перфорации и ушивание стенки матки (что может быть выполнено в серозно-мышечном слое, в два и более слоев или методом двойного лоскута) [26].

В отчете о лапароскопической аденомиомэктомии, включавшем случаи разрыва матки [27], 141 пациентка с очаговым аденомиозом подвергалась иссечению пораженных участков с использованием лазерной энергии. После удаления аденомиоза мышечный слой матки ушивали непрерывным швом (синтетические рассасывающиеся нити 2-0). В общей сложности 102 женщины планировали беременность, а общая клиническая частота наступления беременности составила 31,4% (32/102). Когда женщин разделили на возрастные группы (младше 40 лет и старше 40 лет), частота наступления клинической беременности составила 41,3% и 3,7% соответственно. Kodama K. et al. [27] сообщили о случаях 71 пациентки с очаговым аденомиозом, которым была проведена монополярная резекция пораженных участков, включая случаи разрыва матки [28, 29]. Из пациенток, перенесших операцию, 32 (45,1%) планировали беременность. У 16 женщин наступила клиническая беременность, в том числе у 3 (18,7%) – самопроизвольный аборт, 13 родили живых младенцев (частота родов 40,6%; таблица).

Первое сообщение о разрыве матки при беременности после лапароскопической аденомиомэктомии было описано Wada S. et al. в 2006 г., что, вероятно, было связано с многоплодной беременностью. Лапароскопическую аденомиомэктомию очагового аденомиоза проводили с использованием монополярной энергии, а оставшийся миометрий сшивали 1-0 полиглекапроном в два слоя [30–33]. Пациентка забеременела через 10 месяцев после аденомиомэктомии, но произошел спонтанный разрыв матки по рубцу на 30-й неделе беременности. Несмотря на это, два ребенка, весом 1585 г и 1545 г, были рождены путем кесарева сечения, с оценкой по шкале Апгар 5 из 9 баллов. Разрыв стенки матки длиной 7 см был успешно восстановлен после возмещения кровопотери в объеме 2600 мл [32, 33].

Удаление аденомиоза лапароскопическим способом может привести к неполноценному устранению мышечных дефектов по сравнению с лапаротомическим доступом, что может повышать риск разрыва матки [34].

Исследователи обнаружили, что безопасная альтернатива миомэктомии путем лапаротомии технически проще, чем лапароскопическая миомэктомия, и позволяет полноценно реконструировать стенку матки, при этом требуется меньше времени для выполнения операции [35–37].

Таблица. Показатели фертильности после выполненных аденомиомэктомий (% рассчитан от числа наступивших беременностей)

Автор, год	Число случаев	Доступ	Планировали беременность	Беременность наступила	Самопроизвольный аборт, абс. (%)	Роды, абс. (%)	Разрыв матки, абс. (%)
Kawamura et al., 1991 [20]	29	ЛТ	29	9	2 (22,2)	7 (77,8)	0
Kikuchi et al., 2004 [17]	24	ЛТ	16	7	2 (28,6)	5 (71,4)	0
Yoshiki et al., 2004 [34]	67	ЛТ	40	8	1 (12,5)	7 (87,5)	1 (12,5)
Suginami et al., 2008 [32]	138	ЛТ	74	24	–	24 (100)	2 (8,3)
Honda et al., 2009 [35]	51	ЛТ	51	22	7 (31,8)	15 (68,2)	0
Fujishita et al., 2010 [36]	41	ЛТ	31	12	5 (41,7)	7 (58,3)	0
Nishimoto et al., 2011 [23]	14	ЛТ	14	3	0	3	0
Kishi et al., 2014 [37]	141	ЛС	102	42	10 (23,8)	32 (76,2)	1 (2,4)
Tanaka et al., 2014 [38]	11	ЛС	11	11	3 (27,3)	8 (72,7)	1 (9,1)
Kodama et al., 2015 [27]	71	ЛС	32	16	3 (18,7)	13 (81,3)	1 (6,3)
Nishida et al., 2016 [39]	1349	ЛТ	Нет данных	221	45 (20,3)	176 (79,6)	5 (2,3)
Kitade et al., 2017 [15]	74	ЛС	31	13	4 (30,8)	9 (69,2)	0
Osada et al., 2017 [16]	113	ЛС+ЛТ	62	46	14 (30,4)	32 (69,6)	0
Fedele et al., 1993 [21]	28	ЛТ	18	18	8 (44,4)	10 (55,6)	0
Grimbizis et al., 2014 [40]	6	ЛТ	2	0	0	0	0
Kim et al., 2014 [41]	11	ЛС+ЛТ	5	н/д	Нет данных	0	0
Saremi et al., 2014 [24]	103	ЛТ	70	21	4 (19,1)	17 (81)	2 (9,5)
Huang et al., 2015 [42]	94	ЛС+ЛТ	10	0	0	0	0
Рухляда Н.Н. и соавт., 2022	242	ЛТ	171	74	10 (13,5)	55 (74,3)	1 врастание плаценты
Цхай В.Б. и соавт. 2022	58	ЛТ	32	8	3	5	0
Беженарь В.Ф. и соавт., 2022	78	ЛС+ЛТ	Нет данных	–	–	–	–
Итого	2743	–	–	531	121	425	13

ЛТ – лапаротомия, ЛС – лапароскопия.

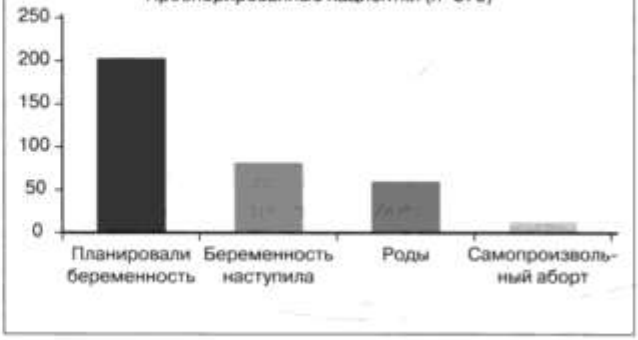
Хирургический опыт авторов

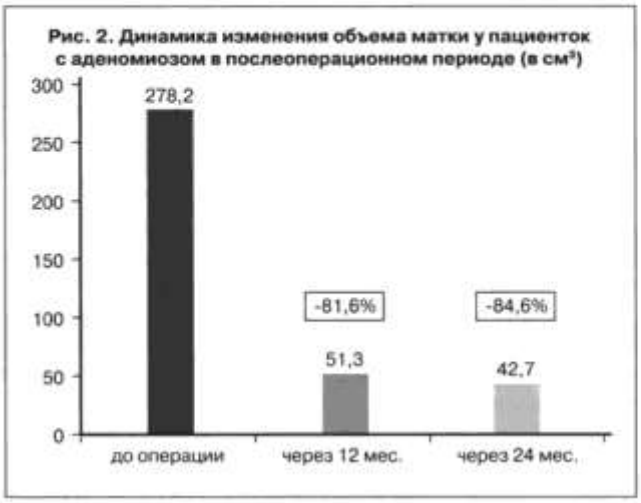
Сотрудниками кафедры акушерского профиля КрасГМУ (проф. Цхай В.Б. и д.м.н. Макаренко Т.А.) с 2012 г. выполняются оперативные вмешательства иссечения аденомиоза по методике Х. Осада у пациенток с диффузными формами аденомиоза при размерах матки от 10 до 22 недель беременности (рис. 1). За период с июня 2012 г. до июня 2022 г. были прооперированы 58 пациенток. Большинство женщин имели клиническую симптоматику, характерную для тяжелых форм диффузного аденомиоза, – обильные менструации, хронические тазовые боли, диспареуния, постгеморрагическая анемия, низкое качество жизни.

В 48,1% (28/58) случаев отмечалось сочетание диффузного аденомиоза и миомы матки. У 40/58 пациенток (68,9%) отмечалось бесплодие, ассоциированное с данным заболеванием. В то же время в 31,03% (18/58) случаев удаление аденомиоза выполнялось пациенткам старшей возрастной категории (от 40 до 49 лет), не заинтересованным в беременности, у которых были выраженная клиническая симптоматика аденомиоза и низкое качество жизни; при этом все они были заинтересованы в сохранении матки.

Для улучшения результатов оперативного лечения в послеоперационном периоде нами был предложен протокол гормональной терапии [38, 39],

Рис. 1. Показатели фертильности после выполнения аденомиомэктомии. Общие данные авторов (проф. Цхай В.Б. и соавт., проф. Рухляда Н.Н. и соавт., проф. Беженарь В.Ф. и соавт.)





рассчитанный на 12 месяцев терапии и включающий назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в течение первых 6 месяцев и прогестагенов (диеногест) в течение последующих 6 месяцев. Одновременно с гормональной терапией с первых дней послеоперационного периода всем пациентам проводилась эпигенетическая терапия растительными препаратами (индол-3-карбинол в сочетании с эпигаллокатехин-3-галлатом) в течение 12 месяцев. После прекращения медикаментозного лечения у всех пациенток исчезали симптомы аномальных маточных кровотечений.

Для оценки состояния матки и выявления возможных рецидивов аденомиоза всем пациенткам не менее одного раза в год выполнялось ультразвуковое исследование. Через 12 и 24 месяцев после проведенной операции иссечения аденомиоза у всех пациенток размеры и объем матки не превышали нормальных значений. Мы отметили статистически значимое снижение объема матки в среднем на 81,6% по сравнению с первоначальным через 12 месяцев и на 84,6% – через 24 месяца ($p<0,001$) после операции (рис. 2).

Беременность наступила у 8/32 (25%, или 20% числа всех вмешательств) женщин, заинтересованных в восстановлении репродуктивной функции. Еще у 8 женщин с бесплодием с момента операции прошло менее 12 месяцев, что крайне нежелательно для наступления беременности после операции.

Период контрацепции после оперативного лечения аденомиоза варьирует в зависимости от мнения лечащего врача, но все же в большинстве учреждений рекомендуют период контрацепции не менее 6–12 месяцев [40–42].

У 5 пациенток беременность закончилась рождением живых доношенных детей (все путем кесарева сечения), при этом все беременности наступили спонтанно. У 2 пациенток – замершая беременность (в сроке 8 и 12 недель), у 1 пациентки – поздний самопроизвольный выкидыш двойней (в сроке 18 недель). Во всех этих трех случаях беременность наступила в результате ЭКО. У всех 5 пациенток беременность протекала относительно благополучно. С ранних сроков беременности все женщины получали достаточно длительную прогестероновую поддержку (минимально до 24 недель, максимально до 32 недель) [43, 44]. 4 пациенткам проведено плановое кесарево сечение в 38 недель беременности; в одном наблюдении пациентка была родоразрешена в 39 недель в экстренном порядке (в связи с поздней госпитализацией). Такие показатели новорожденных, как масса тела и оценка по шкале Апгар, во всех наблюдениях были нормальными.

Сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии СПбГПМУ (проф. Рухляда Н.Н. и к.м.н. Крылов К.Ю.) были выполнены 242 операции, из которых 172 – с целью восстановления фертильности, при этом общее число наступивших беременностей составило 74/172 (43,1%, или 30,5% от числа всех вмешательств) (рис. 1). В остальных случаях целью операции являлись нормализация объема менструальной кровопотери и ликвидация болевого синдрома при отказе от предложенной гистерэктомии. Репродуктивные исходы распределились следующим образом: спонтанный аборт при сроках до 22 недель гестации – 10 случаев, 55 – роды, из них 23 – преждевременные (13,5, 74,3 и 31,1% соответственно). Таким образом, общая доля «успешных беременностей» составила 39,1% числа заинтересованных в рождении. Сообщается, что эффективность миомэктомии с лапароскопической ассистенцией, которая была описана Nezhat C. et al., достаточно высока [44–47]. Только 5 беременностей возникли спонтанно, все остальные – в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

За период с января 2018 г. по сентябрь 2022 г. в клинике акушерства и гинекологии ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова прооперированы 78 пациенток с аденомиозом. При этом в 2018 г. прооперированы 13/78 пациенток (16,7%), в 2019 г. – 10/78 (12,8%), в 2020 г. – 18/78 (23,1%), в 2021 г. – 22/78 (28,2%) и в 2022 г. – 15/78 (19,2%). У всех пациенток при гистологическом исследовании подтвержден аденомиоз.

Возраст пациенток варьировал от 23 до 45 лет, средний возраст составил 37,6±4,99 года. При анализе исследовались пациентки репродуктивного возраста (18–45 лет).

Основные клинические проявления заболевания у данной группы пациенток распределились между обильными маточными кровотечениями – 54 пациентки, бесплодием – 20, синдромом хронической тазовой боли – 49, альгодисменореей – 49 и межменструальными кровяными выделениями – 5. Наиболее часто встречалось сочетание различных клинических проявлений –в 82% (64/78); у 6,4% (5/78) женщин заболевание проявлялось только бесплодием, в 2,6% (2/78) – межменструальными кровяными выделениями, в 3,9% (3/78) – синдромом хронической тазовой боли и у 5,1% (4/78) – обильными маточными кровотечениями.

Выполняемый объем операции в исследуемой группе пациенток: миометрэктомия (операция Осада) – в 10% (8/78) и иссечение узла аденомиоза – в 90% (70/78). При этом половине пациенток с миометрэктомией (4/8) операция была выполнена лапаротомическим доступом, остальным 50% (4/8) проведено сочетание лапаротомии с лапаро-

скопией. Иссечение узла аденомиоза произведено преимущественно лапароскопическим доступом – 74,3% (52/70) пациенткам, при гистерорезектоскопии – 21,4% (15/70) и при сочетании лапароскопии и гистероскопии – в 4,3% (3/70).

При анализе анамнестических данных, инструментальных методов исследования, объема проведенного оперативного лечения и данных гистологического исследования в исследуемой группе диагноз аденомиоза был единственным у 18% (14/78) пациенток, в сочетании с другими гинекологическими заболеваниями – у 82% (64/78). Среди наиболее часто встречавшихся сопутствующих гинекологических заболеваний были миома матки – у 43,7% (28/64), миома матки в сочетании с наружным генитальным эндометриозом – у 21,9% (14/64), наружный генитальный эндометриоз – у 18,8% (12/64), полип эндометрия – у 7,8% (5/64) и киста яичника – у 7,8% (5/64).

В раннем послеоперационном периоде гормональная терапия была назначена 38,5% (30/78) пациенток: 16/30 принимали агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, из них 2/16 после приема агонистов получали дидрогестерон; диеногест получали 7/30 пациенток, дидрогестерон – 1/30, левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему – 2/30; 1 пациентке был назначен селективный модулятор рецептов прогестерона, 3/30 – комбинированные оральные контрацептивы. Остальным 48/78 пациенткам гормональная терапия назначалась после получения результатов гистологического исследования.

Заключение

Учитывая наш опыт оперативных вмешательств методом лапаротомии, можно сделать вывод, что не существует единой техники при хирургическом лечении аденомиоза. Выбор разрезов и способ ушивания миометрия зависят как от размеров матки, так и от особенностей расположения пораженного миометрия, его симметричности и равномерности, а также от объема остающейся здоровой ткани и формы дефекта. В некоторых случаях толщина и плотность стенок мышечного слоя матки после иссечения аденомиоза не позволяют полноценно восстановить матку, что заставляет хирурга выполнять пластику миометрия с помощью прилежащих тканей.

Литература/References

1. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М.* Аденомиоз: возможности и перспективы эндохирургического лечения с учетом морфологического строения миометрия, эндометрия и яичников. Журнал акушерства и женских болезней. 2002; 51(3): 28-31. [Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. Adenomyosis: possibilities and prospects of endosurgical treatment, taking into account the morphological structure of the myometrium, endometrium and ovaries. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2002; 51(3): 28-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD91084.
2. *Leyendecker G., Kunz G., Kissler S., Wildt L.* Adenomyosis and reproduction. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2006; 20(4): 523-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.01.008.
3. *Vercellini P., Consonni D., Barbara G., Buggio L., Frattaruolo M.P., Somigliana E.* Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2014; 28(6): 704-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.006.
4. *Pelage L., Fenomanana S., Brun J.L., Levaillant J.M., Fernandez H.* Treatment of adenomyosis (excl uding pregnancy project). Gynecol. Obstet. Fertil. 2015; 43(5): 404-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.03.016.
5. *Deffieux X., Fernandez H.* Physispathologic, diagnostic and therapeutic evolution in the management of adenomyosis: review of the literature. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2004; 33(8): 703-12. https://dx.doi.org/10.1016/s0368-2315(04)96631-8.
6. *Somigliana E., Chiodini A., Odorizzi M.P., Pompei F., Viganò P.* The therapy of endometriosis. New prospects. Minerva Gynecol. 2003; 55(1): 15-23.
7. *Дамиров М.М.* Аденомиоз. М.: БИНОМ; 2004. 384с. [Damirov M.M. Adenomyosis. Moscow: BINOM; 2004. 384p. (in Russian)].
8. *Koch J., Rowan K., Rombauts L., Yazdani A., Chapman M., Johnson N.* Endometriosis and Infertility - a consensus statement from ACCEPT. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 52(6): 513-22. https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01480.x.
9. *Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф.* Эндометриоидная болезнь. СПб.: Изд-во Н-Л; 2002. 452с. [Baskakov V.P., Tsvelev Yu.V., Kira E.F. Endometrioid disease. St Petersburg: N-L Publ.; 2002. 452p. (in Russian)].
10. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы. М.: Медицина; 2006. 416с. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Moscow: Medicine; 2006. 416p. (in Russian)].
11. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз: диагностика и лечение. М: ГЭОТАР-Мед; 2002.104с. [Ischenko A.I., Kudrina E.A. Endometriosis: diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Med; 2002.104p. (in Russian)].
12. *Korczynski J., Sobkiewicz S.* [Adenomiosis. Diagnostic technique and treatment. Ginekol. Pol. 2001; 72(5): 317-21.
13. *Рухляда Н.Н.* Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. Цвелев Ю.В., ред. СПб.: ЭЛБИ; 2004. 205с. [Rukhlyada N.N. Diagnosis and treatment of manifest adenomyosis. Tsvelev Yu.V., ed. St Petersburg: ELBI; 2004. 205p. (in Russian)].
14. *Радзинский В.Е., Гус А.И., Семиатов С.М., Бутарева Л.Б.* Эндометриоз: учебно-методическое пособие. М.; 2001. 52с. [Radzinsky B.E., Gus A.I., Semiyatov S.M., Butareva L.B. Endometriosis: textbook. Moscow; 2001. 52p. (in Russian)].
15. *Kitade M., Kumakiri K., Kuroda J., Jinushi M., Ujihira Y., Ikuma K., Ozaki R.* et al. Shikyusenkinsho gappei-funin ni taishite fukukukyoka-shikyu-onzon-ryoho wa yukoka?–jutsugo-ninshinritsu to senko-shujutsu no umu ni yoru shusanki-yogo no kento. [Is laparoscopic uterine preservation surgery effective against infertility associated with uterine adenomyosis? A study of perinatal prognosis by postoperative pregnancy rate and the presence of prior surgery]. J. Jpn. Soc. Endometriosis. 2017; 38: 70. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032.
16. *Osada H., Nagaishi M., Teramoto S.* Shikyukin furappuho niyoru shikyu-senkinsho tekishutsujutsu: Rinshoteki choki-yogo oyobi shikyuharetsuyobokoka no kento. [Adenomyomectomy by uterine muscle flap method: clinical outcome and investigation of the preventive effect on uterine rupture]. Obstet. Gynecol. (Tokyo). 2017; 84: 1303-15.
17. *Kikuchi I., Takeuchi H., Aida T., Kitade M., Shimanuki H., Kinoshita K.* To-in deno shikyusenkinsho ni okeru ninyo no onzon shujutsu no kento. [A study of fertility preservation surgery in uterine adenomyosis.]. Obstet. Gynecol. Surg, Medical View Tokyo. 2003; 14: 93-9.
18. *Ota Y., Hada T., Natsuura T., Kanao H., Takaki Y., Kojima N.* et al. To-in deno fukukukyoka shikyusenkinsho-setsujojutsu: Byoso no keijo ni chumokushita jutsushiki no tsukaiwake. [Convex lens resection of adenomyosis with laparoscopic adenomyomectomy in our hospital.]. J. Jpn. Soc. Endometriosis. 2008; 29: 85-90.
19. *Van Praagh I.* Conservative surgical treatment for adenomyosis uteri in young women: Local excision and metroplasty. Can. Med. Assoc. J. 1965; 93(22): 1174-5.

20. *Kawamura R., Mishima Y., Nakagome H., Iwaki A., Kanemaki Y.* Shikyusenkinsho ni taisuru kenbikyo-ka-shujutsu. [Microsurgical treatment for uterine adenomyosis.]. J. Jpn. Soc. Gynec. Microsurgery. 1991; 4: 18-21.
21. *Fedele L., Bianchi S., Zanotti F., Marchini M., Candiani G.B.* Fertility after conservative surgery for adenomyomas. Hum. Reprod. 1993; 8(10): 1708-10. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137919.
22. *Nabeshima H., Murakami T., Terada Y., Noda T., Yaegashi N., Okamura K.* Total laparoscopic surgery of cystic adenomyoma under hydroultrasonographic monitoring. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 2003;10(2): 195-9. https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60298-8.
23. *Nishimoto M., Nabeshima H.* Shikyusenkinkakushutsujutu.[Adenomyomectomy]. J. Obstet. Gynecol. Prac. (Tokyo). 2011; 60: 1001-7.
24. *Saremi A.T., Bahrami H., Solehian P., Hakak N., Poolad A.* Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reprod. Biomed. Online. 2014; 28(6): 753-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.008.
25. *Osada H.* Shikyusenkinsho. [Uterine adenomyosis]. In: Osada H. Jissen fujinka fukkukyoka-shujutsu. [Laparoscopy for gynecology: a comprehensive manual and procedure DVD]. Tokyo: Medical View; 2009: 118-53.
26. *Struble J., Reid S., Bedaiwy M.A.* Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. J. Minim. Invasive Gynecol. 2016; 23(2): 164-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.09.018.
27. *Kodama K., Shirane A., Yamanaka A., Yanai S., Nakajima S., Hukuda M.* et al. Fukukukyoka shikyusenkinsho-tekishutsujutsu go ni shikyuharetsu, yuchakutaiban wo mitome shikyutekishutsu ni itatta ichi-shorei. [A case of hysterectomy due to uterine rupture and placenta accreta after laparoscopic adenomyomectomy]. J. Jpn. Soc. Endometriosis. 2015; 36: 189-92.
28. *Ofir K., Sheiner E., Levy A., Katz M., Mazor M.* Uterine rupture: risk factors and pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189(4): 1042-6. https://dx.doi.org/10.1067/s0002-9378(03)01052-4.
29. *Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И.* Возможности органосохраняющих операций при аденомиозе в аспекте репродуктивной функции. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 120-4. [Rukhlyada N.N., Krylov K.Yu., Biryukova E.I. Possibilities of organ-sparing surgery for adenomyosis in the context of reproductive function preservation. Obstetrics and Gynecology. 2018; (7): 120-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.120-124.
30. *Morimatsu Y., Matsubara S., Higashiyama N., Kuwata T., Ohkuchi A., Izumi A.* et al. Uterine rupture during pregnancy soon after a laroscopic adenomyomectomy. Reprod. Med. Biol. 2007; 6(3): 175-7. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0578.2007.00182.x.
31. *Azziz R.* Adenomyosis in pregnancy. A review. J. Reprod. Med. 1986; 31(4): 224-7.
32. *Suginami H., Taniguchi F., Tokushige M.* Senkinsho no shujutsuryoho. [Surgical treatment of adenomyosis]. Obstet. Gynecol. (Tokyo). 2008; 75: 72-8.
33. *Wada S., Kudo M., Minakami H.* Spontaneous uterine rupture of a twin pregnancy after a laparoscopic adenomyomectomy: a case report. J. Minim. Invasive Gynecol. 2006; 13(2): 166-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2005.12.002.
34. *Yoshiki H.* Kaifuku ni yoru shikyusenkinsho tekishutsujutsu. [Adenomymectomy by laparotomy]. J. Jan. Soc. Reprod. Surg. 2004; 1: 14-8.
35. *Honda R., Katabuchi H.* Shikyusenkinsho ni taisuru shujutsu-ryoho to ninyosei. [Surgical therapy and fertility for adenomyosis]. Obstet. Gynecol. (Tokyo). 2009; 76: 1554-8.
36. *Fujishita A., Hiraki K., Kitajima M., Matsumoto Y., Satoh H., Masuzaki H.* et al. Shikyusenkinsho to shikyu no onzon-chiryo. [Uterine adenomyosis and uterine preservation treatment]. J. Obstet. Gynecol. Prac. (Tokyo). 2010; 59: 769-76.
37. *Kishi Y., Yabuta M., Taniguchi F.* Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? Fertil. Steril. 2014; 102(3): 802-7.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.028.
38. *Tanaka Y., Tsuji S., Ono T., Ishikawa A., Kita N., Takahashi K.* et al. Toin ni okeru shikyusenkinsho kakushutsujutsu go ninshin juichi-rei no kento. [A study of 11 cases of adenomyomectomy in our hospital]. J. Jpn. Soc. Perin. Neon. Med. 2014; 50: 905.
39. *Nishida M., Otsubo Y., Ichikawa R., Arai Y., Sakanaka S.* Shikyusenkinshokakushutsujutsu- go ninshin-ji no shikyuharetsu-yobo ni tsuite [Prevention of uterine rupture during pregnancy after adenomyomectomy]. Obstet. Gynecol. Surg. 2016; 27: 69-76.
40. *Grimbizis G.F., Mikos T., Tarlatzis B.* Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. Fertil. Steril. 2014; 101(2): 472-87. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.025.
41. *Kim J.K., Shin C.S., Ko Y.B., Nam S.Y., Yim H.S., Lee K.H.* Laparoscopic assisted adenomyomectomy using double flap method. Obstet. Gynecol. Sci. 2014; 57(2): 128-35. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2014.57.2.128.
42. *Huang X., Huang Q., Chen S., Zhang J., Lin K., Zhang X.* Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis. BMC Women's Health. 2015; 15: 24. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-015-0182-5.
43. *Макаренко Т.А., Цхай В.Б.* Опыт органосохраняющего хирургического лечения больных с тяжелыми формами аденомиоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(5): 96-9. [Makarenko T.A., Tskhay V.B. Experience of organ-preserving surgical treatment of patients with severe forms of adenomyosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; 65(5): 96-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD65596-99.
44. *Nezhat C., Nezhat F., Bess O., Nezhat C.H., Mashiach R.* Laparoscopically assisted myomectomy: a report of a new technique in 57 cases. Int. J. Fertil. Menopausal Stud. 1994; 39(1): 39-44.
45. *Tskhay V.B., Schindler A.E., Mikailly G.T.* Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severy forms of adenomeosis. Gynecol. Endocrinol. 2018; 34(8): 647-50. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1397116.
46. *Osada H.* Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil. Steril. 2018; 109(3): 406-17. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032.
47. *Цхай В.Б., Микаилы Г.Т., Костарева О.В., Каплунов В.А., Руф Р.Р.* Беременность и роды после радикальной аденомиомэктомии и метропластики по методу Хисао Осада у женщин с диффузным аденомиозом, ассоциированным с бесплодием. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(2): 63-7. [Tskhai V.B., Mikailly G.T., Kostareva O.V., Kaplunov V.A., Ruf R.R. Pregnancy and labor after radical adenomyomectomy and metroplasty using the procedure developedby Hisao Osada in women with diffuse adenomyosis associated with infertility. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19(2): 63-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20191902163.

Поступила 07.11.2022
Принята в печать 16.01.2023
Received 07.11.2022
Accepted 16.01.2023

Сведения об авторах:
Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии/акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России; Главный внештатный специалист акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, +7(812)338-78-66, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Крылов Кирилл Юрьевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, с.н.с. отдела гинекологии, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, +7(911)168-70-73, drkrylov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2149-5957, 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.
Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой оперативной гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, +7(904)895-47-99, makarenko7777@yandex.ru, 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1.

Матухин Валерий Игоревич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, +7(981)737-04-72, val-matukhin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8906-8356, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Рухляда Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, +7(911)913-20-20, nickolasr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3548-0468, 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; Научный руководитель по акушерству и гинекологии, Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, +7(923)287-21-34, tchai@yandex.ru, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Authors' information:
Vitaliy F. Bezhenar, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Freelance Specialist obstetrician-gynecologist of the Health Committee of the Government of St. Petersburg, +7(812)338-78-66, bez-vitaly@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-7807-4929, 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8.
Kirill Yu. Krylov, PhD, obstetrician-gynecologist, Senior Researcher at the Department of Gynecology, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, +7(911)168-70-73, drkrylov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2149-5957, 192242, Russia, St. Petersburg, Budapestskaya str., 3, lit. A.
Tatyana A. Makarenko, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Operative Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(904)895-47-99, makarenko7777@yandex.ru, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1.
Valeriy I. Matukhin, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(981)737-04-72, val-matukhin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8906-8356, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
Nikolai N. Rukhliada, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(911)913-20-20, nickolasr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3548-0468, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
Vitaly B. Tskhay, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Scientific Supervisor in Obstetrics and Gynecology, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, +7(923)287-21-34, tchai@yandex.ru, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1.

©Коллектив авторов, 2023

Е.В. ШИПИЦЫНА[1], Т.А. ХУСНУТДИНОВА[1,2], Е.Н. ГОЛОВЕШКИНА[3], А.В. ГРОМОВА[3], Т.С. СКАЧКОВА[3], А.А. КРЫСАНОВА[1,2], А.М. САВИЧЕВА[1,2]

БЫСТРЫЙ АНАЛИЗ МОЧИ НА ЗНАЧИМУЮ БАКТЕРИУРИЮ И БЕТА-ЛАКТАМНУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ УРОПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Цель: *Разработка способа быстрого анализа мочи на гены бета-лактамной резистентности уропатогенных энтеробактерий и определение его диагностических характеристик по сравнению с культуральным методом.*

Материалы и методы: *Было исследовано 214 проб мочи, полученных у женщин репродуктивного возраста. Чувствительность выделенных уропатогенов к антибиотикам исследовали диско-диффузионным методом. Для количественной ПЦР мочи на значимую бактериурию использовали набор реагентов «АмплиСенс ИМП-монитор-FL» (ЦНИИ эпидемиологии). Гены бета-лактамной резистентности выявляли с использованием наборов реагентов «БакРезиста GLA» («ДНК-Технология»), «РЕЗИСТОМ.OXA10» и «РЕЗИСТОМ.DHA» («Литех»).*

Результаты: *По результатам культурального исследования значимая бактериурия была обнаружена у 111 женщин. В подавляющем большинстве случаев (94/111; 85%) были выявлены энтеробактерии. Чувствительность и специфичность количественной ПЦР для выявления значимой бактериурии (⩾10^4 КОЕ/мл) составили для разных уропатогенов 93–100% и 90–100% соответственно. Фенотипическая и генотипическая резистентность к бета-лактамам была выявлена в 33% (30/91) и 27% (25/91) изолятов энтеробактерий соответственно. Гены бета-лактамаз CTX-M, TEM и DHA выявлялись с частотой 14% (13/91), 20% (18/91) и 2% (2/91) соответственно. Все образцы с отрицательным тестом на гены бета-лактамаз имели чувствительный бета-лактамный фенотип. Выявление генотипа бета-лактамной резистентности предсказывало резистентный фенотип с чувствительностью 87%, специфичностью 100%, прогностической значимостью положительных и отрицательных результатов 100 и 94% соответственно.*

Заключение: *Разработан способ быстрого анализа мочи методом ПЦР на значимую бактериурию и бета-лактамную резистентность уропатогенных энтеробактерий.*

Ключевые слова: *значимая бактериурия, уропатогенные энтеробактерии, бета-лактамные антибиотики, бета-лактамазы, гены бета-лактамаз.*

Вклад авторов: Шипицына Е.В. – концепция и дизайн, анализ и интерпретация результатов, написание текста, одобрение окончательной версии статьи; Хуснутдинова Т.А. – концепция и дизайн, получение и анализ данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи; Головешкина Е.Н., Громова А.В., Скачкова Т.С. – анализ и интерпретация результатов, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи; Крысанова А.А. – получение данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи; Савичева А.М. – интерпретация данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи.
Конфликт интересов: Головешкина Е.Н., Громова А.В., Скачкова Т.С. являются сотрудниками ФБУН ЦНИИ эпидемиологии – производителя тест-систем «АмплиСенс ИМП-монитор-FL» и «АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз», использованных в работе. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование выполнено в рамках госзадания Минобрнауки РФ «Определение клинически значимой бактериурии и детерминант антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин с применением молекулярно-биологических методов» (номер госрегистрации: АААА-А20–120041390029–7). Тест-системы «АмплиСенс ИМП-монитор-FL» и «АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз» были предоставлены ФБУН ЦНИИ эпидемиологии.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Головешкина Е.Н., Громова А.В., Скачкова Т.С., Крысанова А.А., Савичева А.М. Быстрый анализ мочи на значимую бактериурию и бета-лактамную резистентность уропатогенных энтеробактерий. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 87-97
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.266

©A group of authors, 2023

E.V. SHIPITSYNA[1], T.A. KHUSNUTDINOVA[1,2], E.N. GOLOVESHKINA[3], A.V. GROMOVA[3], T.S. SKACHKOVA[3], A.A. KRYSANOVA[1,2], A.M. SAVICHEVA[1,2]

RAPID URINE TEST FOR BACTERIURIA AND BETA-LACTAM RESISTANCE IN UROPATHOGENIC ENTEROBACTERIA

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, St. Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia
[3]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Objective: *To develop a rapid urine test for beta-lactam resistance genes in uropathogenic Enterobacteriaceae and compare its diagnostic accuracy with that of the conventional culture method.*

Materials and methods: *This study analyzed 214 urine samples obtained from women of reproductive age. The susceptibility of the isolated uropathogens to antibiotics was examined using the disk diffusion susceptibility test. Quantitative PCR analysis of urine samples for significant bacteriuria was performed using the AmpliSense IMP-monitor-FL test (Central Research Institute of Epidemiology). Beta-lactam resistance genes were detected using BacResista GLA (DNA Technology), RESISTOM.OXA10, and RESISTOM.DHA (Litech) kits.*

Results: *According to the culture results, significant bacteriuria was detected in 111 women with Enterobacteriaceae accounting for the vast majority of the cases (94/111; 85%). The sensitivity and specificity of qPCR for the detection of significant bacteriuria (⩾10^4 CFU/ml) were 93–100% and 90–100% for different uropathogens, respectively. Phenotypic and genotypic resistance to beta-lactams was detected in 33% (30/91) and 27% (25/91) of the Enterobacter isolates, respectively. The β-lactamase genes CTX-M, TEM, and DHA were detected in 14% (13/91), 20% (18/91), and 2% (2/91) of the isolates, respectively. All samples that tested negative for β-lactamase genes had a sensitive β-lactam phenotype. Detection of the β-lactam resistance genotype predicted a resistant phenotype with a sensitivity of 87%, specificity of 100%, and positive and negative predictive values of 100 and 94%, respectively.*

Conclusion: *The rapid urine PCR test for significant bacteriuria and beta-lactam resistance in uropathogenic Enterobacteriaceae was developed.*

Keywords: *significant bacteriuria, uropathogenic Enterobacteriaceae, beta-lactam antibiotics, beta-lactamases, beta-lactamase genes.*

Authors' contributions: Shipitsyna E.V. – conception and design of the study, analysis and interpretation of results, manuscript editing, approval of the final version of the article; Khusnutdinova T.A. – conception and design of the study, data acquisition and analysis, manuscript editing, approval of the final version of the article; Goloveshkina E.N., Gromova A.V., Skachkova T.S. – analysis and interpretation of results, manuscript editing, approval of the final version of the article; Krysanova A.A. – data acquisition, manuscript editing, approval of the final version of the article; Savicheva A.M. – data interpretation, manuscript editing, approval of the final version of the article.

Conflicts of interest: Goloveshkina E.N., Gromova A.V., Skachkova T.S. are employees of the Central Research Institute of Epidemiology, the manufacturer of the AmpliSens BMI Monitor-FL and AmpliSens Florocenosis-Bacterial Vaginosis test systems used in this work. Other authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: The study was conducted under the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation "Determination of clinically relevant bacteriuria and determinants of antibiotic resistance of urinary tract pathogens in pregnant women using molecular biology methods" (state registration number: AAAA20-120041390029-7). AmpliSens BMI Monitor-FL and AmpliSens Florocenosis-Bacterial vaginosis test systems were provided by the Central Research Institute of Epidemiology.

Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

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: Shipitsyna E.V., Khusnutdinova T.A., Goloveshkina E.N., Gromova A.V., Skachkova T.S., Krysanova A.A., Savicheva A.M. Rapid urine test for bacteriuria and beta-lactam resistance in uropathogenic enterobacteria. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 87-97 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.266

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям у женщин. Во время беременности ИМП могут приводить к развитию серьезных осложнений у матери и плода, таких как анемия, артериальная гипертензия, сепсис, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела [1].

Возбудителями ИМП в подавляющем большинстве случаев являются уропатогенные энтеробактерии – бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.* Наиболее широко для лечения ИМП, особенно во время беременности, используются бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) ввиду их активности против энтеробактерий и безопасности при беременности [1]. В последние годы наблюдается устойчивый рост резистентности уропатогенных энтеробактерий к бета-лактамным анти-

биотикам, что в первую очередь обусловлено продукцией ферментов бета-лактамаз, особенно бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) [2]. Самыми распространенными типами бета-лактамаз являются TEM, SHV и CTX-M [3]. Среди ферментов этих типов могут быть бета-лактамазы как широкого, так и расширенного спектра, которые различаются между собой единичными аминокислотными заменами. Еще один механизм бета-лактамной резистентности обусловлен образованием хромосомных или плазмидных бета-лактамаз типа AmpC, не ингибирующихся клавулановой кислотой и другими ингибиторами бета-лактамаз [2, 3]. Важной проблемой, которая требует пристального внимания, является появление у энтеробактерий устойчивости к карбапенемам, опосредованной металло-бета-лактамазами или приобретенными карбапенемазами, обеспечивающими устойчивость к большинству или всем доступным бета-лактамам [2].

Во время беременности выбор препаратов для терапии тяжелых форм ИМП (пиелонефрита) ограничен аминопенициллинами и цефалоспоринами, в том числе ингибиторозащищенными; в популяциях с множественной резистентностью применяют карбапенемы, а в случаях тяжелого сепсиса могут дополнительно использоваться аминогликозиды [1, 4, 5]. Пероральный фосфомицин считается безопасным препаратом для беременных женщин, он широко используется для лечения ИМП нижних отделов мочевыводящих путей (цистита и бессимптомной бактериурии) и обладает высокой активностью против большинства уропатогенов, однако его не используют для лечения инфекций в почках, так как при этой форме препарата терапевтическая концентрация в почках не достигается. Недавно были проведены клинические испытания парентеральной формы фосфомицина по сравнению с пиперациллином/тазобактамом [6] и меропенемом или цефтриаксоном [7], показавшие высокую эффективность парентерального фосфомицина для лечения осложненных форм ИМП. Необходимо отметить, однако, что в обоих испытаниях беременность и лактация были критериями исключения, поэтому до внедрения данной терапии в акушерскую практику необходимо проведение надлежащих испытаний в популяции беременных женщин.

Антибактериальная терапия ИМП начинается, как правило, эмпирически, и в последующем корректируется, если необходимо, на основании результатов культурального исследования мочи. Однако высокая резистентность энтеробактерий к бета-лактамным антибиотикам может приводить к неэффективности терапии и, как следствие, неблагоприятным клиническим исходам. Кроме того, широкое использование эмпирической терапии в условиях высокой резистентности к данным антибиотикам способствует дальнейшему росту резистентности. В связи с этим ограничение использования эмпирической терапии в пользу этиотропной с учетом профиля антибиотикорезистентности является актуальной клинической задачей.

В настоящее время определение антибиотикорезистентности уропатогенов основывается на культуральном исследовании мочи, включающем выявление клинически значимой бактериурии ($\geqslant 10^3$ при цистите, $\geqslant 10^4$ при пиелонефрите и $\geqslant 10^5$ КОЕ/мл при бессимптомной бактериурии [4]) и определение чувствительности выявленных уропатогенов к антибиотикам. Культуральный анализ мочи трудоемок и длителен (48–72 ч). В последние годы получил распространение подход, при котором сначала производят количественный посев мочи в питательные среды для определения клинической значимости выявленного возбудителя, после чего культура исследуется быстрыми методами (например, полимеразной цепной реакцией (ПЦР)), для выявления генов резистентности [8, 9]. Данный способ позволяет сократить продолжительность анализа примерно на 24 ч с сохранением этапа количественного культурального исследования мочи. Прямое исследование мочи на гены антибиотикорезистентности представляется проблематичным, так как в результате могут выявляться гены антибиотикорезистентности в клинически не значимых бактериях. В последние годы для быстрого определения клинически значимой бактериурии было предложено несколько методик, основанных на полуколичественной ПЦР для обнаружения ДНК основных уропатогенов [10–12] в клинически значимом количестве, эквивалентном таковому при культуральном исследовании.

Целью данного исследования была разработка способа быстрого анализа мочи на гены бета-лактамной резистентности уропатогенных энтеробактерий и определение его диагностических характеристик по сравнению с фенотипическим (диско-диффузионным) методом.

Материалы и методы

Обследуемая популяция и клинический материал

В исследовании были использованы образцы мочи, полученные в период с 2019 по 2022 гг. от беременных и небеременных пациенток амбулаторных и стационарных отделений НИИАГиР им. Д.О. Отта и направленные в лабораторию клинической микробиологии для рутинного исследования на значимую бактериурию. От каждой пациентки включали только один (первый) образец мочи. В исследование не включались пациентки, находившиеся в стационаре по любому показанию в течение последних 3 месяцев до развития текущего эпизода инфекции, а также получавшие антибиотики менее чем за сутки до получения мочи для бактериологического исследования.

Культуральное исследование мочи на значимую бактериурию и чувствительность выделенных уропатогенов к антибиотикам

Культуральное исследование мочи проводилось с использованием хромогенной питательной среды для выделения возбудителей ИМП (Brilliance UTI Clarity Agar, Oxoid, Великобритания). Видовую идентификацию проводили методом матрично-активированной лазерной десорбционно/ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) (Microflex, Bruker Daltonics, Германия). Значимую бактериурию определяли как количество уропатогена $\geqslant 10^4$ КОЕ/мл.

Тестирование выделенных уропатогенов к антибиотикам проводили с применением диско-диффузионного метода в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам [13]. Все выделенные уропатогены были протестированы на чувствительность к аминопенициллинам (ампициллину, амоксициллину/клавуланату, пиперациллину/тазобактаму), цефалоспоринам 3–4 поколений (цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефподоксиму, цефиксиму, цефепиму), карбапенемам (меропенему, имипенему), аминогликозидам (гентамицину, амикацину) и фосфомицину с использованием дисков (Oxoid, Великобритания). Для контроля качества анализа использовали штамм *E. coli ATCC 25922*. Все протестированные изоляты бактерий относили к одной из трех категорий: чувствительные, умеренно-резистентные (чувствительные при увеличенной экспозиции) и резистентные. Фенотип уропатогена относили к резистентному в случае его принадлежности последней категории.

Все изоляты энтеробактерий были протестированы на БЛРС с применением метода «двойных дисков». Для этого использовали набор дисков производства ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» (Санкт-Петербург). Параллельно с анализом исследуемых культур тестировали контрольный штамм *E. coli ATCC 25922*, не продуцирующий БЛРС.

Выделение ДНК из проб мочи и культур уропатогенов

Для выделения ДНК из проб мочи и культур использовали набор реагентов РИБО-преп (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Москва), анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя. До анализа пробы ДНК хранили при -20°С.

Определение значимой бактериурии методом количественной ПЦР в реальном времени

Для анализа мочи на значимую бактериурию методом количественной ПЦР в реальном времени использовали набор реагентов «АмплиСенс ИМП-монитор-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Анализ проводили в амплификаторе Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Австралия). Набор предназначен для количественного определения таких аналитов, как общая бактериальная ДНК, ДНК *Enterobacterales*, ДНК *E. coli*, ДНК *Klebsiella pneumoniae*, ДНК *Proteus spp.*, ДНК *Pseudomonas aeruginosa*, ДНК *Enterococcus spp.*, ДНК *Staphylococcus spp.*, ДНК *Streptococcus spp.*, ДНК *Streptococcus agalactiae*. Анализ и интерпретацию результатов проводили с применением программного обеспечения, прилагаемого к набору реагентов. Рассчитывали количество геномных эквивалентов (ГЭ) соответствующих микроорганизмов в 1 мл образца мочи.

Выявление генов антибиотикорезистентности в образцах мочи и штаммах уропатогенов методом ПЦР в реальном времени

Гены бета-лактамной резистентности mec A (к метициллину, оксациллину), *TEM, CTX-M-1, SHV* (аминопенициллинам и цефалоспоринам), *DHA* (ингибиторозащищенным аминопенициллинам и цефалоспоринам), *OXA-10-like, OXA-40-like, OXA-48-like, OXA-23-like, OXA-51-like, IMP, KPC, GES, NDM, VIM* (карбапенемам) выявляли с использованием наборов реагентов «БакРезиста GLA» («ДНК-Технология», Москва), «РЕЗИСТОМ. OXA10» и «РЕЗИСТОМ.DHA» («Литех», Москва). Анализ выполняли согласно инструкциям производителей в амплификаторе «ДТпрайм» («ДНК-Технология», Москва).

Выявление вагинальных бактерий в образцах мочи методом количественной ПЦР в реальном времени

Тестирование проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Тест предназначен для количественного определения ДНК *Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий. Амплификацию проводили в детектирующем амплификаторе Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Австралия).

Расчет количества ДНК *G. vaginalis, A. vaginae, Lactobacillus spp.* и общей бактериальной ДНК проводили с применением программы «АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный Вагиноз» (ЦНИИ Эпидемиологии).

Статистический анализ

Методы описательной статистики включали определение медианы и межквартильного интервала для количественных показателей (концентрация ДНК бактерий в моче), после проверки их распределения на нормальность, которая показала отклонения от нормального распределения. Для частотных показателей (частота выявленных в моче бактериальных видов и частота резистентных фенотипов и генотипов энтеробактерий) рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Минимальный размер выборки для определения диагностических характеристик разрабатываемого способа был определен исходя из предполагаемой частоты бета-лактамной резистентности в обследуемой популяции равной 20% (по данным литературы), статистической мощности 80% и уровнем значимости $p<0,05$ [14]. Рассчитанный размер минимальной выборки составил 100 пациентов со значимой бактериурией, обусловленной уропатогенными энтеробактериями. Оценку диагностической точности количественных тестов (концентрация ДНК уропатогенов в моче) проводили с применением ROC-анализа (ROC – receiver operating characteristic). Определяли площадь под ROC кривой, а также чувствительность, специфичность, прогностическую значимость положительных и отрицательных результатов при оптимальном пороге, которым являлась координата ROC-кривой с максимальным значением суммы чувствительности и специфичности. Показатели диагностической точности (чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов) для неколичественных показателей (наличие резистентного генотипа) рассчитывали путем построения таблиц сопряженности, для каждого показателя рассчитывали 95% ДИ. Для статистического анализа

результатов использовали программу Analyse-It 5.11 (Analyse-it Software, Leeds, UK).

Результаты

В ходе исследования были получены пробы мочи от 214 женщин. По результатам культурального исследования значимая бактериурия была обнаружена у 111 женщин. В подавляющем большинстве случаев были выявлены энтеробактерии (94/111; 85% [95% ДИ 77–90%]), из них 76 штаммов *E. coli*, 14 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 1 штамм *Klebsiella oxytoca*, 1 штамм *Klebsiella aerogenes* (до недавнего времени *Enterobacter aerogenes*), 2 штамма *Proteus mirabilis*. Кроме энтеробактерий были выявлены *Enterococcus faecalis* (7/111; 6,3% [95% ДИ 3–12%]), *S. agalactiae* (5/111; 5% [95% ДИ 2–10%]), *Staphylococcus saprophyticus* (4/111; 4% [95% ДИ 1–9%]), *Staphylococcus haemolyticus* (1/111; 0.9% [95% ДИ 0–5%]).

Пробы мочи от всех женщин были протестированы с использованием метода количественной ПЦР в реальном времени (табл. 1). Медианные значения концентраций ДНК специфических бактерий/групп бактерий превышали 2×10^6 ГЭ/мл, тогда как неспецифических – варьировали от 0 до 3×10^3 ГЭ/мл. Медианные концентрация бактерий/групп бактерий в образцах без клинически значимой бактериурии варьировали от 0 до 1×10^5 ГЭ/мл.

Для аналитов теста «АмплиСенс ИМП-монитор-FL» с применением ROC анализа были определены показатели дискриминационной способности (площадь под ROC кривой) и диагностической точности (чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов при оптимальном пороге) (табл. 2). В анализ не были включены *Proteus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, ввиду недостаточного (<5) количества образцов. Для большинства аналитов теста установлены высокие показатели чувствительности (93–100%), специфичности (90–100%), прогностической значимости положительных (83–100%) и отрицательных (92–100%) результатов.

С целью оценки вклада вагинальных бактерий в общую бактериальную массу в моче все пробы мочи с незначимой бактериурией были протестированы с применением теста «АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз». Концентрация *Lactobacillus spp.* в пробах мочи с незначимой бактериурией составила 9×10^3 (8×10^2; 6×10^4) ГЭ/мл, *G. vaginalis* – 0 (0; 1×10^1) ГЭ/мл, *A. vaginae* – 0 (0; 0) ГЭ/мл. На рисунке 1 представлены пробы мочи с незначимой бактериурией (установленной культуральным методом), в которых концентрация ДНК всех бактерий составляла $\geqslant10^5$ ГЭ/мл. Видно, что во всех 5 пробах с общей концентрацией бактериальной ДНК $\geqslant10^6$ ГЭ/мл и в большинстве проб (22/35, 62,6%) с общей концентрацией бактериальной ДНК $\geqslant10^5$ ГЭ/мл концен-

Рис. 1. Концентрации ДНК (ГЭ/мл) вагинальных бактерий *Lactobacillus spp., Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae* (тест АмплиСенс Флороценоз-Бактериальный вагиноз) в пробах мочи с незначимой бактериурией. Представлены только пробы мочи с общей бактериальной массой (ОБМ) $\geqslant10^5$ ГЭ/мл

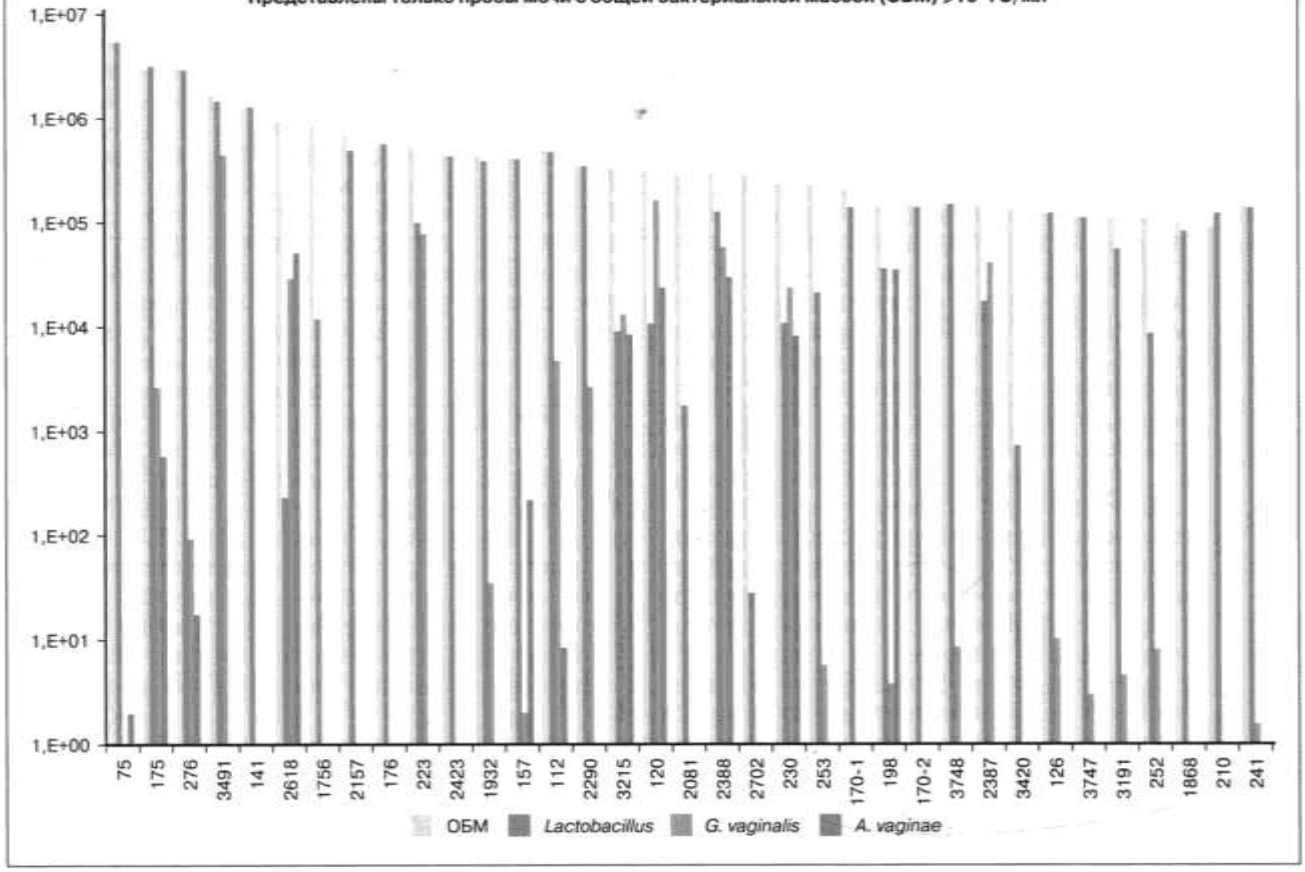


Таблица 1. Сравнение результатов исследования мочи на значимую бактериурию с применением культурального метода и метода количественной ПЦР в реальном времени (АмплиСенс ИМП-монитор-FL)

Количество возбудителя культуральным методом (КОЕ/мл); медиана (межквартильный интервал)	Количество возбудителя методом количественной ПЦР (ГЭ/мл); медиана (межквартильный интервал)									
	Бактерии	Энтеробактерии	*Escherichia coli*	*Proteus spp.*	*Klebsiella pneumoniae*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Enterococcus spp.*	*Staphylococcus spp.*	*Streptococcus spp.*	*Streptococcus agalactiae*
Escherichia coli (*n*=76); 1×10^7 (1×10^6; 1×10^7)	9×10^7 (3×10^7;2×10^8)	2×10^8 (7×10^7; 4×10^8)	4×10^8 (2×10^8; 8×10^8)	0 (0; 0)	1×10^3 (5×10^2; 2×10^3)	0 (0; 0)	9×10^2 (6×10^2; 1×10^3)	6×10^2 (3×10^2; 2×10^3)	5×10^2 (1×10^2; 3×10^3)	0 (0; 0)
Klebsiella pneumoniae (*n*=14); 1×10^7 (1×10^7; 8×10^7)	1×10^8 (1×10^7;4×10^8)	2×10^8 (8×10^7; 3×10^8)	2×10^2 (0; 6×10^2)	0 (0; 0)	2×10^8 (1×10^8; 3×10^8)	0 (0; 0)	8×10^2 (5×10^2; 1×10^3)	5×10^1 (0; 2×10^2)	3×10^1 (0; 8×10^2)	0 (0; 0)
Klebsiella oxytoca (*n*=1); 1×10^7	9×10^8	4×10^8	0	0	1×10^3	0	1×10^3	5×10^2	7×10^2	0
Klebsiella aerogenes (*n*=1); 1×10^7	2×10^9	1×10^9	5×10^3	0	2×10^3	0	8×10^2	2×10^3	3×10^2	0
Proteus mirabilis (*n*=2); 6×10^5 (3×10^5; 8×10^5)	1×10^8 (9×107;1×10^8)	3×10^7 (2×10^7; 4×10^7)	1×10^3 (8×10^2; 2×10^3)	1×10^7 (8×10^6; 1×10^7)	2×10^2 (2×10^2; 3×10^2)	0 (0; 0)	3×10^2 (2×10^2; 4×10^2)	0 (0; 0)	3×10^2 (2×10^2; 5×10^2)	0 (0; 0)
Enterococcus faecalis (*n*=7); 1×10^7 (1×10^6; 6×10^7)	2×10^7 (6×10^6;5×107)	3×10^3 (2×10^3; 8×10^3)	5×10^3 (2×10^3; 9×10^3)	0 (0; 0)	1×10^3 (9×10^2; 2×10^3)	0 (0; 0)	4×10^6 (3×10^6; 2×10^7)	1×10^3 (3×10^2; 8×10^3)	1×10^2 (5×101; 6×10^2)	0 (0; 0)
Streptococcus agalactiae (*n*=5); 1×10^6 (1×10^6; 1×10^7)	6×10^6 (2×10^6;1×10^7)	3×10^3 (5×10^2; 5×10^3)	3×10^3 (4×10^2; 3×10^3)	0 (0;0)	1×10^3 (7×10^2; 2×10^3)	0 (0;0)	6×10^2 (2×10^2; 6×10^2)	0 (0; 6×10^1)	4×10^6 (2×10^5; 3×10^7)	1×10^6 (1×10^5; 5×10^6)
Staphylococcus saprophyticus (*n*=4); 6×10^7 (1×10^7; 1×10^8)	3×10^6 (2×10^6;1×10^7)	7×10^2 (4×10^2; 1×10^3)	3×10^2 (1×10^2; 3×10^3)	0 (0; 0)	2×10^2 (8×10^1; 7×10^2)	0 (0; 0)	6×10^1 (5×10^1; 1×10^2)	2×10^6 (1×10^6; 7×10^6)	4×10^1 (3×10^1; 5×10^1)	0 (0; 0)
Staphylococcus haemolyticus (*n*=1); 2×10^6	2×10^6	3×10^3	2×10^3	0	1×10^3	0	6×10^2	1×10^5	1×10^2	0
Нет значимой бактериурии, (*n*=103); 0 (0; 0)	1×10^5 (2×10^4;6×10^5)	1×10^3 (3×10^2; 2×10^3)	1×10^3 (1×10^2; 5×10^3)	0 (0; 0)	2×10^2 (3×10^1; 1×10^3)	0 (0; 0)	4×10^2 (2×10^2; 1×10^3)	3×10^2 (8×10^1; 1×10^3)	1×10^2 (2×101; 7×10^2)	0 (0; 0)

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 2/2023
AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (MOSCOW) № 2/2023

Таблица 2. Диагностические характеристики анализа проб мочи на ДНК уропатогенных бактерий с применением теста «АмплиСенс ИМП-монитор-FL»

Уропатоген(ы)	Площадь под ROC кривой [95% ДИ]	Оптимальное пороговое значение концентрации ДНК (ГЭ/мл)	Чувствительность, % [95% ДИ]	Специфичность, % [95% ДИ]	Прогностическая значимость положительных результатов, % [95% ДИ]	Прогностическая значимость отрицательных результатов, % [95% ДИ]
Все бактерии	0,98 [0,96–0,98]	2×10^6	93 [86–97]	90 [84–96]	92 [85–96]	92 [85–96]
Энтеробактерии	0,99 [0,99–1,00]	1×10^6	99 [93–100]	98 [94–100]	98 [92–100]	99 [95–100]
Escherichia coli	0,99 [0,99–1,00]	1×10^6	99 [92–100]	100 [97–100]	100 [94–100]	99 [95–100]
Klebsiella pneumoniae	1,00 [1,00–1,00]	1×10^6	100 [73–100]	100 [98–100]	100 [73–100]	100 [98–100]
Enterococcus spp.	1,00 [1,00–1,00]	1×10^6	100 [56–100]	100 [98–100]	100 [56–100]	100 [98–100]
Staphylococcus spp.	0,99 [0,99–1,00]	1×10^6	100 [46–100]	99 [97–100]	83 [36–99]	100 [98–100]
Streptococcus spp.	0,99 [0,97–1,00]	1×10^6	100 [46–100]	99 [97–100]	83 [36–99]	100 [98–100]

трация ДНК лактобацилл была очень высокой, а именно, сопоставимой с концентрацией всей бактериальной ДНК в пробе, а в пробах с низкой концентрацией лактобацилл часто присутствовали *G. vaginalis* и *A. vaginae*. Таким образом, несмотря на ограниченный спектр исследуемых вагинальных бактерий в примененном тесте, данный подход свидетельствует о существенном вкладе вагинальных бактерий в общую бактериальную массу в моче, что необходимо учитывать при анализе результатов молекулярных тестов.

Анализ выделенных уропатогенных бактерий на антибиотикорезистентность показал, что из 76 штаммов *E. coli* к ампициллину были резистентны 44 штамма (58% [95% ДИ 47–68%]), к амоксициллину/клавуланату – 26 штаммов (34% [95% ДИ 25–45%]), к пиперациллину/тазобактаму – 1 штамм (1% [95% ДИ 0–8%]), цефалоспоринам 3–4 поколений – 12 штаммов (16% [95% ДИ 9–26%]), гентамицину – 2 штамма (3% [95% ДИ 1–9%]), фосфомицину – 1 штамм (1% [95% ДИ 0–8%]) (табл. 3). Все штаммы кишечной палочки были чувствительны к меропенему, имипенему и амикацину. Из 15 штаммов *Klebsiella spp.* (*K. aerogenes* не включали в анализ ввиду природной резистентности к пенициллинам), 5 штаммов (33% [95% ДИ 13–61%]) обладали резистентностью к амоксициллину/клавуланату, 2 штамма (13% [95% ДИ 2–42%]) – к пиперациллину/тазобактаму, 1 штамм (7% [95% ДИ 0–34%]) – к цефалоспоринам. Все штаммы *Klebsiella spp.* были чувствительны к меропенему, имипенему, гентамицину и амикацину. Все грамположительные уропатогены (энтерококки, стафилококки и стрептококки) были чувствительны к бета-лактамным, аминогликозидным антибиотикам и фосфомицину (данные не включены в таблицу).

Гены *CTX-M* были выявлены в 10 образцах мочи с бактериурией, обусловленной *E. coli*, в 2 – *K. pneumoniae* и 1 – *K. oxytoca* (табл. 3). Гены *TEM* были обнаружены в 15 образцах мочи, содержащих значимое количество *E. coli*, и в 3 – *K. pneumoniae*. Гены *DHA* были выявлены в 2 образцах мочи, содержащей *E. coli*. Гены *SHV* (обусловливают природную резистентность к пенициллинам в *K. pneumoniae* и приобретенную резистентность в *E. coli*), были обнаружены во всех образцах с *K. pneumoniae* и отсутствовали во всех образцах с *E. coli*. Таким образом, частота приобретенных генов резистентности – *CTX-M, TEM* и *DHA* – составила 13/91 (14% [95% ДИ 9–23%]), 18/91(20% [95% ДИ 12–30%]) и 2/91 (2% [95% ДИ 0–8%]) соответственно. Общее число образцов, в которых были выявлены один или несколько из этих генов, составило 25/91 (27% [95% ДИ 19–37%]).

В одном образце мочи со значимой бактериурией, обусловленной *E. coli*, был обнаружен ген mecA в концентрации 4,1 lg (при концентрации ОБМ 9,0 lg). Соответствующий изолят был отрицательным на данную детерминанту. Данный ген часто встречается в метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*. С применением теста «АмплиСенс» в данном образце мочи была выявлена ДНК *Staphylococcus spp.* в концентрации 7×10^5 ГЭ/мл; и это позволяет предполагать, что выявление гена *mecA* было связано с присутствием в пробе мочи метициллин-резистентных *S. aureus* в клинически незначимом количестве. Кроме этого случая, все детерминанты резистентности, выявленные в моче, были также обнаружены в соответствующих изолятах уропатогенов.

Для оценки диагностической точности ПЦР-тестирования образцов мочи на гены бета-лактамной резистентности с целью предсказания фенотипической резистентности основных уропатогенных энтеробактерий (*E. coli* и *Klebsiella spp.*, исключая *K. aerogenes*) к наиболее широко применяемым для лечения пиелонефрита у беременных женщин бета-лактамным антибиотикам (амоксициллину/клавуланату и цефалоспоринам) сравнили результаты ПЦР с результатами культурального исследования антибиотикорезистентности (табл. 4). Фенотипически резистентность к амоксициллину/клавуланату и цефалоспоринам была выявлена в

Таблица 3. Фенотипы и генотипы антибиотикорезистентности уропатогенных энтеробактерий

Уропатогенные энтеробактерии	Фенотип антибиотикорезистентности								Генотип антибиотикорезистентности														Число штаммов
	БЛРС	Ампициллин	Амоксициллин/клавуланат	Пиперациллин/тазобактам	Цефалоспорины 3-4 поколений[1]	Гентамицин	Амикацин	Фосфомицин	*CTX-M*	*TEM*	*SHV*	*DHA*	*mecA*	*OXA-51- like*	*oxa-48-like*	*oxa-40-like*	*oxa-23-like*	*OXA-10*	*imp*	*vim*	*kpc*	*ndm*	*ges*	
Escherichia coli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32
Escherichia coli	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16
Escherichia coli	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Escherichia coli	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Escherichia coli	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Escherichia coli	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Escherichia coli	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Escherichia coli	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Klebsiella pneumoniae	-	ПР	-	-	-	-	-	НК	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11
Klebsiella pneumoniae	+	ПР	+	-	-	-	-	НК	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Klebsiella pneumoniae	+	ПР	+	-	-	-	-	НК	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Klebsiella pneumoniae	+	ПР	+	+	-	-	-	НК	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Klebsiella oxytoca	+	ПР	+	+	+	-	-	НК	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Klebsiella aerogenes	-	ПР	ПР	ПР	-	-	-	НК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Proteus mirabilis	-	-	-	-	-	-	-	НК	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2

[1]штамм считали резистентным в случае его резистентности к большинству препаратов, а именно как минимум 4 из 6 протестированных цефалоспоринов: цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефподоксиму, цефиксиму, цефепиму.
БЛРС – бета-лактамаза расширенного спектра, ПР – природная резистентность, НК – отсутствуют критерии резистентности для диско-диффузионного метода.

Таблица 4. Диагностические характеристики теста на присутствие генов бета-лактамаз для определения фенотипической резистентности уропатогенных энтеробактерий к амоксициллину/клавуланату и/или цефалоспоринам широкого спектра

Гены бета-лактамаз *CTX-M*, и/или *TEM*, и/или *DHA*	Фенотипическая резистентность к амоксициллину/клавуланату и/или цефалоспоринам широкого спектра		
	Есть	Нет	Всего
Есть	25	0	25
Нет	5	61	66
Всего	30	61	91
Чувствительность [95% ДИ]	87% [68–96%]		
Специфичность [95% ДИ]	100% [93–100%]		
Прогностическая значимость положительных результатов [95% ДИ]	100% [84–100%]		
Прогностическая значимость отрицательных результатов [95% ДИ]	94% [84–98%]		

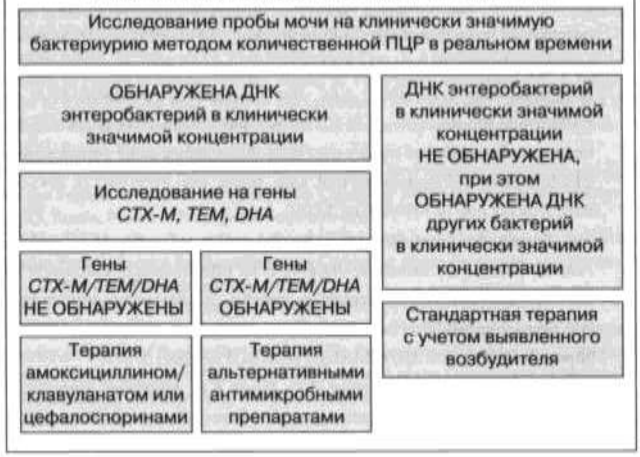
30 изолятах энтеробактерий – 26 изолятах *E. coli* и 4 изолятах *Klebsiella spp.* В 25 из этих 30 изолятов были выявлены гены исследуемых типов бета-лактамаз (*CTX-M*, *TEM*, *DHA*) по отдельности или в сочетаниях. Ни в одном из 61 штамма с чувствительным фенотипом гены резистентности не выявлялись. Таким образом, чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов составили 87, 100, 100, 94% соответственно.

Для дальнейшей оценки аналитических характеристик теста на резистентность уропатогенных энтеробактерий к амоксициллину/клавуланату и/или цефалоспоринам мы протестировали на гены резистентности 17 образцов мочи и выделенные из них штаммы уропатогенов, не принадлежащих семейству *Enterobacteriaceae*. Все пробы мочи и выделенные из них изоляты были отрицательными на гены резистентности. Далее мы дополнительно протестировали на детерминанты резистентности 75 образцов мочи без значимой бактериурии, и ни в одной исследуемой пробе не обнаружили генетические детерминанты резистентности.

Полученные нами результаты послужили основанием для разработки алгоритма быстрого анализа мочи на ДНК уропатогенных микроорганизмов и гены бета-лактамной резистентности уропатогенных энтеробактерий (рис. 2). Ввиду того, что выбор антибиотиков для лечения ИМП при беременности ограничен бета-лактамными антибиотиками, особенно у женщин с пиелонефритом, наибольшую практическую значимость данный алгоритм может иметь при ведении беременных женщин.

Алгоритм предполагает исследование проб мочи, полученных от женщины с клинико-лабораторными признаками инфекции верхних отделов мочевыводящих путей, на клинически значимую бактериурию методом ПЦР (рис. 2). В случае обнаружения ДНК энтеробактерий в клинически значимом количестве ($>1\times10^6$ ГЭ/мл) проводят ПЦР-анализ на гены бета-лактамаз *CTX-M*, *TEM* и *DHA*, и по результатам этого теста делают выбор антибактериальной терапии. Если данные детерминанты не выявляются, лечение амоксициллином/клавуланатом или цефалоспоринами будет эффективным с вероятностью 94% (прогностическая значимость отрицательных результатов предлагаемого способа).

Рис. 2. Алгоритм быстрого анализа мочи на клинически значимую бактериурию и гены бета-лактамной резистентности уропатогенных энтеробактерий



Если энтеробактерии не выявляются в клинически значимом количестве, но выявляются другие бактерии (как правило, представители грамположительной микрофлоры, которые в большинстве случаев чувствительны к бета-лактамам), выбор терапии осуществляют с учетом возбудителя.

Обсуждение

В данном исследовании впервые разработан способ быстрого анализа мочи, основанный на определении клинически значимого количества уропатогенов методом количественной ПЦР и, в случае выявления энтеробактерий, ПЦР-анализе проб на гены бета-лактамной резистентности. Способ может применяться в любых популяциях пациентов, однако наиболее востребованным клиническим приложением способа представляется выбор терапии для беременных женщин с тяжелыми ИМП ввиду ограниченности выбора антибиотиков в данной популяции. Предлагаемый подход позволяет полностью исключить этап культурального исследования мочи и, как следствие, значительно сократить время исследования (с 48–72 до 3–4 ч).

Целью нашей работы было разработать способ быстрого ПЦР-анализа проб мочи для выявления значимой бактериурии и детерминант антибиотикорезистентности, значимых в обследуемой популяции. Данная цель определила структуру работы. Во-первых, мы охарактеризовали спектр возбудителей ИМП в обследуемой популяции и обнаружили высокую частоту генов бета-лактамаз среди энтеробактерий в отсутствие проблемы резистентности других уропатогенов к стандартным препаратам. Далее мы определили гены бета-лактамной резистентности, которые наиболее точно предсказывали резистентные фенотипы выделенных изолятов бактерий. Наконец, мы показали, что в пробах мочи и выделенных из них штаммов уропатогенов выявляются одни и те же генетические детерминанты резистентности.

В последние годы для диагностики ИМП был разработан ряд молекулярных тестов, преимущественно с применением полуколичественной ПЦР на ДНК основных уропатогенов [10–12]. В нашем исследовании был использован коммерческий тест («АмплиСенс ИМП-монитор-FL»), основанный на количественной ПЦР в реальном времени для оценки уропатогенов в моче. С применением этого теста мы определили оптимальные пороговые значения концентрации бактерий/групп бактерий, использование которых позволяет определять бактериурию с порогом $\geqslant10^4$ КОЕ/мл с чувствительностью 93% и специфичностью 90%.

В данной работе мы впервые исследовали вопрос о вкладе вагинальных бактерий (ДНК лактобацилл и/или *G. vaginalis* и *A. vaginae*) в общую бактериальную массу в моче. Было установлено их высокое содержание в большинстве проб мочи с незначимой

бактериурией, но при этом с высоким содержанием общей бактериальной ДНК. Результаты анализа убедительно подтверждают важность тщательного туалета половых органов перед получением образца мочи для молекулярного анализа на значимую бактериурию, особенно когда интерпретируют концентрацию общей бактериальной ДНК.

Прогнозирование клинической эффективности антибактериальных препаратов можно проводить на основе оценки фенотипа (антибиотикограммы), а также основываясь на результатах определения наличия или отсутствия генов резистентности (оценка генотипа) данного патогена [15]. В последние годы активно разрабатываются ПЦР-тесты для выявления генов антибиотикорезистентности у ряда клинически значимых бактерий, включая гены бета-лактамной резистентности у уропатогенов [8, 9, 16]. Использование молекулярных методов вместо традиционных фенотипических методов ставит новые задачи, включающие решение проблемы несоответствия между фенотипом и генотипом [15].

В нашем исследовании в популяции женщин репродуктивного возраста с внебольничными ИМП путем сравнения результатов диско-диффузионного и молекулярного анализа штаммов уропатогенных энтеробактерий был определен набор генов бета-лактамаз (*CTX-M*, *TEM*, *DHA*), с достаточно высокой точностью предсказывающих фенотип бета-лактамной резистентности. Чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов данного подхода составили 87, 100, 100, 94% соответственно. В клиническом контексте высокая прогностическая значимость отрицательных результатов (94%) означает, что у пациентов, в пробах мочи которых не обнаружены гены *CTX-M*, *TEM*, *DHA* (в обследованной нами популяции частота таких случаев превышала 70%), с высокой долей вероятности эффективными будут и амоксициллин/клавулановая кислота, и цефалоспорины.

Ограничением нашего исследования является то, что в анализ антибактериальной активности был включен узкий спектр ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам). К тому же данные по пиперациллину/тазобактаму не были включены в анализ диагностической эффективности предлагаемого подхода. Обоснованием нашего выбора явилось то, что амоксициллин/клавуланат гораздо более широко используется в отечественной клинической практике.

Распространенность энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, существенно варьирует в зависимости от региона и обследуемой популяции. В недавнем международном исследовании самый высокий уровень БЛРС-продуцирующих *E. coli* был отмечен в России (15,7%), тогда как самый низкий (0%) наблюдался в Финляндии [17]. Согласно данным последнего многоцентрового исследования ДАРМИС-2018, отмечено увеличение частоты БЛРС-продуцирующих энтеробактерий у взрослых с 8,5 до 27% [18]. Очевидно, что ввиду большого разнообразии генов бета-лактамной резистентности и широко варьирующей в различных популяциях структуре, молекулярные тесты на гены антимикробной резистентности должны разрабатываться с учетом текущей региональной эпидемиологии и целевой популяции. Так, для пациентов с нозокомиальными ИМП высокую актуальность будут иметь тесты на детерминанты резистентности к карбапенемам.

Заключение

Таким образом, мы разработали количественные критерии значимости выявленной ДНК уропатогенов с применением ПЦР в реальном времени и определили набор наиболее клинически значимых и диагностически точных генетических детерминант бета-лактамной резистентности уропатогенных энтеробактерий. Это позволило нам разработать способ быстрого анализа мочи на гены бета-лактамной резистентности уропатогенных энтеробактерий и предложить диагностический алгоритм выявления клинически значимой бактериурии и антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей с большим потенциалом применения в акушерской практике. Данный диагностический подход призван способствовать как улучшению клинических исходов, так и сдерживанию роста антибиотикорезистентности.

Литература/References

1. *Ansaldi Y., Martinez de Tejada Weber B.* Urinary tract infections in pregnancy. Clin. Microbiol. Infect. 2022 Aug 27; S1198-743X. https://dx.doi.org/10.1016/J.CMI.2022.08.015.
2. *De Angelis G., Del Giacomo P., Posteraro B., Sanguinetti M., Tumbarello M.* Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β-lactam resistance in enterobacteriaceae. Int.. J Mol. Sci. 2020; 21(14): 5090. https://dx.doi.org/10.3390/IJMS21145090.
3. *Bush K.* Past and present perspectives on β-lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 2018; 62(10): e01076-18. https://dx.doi.org/10.1128/AAC.01076-18.
4. *Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B.* et al. EAU guidelines on urological infections. 2022. Available at: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Инфекция мочевых путей при беременности. 2021. Доступно по: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Urinary tract infections in pregnancy. 2021. (in Russian). Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics]
6. *Kaye K.S., Rice L.B., Dane A.L., Stus V., Sagan O., Fedosiuk E.* et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. Clin. Infect. Dis. 2019; 69(12): 2045-56. https://dx.doi.org/10.1093/CID/CIZ181.
7. *Sojo-Dorado J., López-Hernández I., Rosso-Fernandez C., Morales I.M., Palacios-Baena Z.R., Hernández-Torres A.* et al. Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant escherichia coli bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2022; 5(1): e2137277. https://dx.doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.37277.
8. *Fleece M.E., Pholwat S., Mathers A.J., Houpt E.R.* Molecular diagnosis of antimicrobial resistance in Escherichia coli. Expert Rev. Mol. Diagn. 2018; 18(3): 207-17. https://dx.doi.org/10.1080/14737159.2018.1439381.

9. *De Angelis G., Grossi A., Menchinelli G., Boccia S., Sanguinetti M., Posteraro B.* Rapid molecular tests for detection of antimicrobial resistance determinants in Gram-negative organisms from positive blood cultures: a systematic review and meta-analysis. Clin. Microbiol. Infect. 2020; 26(3): 271-80. https://dx.doi.org/10.1016/J.CMI.2019.11.009.
10. *Wojno K.J., Baunoch D., Luke N., Opel M., Korman H., Kelly C.* et al. Multiplex PCR based urinary tract infection (UTI) analysis compared to traditional urine culture in identifying significant pathogens in symptomatic patients. Urology. 2020; 136: 119-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2019.10.018.
11. *Sun Z., Liu W., Zhang J., Wang S., Yang F., Fang Y.* et al. The direct semi-quantitative detection of 18 pathogens and simultaneous screening for nine resistance genes in clinical urine samples by a high-throughput multiplex genetic detection system. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11: 660461. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.660461.
12. *Van Der Zee A., Roorda L., Bosman G., Ossewaarde J.M.* Molecular diagnosis of urinary tract infections by semi-quantitative detection of uropathogens in a routine clinical hospital setting. PLoS One. 2016; 11(3): e0150755. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150755.
13. *Martinez-Martinez L., Cantón Spain R., Stefani S., Skov R., Glupczynski Y., Nordmann P.* et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf
14. *Bujang M.A., Adnan T.H.* Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. J. Clin. Diagn. Res. 2016; 10(10): YE01. https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/18129.8744.
15. *Tofteland S., Haldorsen B., Dahl K.H., Simonsen G.S., Steinbakk M., Walsh T.R.* et al. Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Norway. J. Clin. Microbiol. 2007; 45(1): 199-205. https://dx.doi.org/10.1128/JCM.01319-06.
16. *Tuite N., Reddington K., Barry T., Zumla A., Enne V.* Rapid nucleic acid diagnostics for the detection of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria: Is it time for a paradigm shift? J. Antimicrob. Chemother. 2014; 69(7): 1729-33. https://dx.doi.org/10.1093/jac/dku083.
17. *Ny S., Edquist P., Dumpis U., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Hermes J., Kling A.M.* et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019; 17: 25-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004.
18. *Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В. Перепанова Т.С., Козлов Р.С.* и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». КМАХ. 2019; 21(2): 134-46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study "DARMIS-2018". CMAC. 2019; 21(2): 134-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.36488/cmac.2019.2.134-146.

Поступила 09.11.2022
Принята в печать 02.02.2023
Received 09.11.2022
Accepted 02.02.2023

Сведения об авторах:
Шипицына Елена Васильевна, д.б.н., в.н.с. отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, +7(812)323-75-44, shipitsyna@inbox.ru, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Хуснутдинова Татьяна Алексеевна, к.м.н., н.с. отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, husnutdinovat@yandex.ru, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Головешкина Елена Николаевна, к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, +7(495)974-96-46 (2366), elenagoloveshkina@yandex.ru, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Громова Анастасия Владимировна, к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, +7(495)974-96-46 (1282), gromova@cmd.su, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Скачкова Татьяна Сергеевна, с.н.с. лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, +7(495)974-96-46 (2247), skachkova@cmd.su, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Крысанова Анна Александровна, к.м.н., н.с. отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, krusanova.anna@mail.ru
Савичева Алевтина Михайловна, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, руководитель отдела медицинской микробиологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, savitcheva@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Елена Васильевна Шипицына, shipitsyna@inbox.ru

Authors' information:
Elena V. Shipitsyna, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Reasearch Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(812)323-75-44; shipitsyna@inbox.ru, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
Tatiana A. Khusnutdinova, PhD, Researcher, Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, husnutdinovat@yandex.ru
Elena N. Goloveshkina, PhD, Head of the Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, +7(495)974-96-46 (2366), elenagoloveshkina@yandex.ru, 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
Anastasia V. Gromova, PhD, Researcher, Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, +7(495)974-96-46 (1282), gromova@cmd.su, 11123, Russia, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
Tatyana S. Skachkova, Researcher, Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, +7(495)974-96-46 (2247), skachkova@inbox.ru, 111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.
Anna A. Krysanova, PhD, Researcher, Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3; Teaching Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, krusanova.anna@mail.ru
Alevtina M. Savicheva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Medical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, Russiua, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2, savitcheva@mail.ru
Corresponding author: Elena V. Shipitsyna, shipitsyna@inbox.ru

©Коллектив авторов, 2023

С.Н. ТОЛСТОВ[1,2], И.А. САЛОВ[1], А.П. РЕБРОВ[1]

ОЦЕНКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН ПЕРИОДА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ВОЗМОЖНОСТИ ДРОСПИРЕНОНСОДЕРЖАЩЕГО КОНТРАЦЕПТИВА В КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

[1]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
[2]ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, Россия

Цель: *Оценка изменений кардиометаболических факторов риска у женщин в периоде менопаузального перехода и возможности коррекции выявленных нарушений при применении дроспиренонсодержащей циклической гормональной терапии.*

Материалы и методы: *В исследование включены 178 женщин периода менопаузального перехода с проявлениями климактерического синдрома. В основную группу вошли 87 женщин, которым был назначен комбинированный оральный контрацептив (КОК), содержащий этинилэстрадиола 20 мкг и дроспиренона 3 мг; в контрольную группу включена 91 женщина, не принимавшая КОК. Проводилась оценка модифицированного менопаузального индекса Kupperman–Уваровой. Исследовали показатели липидного обмена, глюкозы крови натощак, уровень иммунореактивного инсулина, вычисляли HOMA-IR. Определяли окружность талии и коэффициент окружность талии/окружность бедер.*

Результаты: *Более чем у половины женщин отмечались повышенная масса тела и признаки абдоминального ожирения, у трети женщин выявлялись нарушения липидного обмена, у 41 (23%) женщины диагностирован метаболический синдром. К окончанию исследования у женщин основной группы отмечено значимое снижение массы тела и абдоминального ожирения. У женщин контрольной группы к окончанию исследования установлены более высокие величины инсулинорезистентности (ИР) и HOMA-IR, что сочеталось с более высоким уровнем постпрандиальной глюкозы крови. У женщин основной группы значимых изменений аналогичных показателей установлено не было, отмечено снижение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности.*

Заключение: *Установлена высокая частота встречаемости метаболических факторов риска у женщин в периоде менопаузального перехода. Назначение женщинам в периоде менопаузального перехода дроспиренонсодержащего КОК препятствует увеличению массы тела и выраженности висцерального ожирения, способствует уменьшению ИР и нарушений углеводного обмена, благоприятно влияет на липидный обмен.*

Ключевые слова: *климактерический синдром, метаболический синдром, период менопаузального перехода, инсулинорезистентность, дроспиренон.*

Вклад авторов: Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Толстов С.Н. – получение данных (непосредственное выполнение экспериментов, исследований), статистическая обработка результатов, написание статьи.
Конфликт интересов: Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Финансирование: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Одобрение Этического комитета: Протокол проводимого исследования предварительно был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 2 от 04.10.2016 г.).
Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и 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: Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Оценка кардиометаболических факторов риска у женщин периода менопаузального перехода и возможности дроспиренонсодержащего контрацептива в коррекции выявленных нарушений. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 98-107
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.257

©A group of authors, 2023

S.N. TOLSTOV[1,2], I.A. SALOV[1], A.P. REBROV[1]

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN WOMEN UNDERGOING THE MENOPAUSAL TRANSITION AND THE POTENTIAL OF DROSPIRENONE-CONTAINING CONTRACEPTIVE IN THE CORRECTION OF THE IDENTIFIED ABNORMALITIES

[1]V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
[2]Regional Clinical Cardiology Center, Saratov, Russia

Objective: *To investigate changes in cardiometabolic risk factors in women during menopausal transition and the feasibility of correcting the identified abnormalities using cyclic hormone therapy with drospirenone-containing COC.*

Materials and methods: *The study enrolled 178 women who underwent a menopausal transition with manifestations of the menopausal syndrome. The study group included 87 women who received COC consisting of drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 20 μg. The control group included 91 women who had not received COC. Kupperman–Uvarova MMI was used to assess the severity of menopausal symptoms. Clinical evaluation included measurements of lipid metabolism, fasting blood glucose, IRI, HOMA-IR, WC, and WC/HC ratio.*

Results: *More than half of the women had excessive body weight and signs of abdominal obesity, one-third had lipid metabolism disorders, and 41 (23%) were diagnosed with metabolic syndrome. At the end of the study, women in the study group showed a significant reduction in body weight and abdominal obesity. By the end of the study, women in the control group had higher HOMA-IR values, concurrent with higher postprandial blood glucose levels. Women in the study group did not show significant changes in these parameters, and the levels of total and LDL cholesterol were reduced.*

Conclusion: *The study findings showed a high incidence of metabolic risk factors in women during the menopausal transition. Administration of COC to menopausal women prevents an increase in body weight and visceral obesity, contributes to a decrease in IR and impaired carbohydrate metabolism, and favorably affects lipid metabolism.*

Keywords: *menopausal syndrome, metabolic syndrome, menopausal transition, insulin resistance, drospirenone.*

Authors' contributions: Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. – conception and design of the study, analysis and interpretation of results, manuscript editing; Tolstov S.N. – data acquisition (conducting experiments and research), 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 approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Ref. No: 2/04.10.2016).
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Cardiometabolic risk factors in women undergoing the menopausal transition and the potential of drospirenone-containing contraceptive in the correction of the identified abnormalities.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 98-107 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.257

Несмотря на то что классические сердечно-сосудистые факторы риска становятся все более эффективно управляемыми, отмечается постоянное увеличение так называемого кардиометаболического риска [1].

«Гормональный хаос», возникающий у женщин переходного периода, не только характеризуется появлением вазомоторных симптомов, но и приводит к широкому спектру метаболических нарушений, накоплению основных кардиометаболических факторов риска и в значительной степени способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузальном периоде [2, 3]. Одной из причин повышенного сердечно-сосудистого риска, по-видимому, является метаболический синдром, формирование которого происходит задолго до прекращения менструальной функции – в периоде менопаузального перехода.

Несмотря на противоречивые данные о распространенности метаболического синдрома у женщин в периоде климактерия, в проведенных ранее исследованиях была показана четкая его взаимосвязь с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [4, 5].

В связи с чем представляют интерес оценка изменений кардиоваскулярных факторов риска у женщин на разных стадиях периода репродуктивного старения и изучение возможностей ранней коррекции возникающих метаболических нарушений.

Одним из перспективных направлений устранения вазомоторных проявлений климактерического синдрома и метаболических нарушений является стратегия раннего назначения гормональной терапии женщинам в климактерическом возрасте – от контрацепции к менопаузальной гормональной терапии [6–8]. Вместе с тем недооценка возрастных

изменений функционирования репродуктивной системы, особенностей метаболических нарушений, возникающих у женщин в периоде климактерия, могут приводить к несвоевременному назначению им таковой терапии. Все это диктует необходимость более раннего и широкого применения низкодозированной комбинированной терапии (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме у женщин в периоде менопаузального перехода [9].

Выбор конкретного комбинированного орального контрацептива (КОК) не ограничивается имеющимися клиническими рекомендациями, однако безопасность их применения у женщин с кардиоваскулярными факторами риска неодинакова [7–9]. До сих пор требуют изучения характер изменений кардиометаболических факторов риска и сердечно-сосудистая безопасность использования дроспиренонсодержащего КОК у женщин переходного периода.

Цель исследования: оценка изменений кардиометаболических факторов риска у женщин в периоде менопаузального перехода и возможности коррекции выявленных нарушений при применении дроспиренонсодержащей циклической гормональной терапии.

Материалы и методы

Проводилось сплошное двухэтапное открытое проспективное стратифицированное исследование с вовлечением женщин в позднем периоде менопаузального перехода с проявлениями климактерического синдрома различной выраженности и продолжительности.

Критерии включения: проявления климактерического синдрома различной выраженности и продолжительности у женщин с диагностированным, согласно универсальным критериям старения репродуктивной системы женщин STRAW+10, поздним периодом менопаузального перехода [10].

К критериям исключения относились: наличие любых острых сердечно-сосудистых событий, включая острый коронарный синдром, инсульт, тромбоэмболические события в настоящее время и в прошлом; наличие хронических заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания); курение в анамнезе и на момент включения в исследование, сахарный диабет 1 и 2 типа, заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции, артериальная гипертензия в репродуктивном периоде, синдром поликистозных яичников, гистеровариэктомия, заболевание почек и печени с нарушениями их функций, онкологические заболевания в любой стадии, терапия эстрогенами и прогестагенами в настоящее время и в прошлом.

В исследование были включены 178 женщин, медиана возраста – 48,7 (48,0;50,0) года.

При включении в исследовании у всех женщин, согласно существующей клинической практике [7–9], проводился сбор анамнестических данных, физикальный осмотр; врачом-гинекологом осуществлялся осмотр шейки матки в зеркалах и онкоцитологический скрининг; всем женщинам выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование.

Первый этап исследования был направлен на характеристику кардиометаболического статуса вовлеченных в исследование женщин.

Для оценки тяжести клинических проявлений климактерического синдрома проводилось анкетирование больных с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Kupperman в модификации Е.В. Уваровой. Оценивались нейровегетативные (вазомоторные), психоэмоциональные и нейроэндокринные (метаболические) симптомы. Полученные данные при анкетировании анализировались отдельно по группам и суммарно. Нейровегетативные проявления климактерического синдрома легкой степени диагностировали при сумме баллов от 10 до 20, средней степени тяжести – при сумме баллов 21–30 и тяжелой степени – при сумме более 30 баллов.

Психоэмоциональные и нейроэндокринные проявления климактерического синдрома оценивались одинаково – легкие нарушения при сумме баллов от 1 до 7, средняя степень нарушений диагностировалась при сумме баллов от 8 до 14 и тяжелая степень – если сумма превышала 14 баллов.

Значение суммы баллов для нейровегетативных нарушений менее 10 расценивалось как отсутствие нарушений, от 10 до 20 баллов – как проявления легкой степени, от 21 до 30 баллов – средней степени тяжести, сумму баллов свыше 30 баллов – как тяжелые нарушения. Метаболические и психоэмоциональные нарушения оценивались одинаково: в пределах 1–7 баллов – легкая степень нарушений, 8–14 баллов – средняя степень тяжести, свыше 14 баллов – как тяжелая степень выраженности симптомов.

Итоговое значение ММИ оценивали с учетом суммы всех полученных данных: слабая степень выраженности – при сумме баллов 12–34, умеренные проявления – при 35–58 баллах, при сумме баллов свыше 58 диагностировали тяжелое течение климактерического синдрома.

Проводилась оценка антропометрических показателей: рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как частное от деления массы тела на рост, возведенный в квадрат (кг/м^2), проводили измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), определяли коэффициент окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ).

Определяли липидный профиль – общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), рассчитывали холестерин не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП), оценивали отношение ТГ/ХС ЛПВП.

Проводили пероральный глюкозотолерантный тест с оценкой показателей гликемии натощак и через 2 ч после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250 мл воды (постпрандиальная гликемия). Для оценки показателей, характеризующих инсулинорезистентность (ИР), определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ)

в плазме крови методом иммуноферментного анализа, рассчитывали индекс ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) по формуле: HOMA-IR = ИРИ натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Значения ИРИ⩾12 мкЕД/мл и HOMA-IR>2,77 у.е. свидетельствовали о наличии ИР.

Второй этап исследования был направлен на оценку возможности коррекции выявленных кардиометаболических нарушений с помощью дроспиренонсодержащей циклической гормональной терапии.

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики: назначение дроспиренонсодержащей циклической гормональной терапии проводилось гинекологом с учетом гинекологического статуса, наличия противопоказаний и желания женщины. Все пациентки, изъявившие согласие и не имеющие противопоказаний, получали КОК «Джес» (Байер Фарма АГ), содержащий в одном блистере 24 активные таблетки этинилэстрадиола 0,02 мг и дроспиренона 3 мг и 4 таблетки плацебо (основная группа, n=87). Прием препарата осуществлялся согласно инструкции по применению и включал в себя последовательный прием по 1 таблетке в сутки на протяжении 28 дней в порядке, указанном на упаковке. Назначение КОК предшествовало наступлению менопаузы. Стратификация групп проводилась по факту проведения использования КОК. Контрольную группу составили 91 женщина, не принимавшая КОК.

Продолжительность исследования ограничивалась наступлением менопаузы и/или отменой КОК. Медиана продолжительности приема КОК составила 1,8 (1,6; 2,0) года.

Возможность коррекции имеющихся кардиометаболических нарушений оценивалась по динамике показателей ИМТ, ОТ и коэффициента ОТ/ОБ, параметрам липидного профиля и состояния углеводного обмена. Соответствующие параметры оценивались при включении пациентки в исследование, спустя 6 месяцев и по окончании исследования. В качестве первичных конечных точек были выбраны: 1) снижение или отсутствие увеличения ИМТ к окончанию исследования, 2) снижение или отсутствие увеличения ОТ к окончанию исследования, 3) достижение целевого уровня ХС ЛПНП (⩽2,6 ммоль/л с учетом существующих клинических рекомендаций), 4) снижение или отсутствие повышение ИРИ⩾12 мкЕД/мл [11].

Этические принципы проведения медицинских исследований соответствовали основным положениям Хельсинкской декларации. Протокол проводимого исследования предварительно был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 2 от 04.10.2016 г.). Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 21.0 for Windows. На этапе планирования исследования расчет размера выборки проводился исходя из планируемого сравнения пропорций и проверки статистических гипотез относительно непрерывных переменных. Ожидаемые пропорции и стандартное отклонение (SD) были взяты из литературных источников и проверены при наборе ориентировочно 2/3 выборки. Мощность тестов (1-β) была принята за 80%, уровень значимости α – 5% [12].

Для оценки нормальности распределения признаков применяли W-критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в формате Me (Q1; Q3). Качественные показатели описывались в абсолютных и относительных величинах. Для проверки статистических гипотез использовали тесты Манна–Уитни, Вилкоксона и Краскелла–Уоллиса. Величину размера эффекта и точность его оценки описывали в виде разности медиан с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) (оценка Ходжеса–Лемана). Проводилась оценка таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Анализ различий по качественным показателям оценивался с использованием критерия Пирсона χ^2. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

По основным клинико-демографическим характеристикам женщины обследуемых групп значимо не отличались, за исключением преобладания женщин с повышенной массой тела в контрольной группе.

Завершили исследование 83 женщины основной группы и 87 женщин группы контроля. У одной женщины основной группы в процессе наблюдения отмечено появление желчнокаменной болезни, две женщины отменили прием препарата в связи с появлением диспепсических симптомов, у одной женщины отмечено повышение ТГ крови. Применение КОК не сопровождалось ни в одном случае развитием венозного тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта и острых коронарных событий, не отмечены случаи онкологических заболеваний.

У женщин основной группы отмечалась большая выраженность вазомоторных проявлений климактерического синдрома, что являлось дополнительным аргументом при назначении им низкодозированной гормональной терапии.

К окончанию исследования у женщин контрольной группы сохранялись и нарастали вазомоторные и обменно-эндокринные проявления климактерического синдрома, у женщин основной группы к окончанию приема КОК отмечался значимый регресс всего симптомокомплекса климактерического синдрома (табл. 2).

Повышенная масса тела встречалась у 38 (43,6%) и 52 (57,1%) женщин основной и контрольной групп

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика женщин периода менопаузального перехода

Показатели	Основная группа, *n*=87	Контрольная группа, *n*=91	*p*
Возраст больных, лет	48,8 (48,0; 49,5)	48,5 (47,5; 49,5)	0,68
Артериальная гипертония, абс. (%)	34/87 (39)	42/91 (46,1)	0,33
Нарушения липидного обмена, абс. (%)	26/87 (29,8)	29/91 (31,8)	0,76
ИМТ, кг/м²	25,7 (23,4; 28,0)	26,0 (23,5; 29,1)	0,55
ИМТ>25 кг/м² , абс. (%)	38/87 (43,6)	52/91 (57,1)	0,07
ОТ, см	86 (75; 92)	87 (76; 98)	0,89
ОТ>80 см, абс. (%)	38/87 (43,6)	50/91 (54,9)	0,12
ОТ/ОБ, у.е.	0,81 (0,79; 0,84)	0,81 (0,75; 0,87)	0,83
Метаболический синдром, абс. (%)	19/87 (21,8)	22/91 (24,2)	0,75

Примечание: данные представлены в форме Me (Q1; Q3); качественные показатели – в форме абсолютных и относительных частот; *p* – значение вероятности различий показателей у женщин обследованных групп; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер.

Таблица 2. Динамика выраженности климактерического синдрома у женщин к окончанию исследования

Показатель	Основная группа, *n*=87			Контрольная группа, *n*=91		
	Me (Q1; Q3)	Разница (Δ) Me (95% ДИ)	*p*	Me (Q1; Q3)	Разница (Δ) Me (95% ДИ)	*p*
Нейро-вегетативные симптомы исходно, баллы	18 (17; 22)	-8 (-10; -7)	<0,001	16 (15; 21)	1 (0; 2,5)	0,12
Нейро-вегетативные симптомы 12 мес., баллы	10 (10; 13)*			16 (18; 24)		
Обменно-эндокринные симптомы исходно, баллы	2 (3; 4)	-1 (-0,5; 0)	0,08	2 (3; 4)	1,0 (0,5; 1,0)	<0,001
Обменно-эндокринные симптомы 12 мес., баллы	1 (2; 5)*			3 (4; 6)		
Психоэмоциональные симптомы исходно, баллы	8 (10; 15)	-2 (-5; -2)	<0,001	8 (7; 14)	0 (-1; 1)	0,41
Психоэмоциональные симптомы 12 мес., баллы	6 (5; 9)			7 (7; 15)		
ММИ исходно, баллы	34 (30; 37)	-12 (-15; -11)	<0,001	27 (29; 31)	1 (-0; 2)	0,08
ММИ 12 мес., баллы	23 (22; 30)*			28 (28; 35)		

Примечание: данные представлены в форме Me (Q1; Q3); Δ – разница между значениями после и до лечения (представлена в форме Me (95% ДИ); ММИ – модифицированный менопаузальный индекс;
* *p*<0,001 – значимость отличий между основной и контрольной группами к окончанию исследования.

Таблица 3. Динамика изменений показателей углеводного обмена и ИР у женщин на фоне проводимой терапии

Изучаемые показатели	Исходно	Через 12 мес.	Разница (Δ) (после–до лечения)	*p*
Глюкоза крови натощак, ммоль/л				
Основная группа, *n*=87	4,9 (4,7; 5,2)	5,0 (4,8; 5,2)	0,1 (0; 0,3)	0,16
Контрольная группа, *n*=91	4,8 (4,6; 5,4)	5,1 (4,7; 5,5)	0,3 (0; 0,4)	
Постпрандиальная глюкоза крови, ммоль/л				
Основная группа, *n*=87	6,0 (5,7; 6,3)	6,1 (6,0; 6,5)	0,05 (0; 0,1)	0,02
Контрольная группа, *n*=91	6,1 (5,6; 6,5)	6,4 (6,0; 6,8)	0,35 (0,15; 0,5)***	
ИРИ, мкМЕ/мл				
Основная группа, *n*=87	7,2 (5,0; 13,0)	7,4 (5,0; 12,0)	0,2 (-0,5; 0,8)	0,62
Контрольная группа, *n*=91	7,2 (3,0; 11,0)	8,2 (4,0; 11,0)	0,75 (0; 1,5)	
Индекс HOMA-IR, у.е.				
Основная группа, *n*=87	1,56 (0,8; 2,2)	1,62 (0,7; 2,3)	0,10 (-0,1; 0,15)	0,03
Контрольная группа, *n*=91	1,53 (0,7; 2,2)	1,80 (0,9; 2,5)	0,25 (0,2; 0,4)*	

Примечание: данные представлены в форме Me (Q1; Q3); Δ – разница между значениями после и до лечения (представлена в форме Me (95% ДИ); *p* – значимость отличий между основной и контрольной группами к окончанию исследования;
* – *p*<0,05, ** – *p*<0,01, *** – *p*<0,001 – значимость отличий между исходным значением и окончанием исследования;
ИРИ – иммунореактивный инсулин; HOMA-IR – гомеостатический индекс инсулинорезистентности.

соответственно (χ^2=3,2, p=0,07). Исходных значимых отличий по выраженности и частоте встречаемости абдоминального ожирения и метаболического синдрома у обследованных женщин установлено не было.

Динамика массы тела и выраженности абдоминального ожирения на фоне применения дроспиреноносодержащего контрацептива представлена на рисунке.

Исходных значимых отличий по ИМТ и ОТ у женщин обследованных групп отмечено не было; однако к окончанию исследования обнаружены существенные отличия изучаемых показателей: у женщин основной группы установлено значимое снижение ИМТ и ОТ, а у женщин группы контроля – значимое увеличение ИМТ и отсутствие изменений показателя ОТ. Установлено снижение риска увеличения ИМТ в основной группе (на фоне приема дроспиреноносодержащего КОК): вероятность отсутствия изменений составила ОШ 5,1 (95% ДИ 2,7;9,6), χ^2=46,1 (p<0,001).

Рисунок. Изменение массы тела (а) и выраженности абдоминального ожирения (б) на фоне проводимой терапии

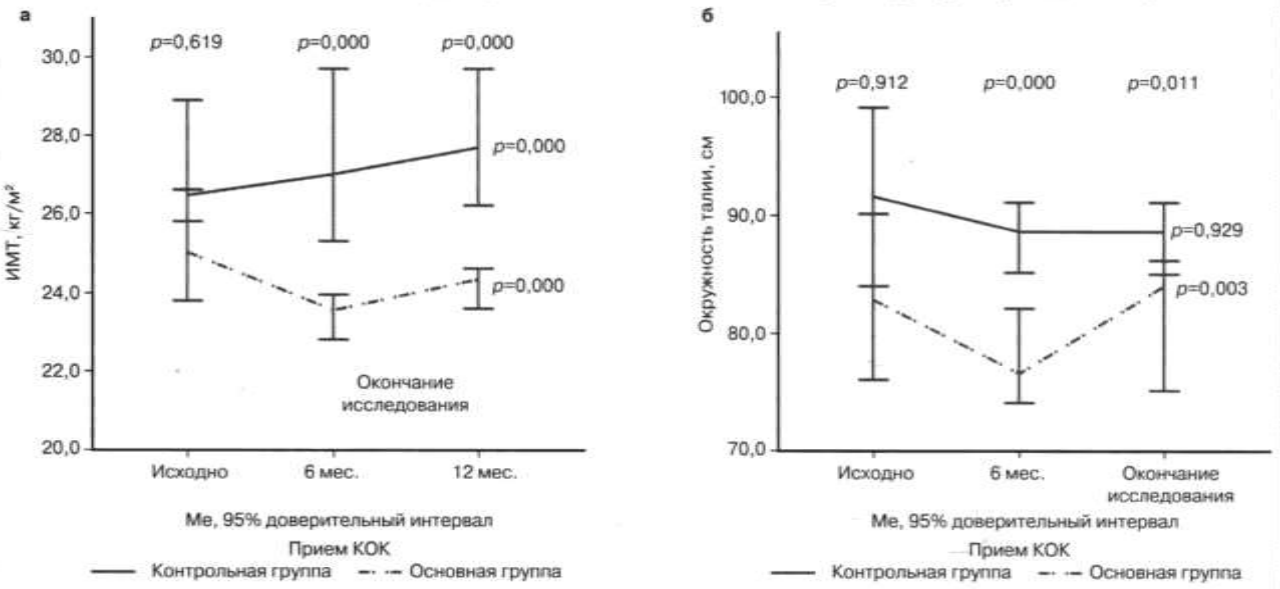


Таблица 4. Динамика изменений показателей липидного обмена у женщин на фоне проводимой терапии

Изучаемые показатели	Исходно	Через 12 мес.	Разница (Δ) (после–до лечения)	p
ХС, ммоль/л				
Основная группа, *n*=87	4,8 (4,6; 5,4)	4,7 (4,2; 5,0)	-0,15 (-0,35; -0,15)*	<0,0001
Контрольная группа, *n*=91	4,8 (4,5; 6,1)	5,1 (4,9; 5,4)	0,25 (-0,5; 0,5)	
ХС ЛПНП, ммоль/л				
Основная группа, *n*=87	2,64 (2,52; 3,19)	2,52 (2,41; 2,63)	-0,18 (-0,36; -0,1)*	<0,0001
Контрольная группа, *n*=91	2,75 (2,56; 4,02)	3,05 (2,55; 3,41)	0,25 (-0,21; 0,42)	
ХС ЛПВП, ммоль/л				
Основная группа, *n*=87	1,35 (1,33; 1,42)	1,38 (1,35; 1,41)	0,02 (-0,01; 0,05)	0,049
Контрольная группа, *n*=91	1,41 (1,28; 1,45)	1,33 (1,27; 1,44)	-0,05 (-0,05; 0)	
ТГ, ммоль/л				
Основная группа, *n*=87	1,33 (1,14; 1,69)	1,48 (1,35; 1,64)	0,1 (0; 0,12)	0,912
Контрольная группа, *n*=91	1,33 (1,22; 4 1,61)	1,44 (1,32; 4 1,66)	0,11 (-0,02; 0,24)	
ТГ/ЛПВП, у.е.				
Основная группа, *n*=87	0,98 (0,83; 1,19)	1,03 (0,78; 1,16)	0,05 (-0,03; 0,08)	0,11
Контрольная группа, n=91	1,04 (0,85; 1,05)	1,06 (0,85; 1,41)	0,02 (-0,54; 0,31)	

Примечание: данные представлены в форме Me (Q1; Q3); Δ – разница между значениями после и до лечения (представлена в форме Me (95% ДИ); *p* – значимость отличий между основной и контрольной группами к окончанию исследования;
* – p<0,001 – значимость отличий между исходным значением и окончанием исследования;
ХС – холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ТГ/ЛПВП – отношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности.

Существенной динамики показателя отношения ОТ/ОБ у обследованных женщин за период наблюдения выявлено не было. При сравнимых исходных значениях отношения ОТ/ОБ у женщин основной группы к окончанию исследования выявлена тенденция к уменьшению отношения ОТ/ОБ с 0,81 (0,79; 0,84) до 0,80 (0,78; 0,83) у.е. (p=0,07); у женщин контрольной группы значимых изменений показателя ОТ/ОБ отмечено не было – 0,81 (0,75; 0,87) и 0,82 (0,75; 0,85) у.е. (p=0,18).

Статистически значимых различий относительно риска увеличения абдоминального ожирения получено не было: ОШ 0,42 (95% ДИ 0,11; 1,48), χ^2=1,8 (p=0,16).

Учитывая тесную взаимосвязь висцерального ожирения с ИР для нас представляло интерес изучение динамики ИР, показателей углеводного обмена у женщин на фоне приема КОК (табл. 3).

Исходных отличий по изучаемым показателям у женщин обследованных групп отмечено не было.

Значимой динамики уровня глюкозы крови натощак у женщин двух групп к окончанию исследования выявлено не было. Иная динамика отмечена у женщин при оценке постпрандиального уровня глюкозы крови – отсутствие значимых изменений у женщин основной группы и значимое увеличение этого показателя у женщин группы контроля (p=0,02).

У женщин контрольной группы к окончанию исследования установлено увеличение показателей ИР – отчетливая тенденция к повышению уровня ИРИ и значимое увеличение индекса ИР HOMA-IR; у женщин основной группы значимых изменений величин аналогичных показателей установлено не было.

Статистически значимых различий относительно риска увеличения ИР получено не было: ОШ 1,6 (95% ДИ 0,7; 3,7), χ^2=1,9 (p=0,17).

Исходных значимых различий в показателях липидного обмена у женщин двух групп отмечено не было – в основной группе у 26 (29,8%) женщин и у 29 (31,8%) женщин в группе контроля диагностированы нарушения липидного обмена (χ^2=0,9, p>0,05).

Изменение показателей липидного спектра крови представлено в таблице 4.

У женщин группы контроля к окончанию исследования значимых изменений показателей липидного спектра крови выявлено не было. На фоне приема КОК изменения липидного обмена носили иной и более выраженный характер: установлено значимое снижение атерогенных фракций липидов – уровней общего ХС и ХС ЛПНП. При этом наблюдалось снижение риска неблагоприятных изменений липидного профиля в основной группе исследования: повышение вероятности отсутствия изменений – ОШ 3,1 (95% ДИ 1,8; 5,1), χ^2=26,9 (p<0,001).

Несмотря на описываемый в исследованиях риск повышения ТГ на фоне приема КОК к окончанию исследования значимых изменений его уровня, а также соотношения ТГ/ЛПВП отмечено не было.

Таким образом, к окончанию исследования у женщин контрольной группы, по сравнению с женщинами, принимавшими дроспиренонсодержащий контрацептив, наблюдались значимо более высокие уровни ХС, ХС ЛПНП и более низкий уровень ХС ЛПВП.

Обсуждение

Одним из ведущих факторов, вносящим существенный вклад в увеличение риска смерти у женщин, является метаболический синдром [13].

В некоторых исследованиях было показано, что формирование метаболического синдрома происходит в более ранние периоды старения репродуктивной системы женщин, за несколько лет до наступления менопаузы, что требует более ранних вмешательств, направленных на профилактику основных составляющих метаболического синдрома [14–16]. Однако остается неясным вопрос, сможет ли назначение КОК во время менопаузального перехода замедлить скорость прогрессирования метаболических нарушений и как это скажется на риске развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [16].

Очевидно, что различные компоненты метаболического синдрома вносят неодинаковый вклад в увеличение сердечно-сосудистого риска, а наличие климактерических вазомоторных проявлений является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого неблагополучия.

В недавно проведенных исследованиях была отмечена взаимосвязь тяжести вазомоторных симптомов и увеличения сердечно-сосудистого риска [17–19]. У женщин с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома чаще встречался метаболический синдром [19, 20].

Учитывая тот факт, что период менопаузального перехода характеризуется «гормональным хаосом», появлением вазомоторных симптомов и накоплением кардиоваскулярных факторов риска, для нас представляло интерес изучение выраженности метаболических факторов риска, ИР и дислипидемии у женщин переходного периода.

Установлено, что более чем у половины женщин, включенных в исследование, отмечалась повышенная масса тела и признаки абдоминального ожирения, что является основой формирования метаболического синдрома [7, 8, 14, 15].

У трети женщин (55/178 (30,9%)) выявлялись нарушения липидного обмена, у 41/178 (23%) женщин диагностирован метаболический синдром. Частота встречаемости метаболического синдрома у женщин в переходном периоде в нашем исследовании соответствовала результатам, представленным в других исследованиях [15].

В связи с высокой частотой встречаемости метаболических нарушений у женщин переходного периода представляет несомненный интерес дальнейшая разработка концепции более ранней, начатой еще в переходном периоде, гормональной терапии – от контрацепции к менопаузальной гормональной терапии, что не только эффективно устраняет ранние проявления климактерического синдрома, но и, возможно, в дальнейшем будет уменьшать риск поздних сердечно-сосудистых осложнений менопаузы [3, 6].

По-прежнему остаются не вполне изученными характер и особенности изменений метаболических сердечно-сосудистых факторов риска, вопросы сердечно-сосудистой безопасности при применении КОК у женщин периода менопаузального перехода.

Наибольшие опасения вызывает возможность КОК увеличивать риски тромботических осложнений (инфаркта миокарда, ишемических инсультов и венозных тромбоэмболий) [21–23].

В ряде исследований было отмечено увеличение риска венозных тромбоэмболических осложнений и артериальных тромбозов при использовании комбинированной гормональной терапии, содержащей дроспиренон, что в большей степени связано с применением высоких доз дроспиренона, а также вида и дозы эстрогена, входящего в состав КОК [24, 25].

В проведенном нами исследовании мы использовали низкодозовую комбинацию этинилэстрадиола 20 мкг и дроспиренона 3 мг. За весь период наблюдения ни у одной из обследованных женщин не зарегистрировано развитие острых тромботических событий на фоне приема дроспиренонсодержащего орального контрацептива.

Некоторые исследователи объясняют возможное незначительное повышение указанных рисков с недиагностированной исходной тромбофилией у женщин с изначально неблагоприятным фоном (при наличии ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертонии) [23, 24].

Вместе с тем, учитывая возраст женщин, абсолютный риск развития осложнений, как правило, незначительный и считается приемлемым с медицинской точки зрения, учитывая те преимущества, которые женщины могут получить при использовании КОК [21, 23].

Проведенные исследования, касающиеся влияния оральных контрацептивов на показатели углеводного и липидного обмена, массу тела неоднозначны.

Очевидно, что входящие в состав оральных контрацептивов активные компоненты оказывают разнонаправленное действие в зависимости от их соотношения и биологических свойств. Так, по данным ряда исследований, использование высокодозированных КОК или КОК, содержащих прогестин с андрогенным эффектом, в большинстве случаев сопровождалось нарушением толерантности к глюкозе и повышением ИР, увеличением массы тела и повышением артериального давления [9, 21], нивелировало положительные эффекты эстрогенов в отношении липидов крови, увеличивало тромбогенные риски [26].

Выбор КОК в проведенном нами исследовании обусловлен тем фактом, что этинилэстрадиол – синтетический эстрадиол с более выраженными эстрогенными свойствами и устойчивостью к метаболизму в печени, чем натуральный, и может применяться у женщин с избыточной массой тела или ожирением [26].

Дроспиренон по своему фармакологическому профилю наиболее близок к эндогенному прогестерону и обладает высоким сродством к минералокортикоидным рецепторам, умеренным антиандрогенным влиянием, у него отсутствует остаточная глюкокортикоидная активность, что особенно важно при его применении у женщин с метаболическими факторами риска и ожирением [27, 28].

В проведенном исследовании у женщин основной группы выявлено значимое уменьшение массы тела, выраженности абдоминального ожирения, не отмечено изменений показателей углеводного обмена и ИР, выявлено уменьшение атерогенности плазмы крови. На фоне приема дроспиренонсодержащего КОК установлено снижение риска увеличения ИМТ и ОТ, неблагоприятных изменений липидного профиля.

Возможно, что сердечно-сосудистые эффекты гормональной терапии зависят от времени ее инициации (раннее назначение комбинированной гормональной терапии), что позволит разработать оптимальные режимы ее применения.

Заключение

В проведенном исследовании установлена высокая частота встречаемости метаболических факторов риска у женщин в периоде менопаузального перехода – более чем у половины женщин, включенных в исследование, отмечались повышенная масса тела и признаки абдоминального ожирения, у трети женщин выявлялись нарушения липидного обмена, почти четверть женщин имели метаболический синдром.

Раннее назначение (при появлении первых симптомов климактерия) женщинам в периоде менопаузального перехода дроспиренонсодержащей гормональной терапии препятствует увеличению массы тела и выраженности висцерального ожирения, способствует уменьшению ИР и нарушений углеводного обмена, благоприятно влияет на показатели липидного обмена, что имеет важное значение для профилактики менопаузального метаболического синдрома.

Ограничения исследования

Ограничением проведенного исследования является относительно небольшая продолжительность наблюдения за женщинами, принимавшими дроспиренонсодержащий КОК. Ограниченное число участниц исследования не позволило выделить отдельные группы женщин с ожирением, метаболическим синдромом с целью оценки эффективности и безопасности применения КОК у женщин этих групп.

Представляет несомненный интерес изучение отдаленных кардиопротективных эффектов применения КОК у женщин в периоде менопаузального перехода. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, могут ли вмешательства во время менопаузального перехода, в том числе с применением КОК, замедлить скорость прогрессирования тяжести метаболического синдрома и снизить риск заболевания в будущем.

Литература/References

1. *Шляхто Е.В., Эвартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С.* и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные

группы. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(11): 69-82. [Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(11): 69-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.

2. *Юреневa С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П.* Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. Акушерство и гинекология. 2014; 3: 21-7. [Yureneva S.V., Ilyina L.M., Smetnik V.P. Female reproductive system aging: From theory to clinical practice. Part 1. The endocrine and clinical characteristics of female reproductive system aging stages. Obstetrics and Gynecology. 2014; (3): 21-7. (in Russian)].

3. *Подзолков В.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М.* Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(3): 94-106. [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18(3): 94-106. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-94-106.

4. *Mumusoglu S., Yildiz B.O.* Metabolic syndrome during menopause. Curr. Vasc. Pharmacol. 2019; 17(6): 595-603. https://dx.doi.org/10.2174/1570161116666180904094149.

5. *Эседова А.Э., Уруджева Н.Г., Ильина И.Ю.* Менопаузальный метаболический синдром и риски назначения менопаузальной гормональной терапии. Пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3(4): 260-6. [Esedova A.E., Urudzheva N.G., Il'ina I.Yu. Menopausal metabolic syndrome and the risks of menopausal hormone therapy: the solutions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020; 3(4): 260-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-260-266.

6. *Юреневa С.В., Ильина Л.М.* Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 17-24. [Yureneva S.V., Ilyina L.M. Female reproductive system aging: From theory to clinical practice. Part 2. Role of hormone therapy in solving the problems of transition stage and early postmenopause. Obstetrics and Gynegology. 2014; (4): 17-24. (in Russian)].

7. *Baber R.J., Panay N., Fenton A.;* IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19(2): 109-50. https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.

8. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24(7): 728-53. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000921.

9. *Юреневa С.В., Ермакова Е.И.* Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций). Проблемы репродукции. 2017; 23(5): 115-22. [Yureneva S.V., Ermakova E.I. The management of women with menopausal disorders (review of clinical guidelines). Russian Journal of Human Reproduction. 2017; 23(5):115-22. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro2017235115-122.

10. *Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W.* et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012; 19(4): 387-95. https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40.

11. *Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L.* et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2020; 41(1): 111-88. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

12. *Peacock J.L., Peacock P.J.* Oxford handbook of medical statistics. Oxford university press; 2011. 517p.

13. *Lin J.W., Caffrey J.L., Chang M.H., Lin Y.S.* Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality--cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(9): 4258-67. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0332.

14. *Heidari R., Sadeghi M., Talaei M., Rabiei K., Mohammadifard N., Sarrafzadegan N.* Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. Diabetol. Metab. Syndr. 2010; 2: 59. https://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-2-59.

15. *Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N., Karamzad N., Almasi-Hashiani A., Ayubi E.* et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause. 2018; 25(10): 1155-64. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001136.

16. *Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D.* Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. J. Am. Heart Assoc. 2016; 5(8): e003609. https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003609.

17. *Zhu D., Chung H.F., Dobson A.J., Pandeya N., Anderson D.J., Kuh D.* et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 223(6): 898.e1-898. e16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039.

18. *Dam V., Dobson A.J., Onland-Moret N.C., van der Schouw Y.T., Mishra G.D.* Vasomotor menopausal symptoms and cardiovascular disease risk in midlife: A longitudinal study. Maturitas. 2020; 133: 32-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039.

19. *Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П.* Взаимосвязь выраженности эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений с тяжестью климактерического синдрома. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 119-26. [Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Relationship between the severity of endothelial dysfunction and metabolic disorders and the severity of climacteric syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2021; (8): 119-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.119-126.

20. *Tuomikoski P., Savolainen-Peltonen H.* Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. Maturitas. 2017; 97: 61-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.010.

21. *Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J.* Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested casecontrol studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2015; 350: h2135. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h2135.

22. FDA Office of Surveillance and Epidemiology. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf

23. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И.* Персонализированный подход к выбору контрацептива: взвешиваем все за и против. Гинекология. 2017; 19(3): 40-4. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. The personalized approach to choosing a contraceptive: weighing the pros and cons. Gynecology. 2017; 19(3): 40-4 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.26442/2079-5696_19.3.40-44.

24. *Wu C.Q., Grandi S.M., Filion K.B., Abenhaim H.A., Joseph L., Eisenberg M.J.* Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. BJOG. 2013; 120(7): 801-10. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12210.

25. *Bird S.T., Delaney J.A., Etminan M., Brophy J.M., Hartzema A.G.* Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol. J. Thromb. Haemost. 2013; 11(6): 1059-68. https://dx.doi.org/10.1111/jth.12224.

26. *Андреева Е.Н., Соколова Д.А., Григорян О.Р.* Контрацепция у женщин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2016. 13(3): 65-9. [Andreeva E.N., Sokolova D.A., Grigoryan O.R. Contraception in obese women. Obesity and metabolism. 2016; 13(3): 65-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/OMET2016365-69.

27. *Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П.* Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений. Фарматека.

2017; 3: 36-40. [Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov S.N. The severity of abdominal obesity and disorders of carbohydrate metabolism in women in early postmenopausal women and the possibility of correction of the revealed violations. Farmateka. 2017; (3): 36-40. (in Russian)].

28. *Прилепская В.Н., Новикова Е.П.* Дроспиренон-содержащие контрацептивные средства – возможности расширяются. Фарматека. 2012; 12: 49-52. [Prilepskaya V.N., Novikova E.P. Drospirenone-containing contraceptives – options are expanding. Farmateka. 2012; (12): 49-52. (in Russian)].

Поступила 01.11.2022
Принята в печать 13.01.2023
Received 01.11.2022
Accepted 13.01.2023

Сведения об авторах:
Толстов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; руководитель сосудистого центра, Областной клинический кардиологический диспансер, 410039, Российская Федерация, Саратов, Крымский проезд, д. 16, +7(8452)39-28-09, tolstovsn@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4546-9449
Салов Игорь Аркадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разуновского Минздрава России, +7(8452)51-51-21, salov.i.a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1926-5418, 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разуновского Минздрава России, +7(8452)49-14-37, andreyrebrov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3463-7734, 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Автор, ответственный за переписку: Сергей Николаевич Толстов, tolstovsn@mail.ru

Authors' information:
Sergey N. Tolstov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, 112 B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation; Head of the Vascular Center, Regional Clinical Cardiology Center, 16 Krymskiy proyezd str., Saratov, 410039, Russian Federation, +7(8452)39-28-09, tolstovsn@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4546-9449
Igor A. Salov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(8452)51-51-21, salov.i.a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1926-5418, 112 B.Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation.
Andrey P. Rebrov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Hospital Therapy Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(8452)49-14-37, andreyrebrov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3463-7734, 112 B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation.
Corresponding author: Sergey N. Tolstov, tolstovsn@mail.ru

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2023

С.В. ПАВЛОВИЧ[1], О.Г. МЕЛИХОВ[2,3], З.С. ХОДЖАЕВА[1], К.Т. МУМИНОВА[1], В.А. САКАЛО[1], Е.А. ГОРОДНОВА[1], Е.И. АБАШОВА[4], М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ[4], В.С. ЧУЛКОВ[5], З.М. НАЗИПОВА[6], И.В. САВЕЛЬЕВА[7], М.Д. АНДРЕЕВА[8], Ю.В. КУДЛАЙ[8], Е.В. ЕНЬКОВА[9], А.Ш. ЗАРИПОВА[10]

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА С СОДЕРЖАНИЕМ ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ АНЕМИИ ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГБУ ««Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]Научное общество «Лига содействия клиническим исследованиям», Москва, Россия
[3]ООО «Институт клинических исследований», Москва, Россия
[4]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[5]Городской Центр патологии гемостаза, Челябинск, Россия
[6]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия
[7]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
[8]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
[9]БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1», Воронеж, Россия
[10]МЦ «Нурмед», Казань, Россия

Цель: *Оценить влияние препарата фумарат железа/фолиевая кислота (ФЖ/ФК) на клинические и лабораторные признаки анемии у беременных во II триместре.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 160 женщин в гестационном возрасте от 14 до 20 недель с диагнозом «анемия», которым был назначен препарат ФЖ/ФК.*

Результаты: *На фоне приема препарата ФЖ/ФК отмечалось значительное улучшение результатов клинического анализа крови и биохимических показателей, отражающих тяжесть анемии: повышение уровней гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), общего количества эритроцитов (RBC), увеличение среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), сывороточного железа, ферритина, снижение частоты микроцитоза и латентной железосвязывающей способности сыворотки. После 3 месяцев терапии в общей популяции исследования наблюдалось повышение средних значений Hb с 102,0 до 117,0 г/л, ферритина – с 46,2 до 55,9 мкг/л, сывороточного железа – с 12,02 до 20,49 мкмоль/л. Доля пациенток без анемии составила 77% (118/153), анемия легкой степени наблюдалась у 20% (31/153), анемия средней степени – у 2% (3/153), что представляет значительное улучшение по сравнению с началом терапии. В группе с железодефицитной анемией (ЖДА, Hb<110 г/л, ферритин<30 мкг/л) уровень Hb повысился в среднем с 103,3 до 109,8 г/л, ферритина – с 14,4 до 24,3 мкг/л, сывороточного железа – с 11,87 до 20,53 мкмоль/л. Через 3 месяца ЖДА легкой степени присутствовала у 30% (28/93) пациенток, ЖДА средней степени – у 3% (3/93).*

Заключение: *Полученные результаты сопоставимы с международными и российскими данными и позволяют сделать вывод, что препараты ФЖ/ФК являются эффективным и безопасным способом коррекции ЖДА у беременных и подходят для длительного приема.*

Ключевые слова: *анемия, железодефицитная анемия, препараты железа, фолиевая кислота, беременность, II триместр, гемоглобин, ферритин.*

Вклад авторов: Павлович С.В., Мелихов О.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста; Павлович С.В., Абашова Е.И., Чулков В.С., Назипова З.М., Савельева И.В., Андреева М.Д., Кудлай Ю.В., Енькова Е.В., Ходжаева З.С., Муминова К.Т., Сакало В.А., Городнова Е.А., Зарипова А.Ш., Мелихов О.Г. – сбор и обработка материала, редактирование; Мелихов О.Г. – статистическая обработка данных; Мелихов О.Г., Павлович С.В. – анализ данных литературы.

Конфликт интересов: Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке компании «Ацино Рус».

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения проекта научным руководителем.

Для цитирования: Павлович С.В., Мелихов О.Г., Ходжаева З.С., Муминова К.Т., Сакало В.А., Городнова Е.А., Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Чулков В.С., Назипова З.М., Савельева И.В., Андреева М.Д., Кудлай Ю.В., Енькова Е.В., Зарипова А.Ш. Результаты многоцентрового исследования эффективности комбинированного препарата с содержанием фумарата железа и фолиевой кислоты при анемии во II триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 108-116

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.51

©A group of authors, 2023

S.V. PAVLOVICH[1], O.G. MELIKHOV[2,3], Z.S. KHODZHAEVA[1], K.T. MUMINOVA[1], V.A. SAKALO[1], E.A. GORODNOVA[1], E.I. ABASHOVA[4], M.I. YARMOLINSKAYA[4], V.S. CHULKOV[5], Z.M. NAZIPOVA[6], I.V. SAVELYEVA[7], M.D. ANDREEVA[8], YU.V. KUDLAI[8], E.V. ENKOVA[9], A.SH. ZARIPOVA[10]

EFFICACY OF A COMBINED DRUG CONTAINING FERROUS FUMARATE AND FOLIC ACID IN ANEMIA IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Scientific Society "League for Promoting Clinical Trials", Moscow, Russia
[3]Institute of Clinical Research, Moscow, Russia
[4]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia
[5]City Center for Hemostatic Pathology, Chelyabinsk, Russia
[6]Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia
[7]Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia
[8]Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia
[9]Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1, Voronezh, Russia
[10]Nurmed Medical Center, Kazan, Russia

Objective: *To evaluate the effect of ferrous fumarate/folic acid (FF/FA) on the clinical and laboratory signs of anemia in pregnant women in the second trimester.*
Materials and methods: *The investigation enrolled 160 women at 14 to 20 weeks' gestation who were diagnosed with anemia and were prescribed FF/FA.*
Results: The use of FF/FA caused a significant improvement in clinical and biochemical blood test results reflecting the severity of anemia: an increase in Hb, Ht, RBC, MCV, MCH, MCHC, serum iron, and ferritin, a decrease in the frequency of microcytosis and serum latent iron-binding capacity. After 3 months of therapy, the total study population displayed an increase in mean values of HgB from 102.0 to 117.0 g/l, ferritin from 46.2 to 55.9 μg/l, serum iron from 12.02 to 20.49 μmol/l. The proportion of patients without anemia was 77% (118/153); that with mild and moderate anemia were 20% (31/153), and 2% (3/153), respectively, which shows a significant improvement compared to that at the start of therapy. In the group with iron deficiency anemia (IDA), (Hb<110 g/l, ferritin<30 μg/l), Hb increased from an average of 103.3 to 109.8 g/l, ferritin from 14.4 to 24.3 μg/l, serum iron from 11.87 to 20.53 μmol/l. After 3 months, mild and moderate IDA was present in 30% (28/93) and 3% (3/93) patients, respectively.
Conclusion. *The findings are comparable with international and Russian data and can conclude that FF/FA is an effective and safe way to correct IDA in pregnant women and is suitable for long-term use.*

Keywords: *anemia, iron deficiency anemia, iron preparations, folic acid, pregnancy, second trimester, hemoglobin, ferritin.*

Authors' contributions: Pavlovich S.V., Melikhov O.G. – development of the concept and design of the investigation, writing the text; Pavlovich S.V., Abashova E.I., Chulkov V.S., Nazipova Z.M., Savelyeva I.V., Andreeva M.D., Kudlai Yu.V., Enkova E.V., Khodzhaeva Z.S., Muminova K.T., Sakalo V.A., Gorodnova E.A., Zaripova A.Sh., Melikhov O.G. – material collection and processing, editing; Melikhov O.G. – statistical data processing; Melikhov O.G., Pavlovich S.V. – analysis of literature data.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Fundind: This investigation has not been sponsored by Acino Rus Co.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to their participation in the investigation and to the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the conclusions of this investigation are available upon request from the corresponding author after approval by the research supervisor of the project.

For citation: Pavlovich S.V., Melikhov O.G., Khodzhaeva Z.S., Muminova K.T., Sakalo V.A., Gorodnova E.A., Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Chulkov V.S., Nazipova Z.M., Savelyeva I.V., Andreeva M.D., Kudlai Yu.V., Enkova E.V., Zaripova A.Sh. Efficacy of a combined drug containing ferrous fumarate and folic acid in anemia in the second trimester of pregnancy: results of a multicenter study. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 2: 108-116 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.51

Анемия у беременных остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах. В соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) диагноз анемии беременных устанавливается при снижении уровня гемоглобина (Hb) <110 г/л [1]. Железодефицитная анемия (ЖДА) составляет 80% числа всех анемий у взрослых [2]. При постановке диагноза ориентируются также на дополнительные лабораторные признаки

(уровень ферритина) и клинические проявления заболевания [3]. По данным ВОЗ, в 2019 г. глобальная распространенность анемии составила 29,9% среди женщин от 25 до 49 лет. Анемия наблюдается у 29,6% небеременных женщин репродуктивного возраста и у 36,5% беременных. В Российской Федерации распространенность анемии беременных составляет 23,4% (7,9–45,1) [4].

Вероятность развития анемии возрастает с увеличением срока беременности вследствие возрастающих потребностей организма в питательных веществах и физиологических изменений в метаболизме. Течение беременности, родового акта и послеродового периода при анемии сопровождается увеличением частоты осложнений. По данным систематического обзора и метаанализа 117 исследований с включением в общей сложности 4 127 430 беременных было показано, что при анемии имеет место существенное увеличение отношения шансов преждевременных родов, преэклампсии, гестационной гипертензии, послеродового кровотечения, перинатальной смертности [5]. Установлена связь между ЖДА во время беременности и увеличением антенатальной смертности [6, 7], что является еще одним серьезным фактором, подчеркивающим необходимость лечения [8].

Недостаточное потребление железа и аномальные маточные кровотечения в предшествующий беременности период являются наиболее значимыми причинами ЖДА. Согласно рекомендациям ВОЗ, беременные для профилактики анемии должны принимать 30–60 мг железа ежедневно [9]. В случае сформировавшейся ЖДА необходимо использовать максимально эффективные и безопасные препараты органического железа [10]. Один из наиболее востребованных препаратов из этой группы – фумарат железа (ФЖ), который хорошо переносится беременными [11, 12].

Дефицит железа и фолиевой кислоты (ФК) во время беременности может усилить окислительный стресс и привести к нарушению внутриутробного развития, преждевременному прерыванию беременности и преэклампсии. Было показано, что препараты железа и ФК снижают уровень окислительного стресса [13].

Недостаточное потребление ФК также может привести к развитию анемии [14]. Фолаты – одни из важнейших синергистов железа. необходимые для поддержки кроветворения [15]. Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что ФК предотвращает дефекты развития нервной трубки [16]. Прием ФК на этапе планирования беременности и на ее протяжении включен во многие национальные рекомендации [17].

Совместное использование ФЖ, содержащего Fe^{2+}, с ФК у пациенток с ЖДА повышает эффективность терапии [11, 18]. Комбинация хорошо переносится при длительном приеме [19], что значительно повышает ценность применения, так как нежелательные явления (НЯ) на фоне приема препаратов железа встречаются в 30–40% случаев, служат основной причиной ранней отмены, пропуска приема препарата и, как следствие, недостижения целей терапии [20].

В работе Кирилюка А.А. (2020) приведены сравнительные данные по безопасности различных железосодержащих препаратов. ФЖ редко вызывает нежелательные лекарственные реакции (в основном местные). Могут встречаться диспепсия, диарея и боли в животе. Прием ФЖ ассоциировался с меньшим количеством НЯ по сравнению с терапией сульфатом железа и полимальтозными комплексами железа (ПКЖ) [21].

По данным метаанализа, включавшего 11 клинических исследований, ФЖ крайне редко вызывал нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и тошноту и хорошо переносился беременными. Из 473 беременных, вошедших в метаанализ, всего у 3,38% отмечались НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота – у 1,2% пациентов (проходила самостоятельно, не требовала отмены препарата), однократная рвота при приеме натощак – у 0,84%, у 0,42% пациентов отмечалась диарея, у 0,84% – запоры, не потребовавшие отмены препарата [22].

Таким образом, комбинированная лекарственная форма органической соли ФЖ и ФК (ФЖ/ФК) является одним из препаратов выбора для использования в профилактике и терапии ЖДА [18].

Недостаток научных данных о том, как ФЖ/ФК влияет на течение анемии у беременных женщин в условиях обычной медицинской практики в Российской Федерации, послужил предпосылкой данного исследования.

Цель исследования: оценить влияние препарата ФЖ/ФК на клинические и лабораторные признаки анемии у беременных во II триместре.

Материалы и методы

Дизайн. Открытое наблюдательное проспективное неинтервенционное исследование в обычной медицинской практике. В проекте приняли участие 7 российских центров.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [23] и основными положениями Руководства по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации в части защиты прав участников исследования и обращения с данными (ICH GCP E6 R2) [24].

Пациентки включались в исследование после постановки диагноза и принятия врачом решения о назначении терапии.

Критерии включения.

1. Период беременности с 14 до 20 недель.
2. Диагноз «анемия беременных».
3. Назначение препарата ФЖ/ФК в соответствии со стандартной практикой медицинского учреждения.
4. Подписанное информированное согласие на обработку персональных данных.

Критерии невключения.

1. Повышенная чувствительность к компонентам препарата ФЖ/ФК.
2. Наличие патогенетических вариантов анемического синдрома, при которых назначение препарата ФЖ/ФК нецелесообразно.

Популяция исследования. Всего в исследование были включены 160 женщин (общая популяция

исследования). На визите 2 (через 1 месяц) наблюдались 158 пациенток, 2 были потеряны для наблюдения. На визите 3 (через 3 месяца) данные были доступны для 153 пациенток: после 2-го визита 2 пациентки были потеряны для наблюдения, 2 отказались от продолжения исследования, у 1 пациентки на 2-м визите была достигнута цель лечения, препарат отменен.

Был проведен дополнительный анализ в группе пациенток (n=98) с ЖДА (снижение уровней Hb менее 110 г/л и ферритина менее 30 мкг/л) для визитов 1 и 3. На визите 3 данные были доступны для 93 пациенток: 2 пациентки потеряны для наблюдения, 2 пациентки отказались от продолжения исследования ранее 3-го визита, у 1 пациентки на 2-м визите была достигнута цель лечения, препарат отменен.

Исследуемое лекарственное средство. Препарат ФЖ/ФК («Ферретаб комп.») назначали внутрь по 50 мг в день (в пересчете на Fe^{2+} 1 капсула содержит 50 мг Fe^{2+}). При необходимости врач мог увеличить дозу до 100–150 мг (2–3 капсулы) в сутки. Препарат назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, одобренной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Исходно в общей популяции исследования (все пациентки, включенные в проект) 58% (92/160) пациенток принимали по 1 капсуле исследуемого препарата (эквивалент 50 мг железа + 0,5 мг ФК), 41% (66/160) – 2 капсулы (эквивалент 100 мг железа + 1,0 мг ФК), 1% (2/160) – 3 капсулы (эквивалент 150 мг железа + 1,5 мг ФК).

В группе с ЖДА (Hb<110 г/л, ферритин<30 мкг/л, n=98) на 1-м визите 44% (43/98) пациенток была назначена 1 капсула препарата, 54% (53/98) – 2 капсулы, 2% (2/98) – 3 капсулы. Дальнейшие корректировки дозы на визите 2 и визите 3 представлены в таблице 1.

Процедуры исследования и переменные. Контрольные визиты назначались через 1 и 3 месяца. Изучаемые переменные представлены в таблице 2.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции

В общей популяции исследования (n=160) средний возраст составил 29 лет (от 18 до 47), средний срок беременности на момент включения – 17 недель (от 14 до 20).

В группе пациенток (n=98) с ЖДА средний возраст составил 31 год (от 19 до 47), средний срок беременности на момент включения в исследование – 17 недель (от 14 до 20).

Эффективность

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 3.

Общая динамика анализа крови. На фоне приема препарата ФЖ/ФК в общей популяции исследования отмечалось значительное улучшение клинического анализа крови и биохимических показателей, отражающих тяжесть анемии: повышение Hb (+14,21 г/л), Ht (+3,7%), RBC (+0,37 $\times 10^{12}$ кл/л), MCV (+1,6 фл), MCH (+2,07 пг), MCHC (+10,3 г/л), СЖ (+8,47 мкмоль/л), ферритина (+9,7 мкг/л) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) (10,75 мкмоль/л), а также снижение частоты микроцитоза (на 15%) и латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) (-8,1 мкмоль/л) (табл. 3).

В группе пациенток с ЖДА, так же, как и в общей популяции исследования, отмечалось увеличение уровней Hb, Ht, MCHC (табл. 3). В группе пациенток с ЖДА на визите 1 в среднем назначалась более высокая доза препарата ФЖ/ФК. Доза чаще увеличивалась на последующих визитах (табл. 1).

Динамика тяжести анемии. Степень тяжести анемии определялась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Минздрава России «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц», 2013. Легкая степень определялась как снижение Hb до 110–90 г/л, средняя – как снижение Hb от 89 до 70 г/л, тяжелая – снижение менее 70 г/л [25].

В общей популяции исследования исходно (на 1-м визите) 95% (152/160) пациенток имели анемию легкой и 5% (8/160) – средней степени.

После трехмесячного курса терапии (данные доступны для 153 пациенток) анемия отсутствовала у 77% (118/153), анемия легкой степени отмечена всего у 20% (31/153), анемия средней степени – у 2% (3/153), что представляет значительное улучшение по сравнению с визитом 1 и указывает на эффективность терапии. У 1 пациентки во время визита 3 была установлена анемия тяжелой степени.

В группе пациенток (n=98) с ЖДА к визиту 3 анемия была преодолена у 66% (61/93) пациенток, ЖДА легкой степени сохранялась в 30% случаев (28/93), ЖДА средней степени – в 3% (3/93) случаев. Результаты представлены в таблице 4 и на рисунке.

В общей популяции доля пациенток, у которых уровень Hb к 3-му визиту увеличился на 10 г/л и более в сравнении с визитом 1, составила 52% (79/153), на 15 г/л и более – 45% (69/153), на 20 г/л и более – 37% (57/153).

В группе пациенток с исходно низким уровнем ферритина ожидаемо отмечалась тенденция к более медленной динамике в достижении целей лечения. Доля пациенток, у которых к концу исследования содержание Hb увеличилось на 10 г/л и более, составила 27% (25/93), на 15 г/л и более – 18% (17/93), на 20 г/л и более – 12% (11/93). В этой группе к 3-му визиту у 30% (28/93) наблюдалось снижение концентрации как Hb, так и ферритина: Hb оставался на уровне менее 110 г/л, ферритин – менее 30 мкг/л. У 42% (39/93) пациенток уровень Hb повысился до 110 г/л и более, уровень ферритина сохранялся на отметке ниже 30 мкг/л. У 4% (4/93) пациенток наблюдался уровень ферритина 30 мкг/л и более при уровне Hb выше 110 г/л. Таким образом, несмотря на исходно более низкие значения характеризующих анемию параметров крови, к 3-му визиту удалось добиться увеличения уровня Hb и компенсации состояния

Таблица 1. Коррекция дозы препарата ФЖ/ФК в ходе исследования

Характеристика	Общая популяция		Беременные с ЖДА	
	Визит 2, *n*=158	Визит 3, *n*=153	Визит 2, *n*=98	Визит 3, *n*=93
Изменение дозы, n (%)				
- Доза увеличена	20 (13)	3 (2)	17 (17)	2 (2,2)
- Доза уменьшена	1 (1)	4 (3)	2 (2)	4 (4,3)
- Доза не изменилась	136 (86)	36 (24)	78 (86)	31 (33,3)
- Отмена препарата	1 (1)	110 (72)	1 (1)	53 (57)
Необходимость смены терапии, n (%)				
- Да	6 (4)	1 (1)	5 (5)	1(1)
- Нет	152 (96)	152 (99)	93 (95)	92 (99)

Таблица 2. График исследования и переменные

Параметр	Визит 1 День 0	Визит 2 Месяц 1	Визит 3 Месяц 3
Оценка критериев включения/невключения	✓		
Информированное согласие	✓		
Возраст, лет	✓		
Срок беременности, недель	✓		
Hb, г/л*	✓	✓	✓
Ht, %*	✓	✓	✓
Общее количество эритроцитов (RBC), 10^{12} кл/л*	✓	✓	✓
Средний объем эритроцита (MCV), фл*	✓	✓	✓
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг*	✓	✓	✓
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л*	✓	✓	✓
Распределение эритроцитов по объему (RWD), %*	✓	✓	✓
Наличие микроцитоза, да/нет	✓	✓	✓
Ферритин сыворотки, мкг/л*	✓	✓	✓
С-реактивный белок, мг/л*	✓	✓	✓
Содержание сывороточного железа (СЖ), мкмоль/л	✓	✓	✓
ЛЖСС, мкмоль/л	✓	✓	✓
Степень тяжести анемии	✓	✓	✓
Клинические исходы			✓
Другое лечение анемии		✓	✓
Наблюдение за безопасностью		✓	✓

Примечание: * – обязательные лабораторные обследования.

у 66% пациенток, что говорит об эффективности выбранной тактики лечения.

Данные о лечении после окончания исследования

После окончания исследования препарат был отменен у 110 пациенток: 107 – по причине нормализации лабораторных показателей, 1 женщине – вследствие неэффективности, 2 – по медицинским причинам, связанным с беременностью.

Препарат переносился хорошо и ни у одной пациентки не был отменен по причине плохой переносимости. Продолжение терапии ФЖ/ФК было рекомендовано 43 пациенткам: в той же дозе – 36 женщинам, в большей – 3 пациенткам, в меньшей – 4 пациенткам.

Данные о безопасности

На визитах 2 и 3 собиралась информация о НЯ, связанных, по мнению врача, с приемом препарата ФЖ/ФК (нежелательных лекарственных реакциях), не описанных в инструкции по медицинскому применению препарата. Подобных лекарственных реакций не было зарегистрировано ни у одной пациентки.

Таблица 3. Лабораторные исследования

Характеристика	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Общая популяция	***n=160***	***n=158***	***n=153***
Клинический анализ крови			
Hb, г/л	102,8	105,3	117,0
Ht, %	32,2	33,5	35,9
RBC, 10^{12} кл/л	3,60	3,73	3,97
MCV, фл	81,9	83,8	83,5
MCH, пг	27,84	28,47	29,91
MCHC, г/л	319,9	324,3	330,2
RWD, %	14,01	14,70	14,15
Микроцитоз, n (%)			
- Да	33 (21)	17 (11)	10 (7)
- Нет	124 (79)	137 (89)	141 (93)
Биохимическое исследование крови			
Ферритин, мкг/л	46,2	47,3	55,9
СЖ, мкмоль/л	12,02	15,04	20,49
ЛЖСС, мкмоль/л	62,3	59,6	54,2
ОЖСС, мкмоль/л	36,45	44,39	47,20
ЖДА	***n=98***	***n=98***	***n=93***
Клинический анализ крови			
Hb, г/л	103,3	105,4	109,8
Ht, %	32,2	33,1	34,6
RBC, 10^{12} кл/л	3,68	3,77	3,96
MCV, фл	82,3	84,2	83,8
MCH, пг	26,69	27,84	28,32
MCHC, г/л	314,4	318,1	317,7
RWD, %	14,44	14,85	14,70
Микроцитоз, n (%)			
- Да	27 (28)	16 (17)	10 (11)
- Нет	70 (72)	79 (83)	82 (89)
Биохимическое исследование крови			
Ферритин, мкг/л	14,4	17,5	24,3
СЖ, мкмоль/л	11,87	14,74	20,53
ЛЖСС, мкмоль/л	63,0	59,6	54,2
ОЖСС, мкмоль/л	39,68	47,94	49,85

Примечание. Приведены средние значения лабораторных показателей.

Таблица 4. Степень тяжести анемии

Характеристика	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Общая группа	***n=160***	***n=158***	***n=153***
Нет анемии, *n* (%)	-	18 (11)	118 (77)
Легкая, *n* (%)	152 (95)	137 (87)	31 (20)
Средняя, *n* (%)	8 (5)	3 (2)	3 (2)
Тяжелая, *n* (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
ЖДА	***n=98***	***n=98***	***n=93***
Нет анемии, *n* (%)		16 (16)	61 (66)
Легкая, *n* (%)	96 (98)	80 (82)	28 (30)
Средняя, *n* (%)	2 (2)	2 (2)	3 (3)
Тяжелая, *n* (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Обсуждение

Результаты исследования согласуются с результатами других исследований, проводившихся в разных странах [26–28] и подтверждающих эффективность ФЖ, а также возможность длительного приема [20]. В 2003 г. Mehta B.C. et al. был представлен отчет о 27 пациентках с ЖДА, которые не отвечали на введение ПКЖ в течение периода от 4 до 52 недель, но ответили на введение ФЖ в течение 4–13 недель [26].

Аналогичные данные были получены Ruiz-Arguelles C.J. et al. (2007). Среди 240 пациентов с ЖДА, получавших перорально ПКЖ, 75 (31%) не ответили на лечение, средний уровень Hb после окончания терапии составлял 103 г/л. После назначения ФЖ в течение периода от 1 до 14 месяцев уровень Hb повысился в среднем до 125 г/л [27].

В слепое рандомизированное исследование, проведенное в Бангладеш (2001), были включены 280 небеременных с дефицитом железа. В исследовании оценивалась эффективность профилактики

ЖДА с помощью ФЖ/ФК (200 мг ФЖ еженедельно) в сравнении с плацебо в течение 24 недель. Концентрация Hb увеличилась в среднем на 5,52 г/л, что позволило исследователям сделать вывод об эффективности профилактики ЖДА [28].

Метаанализ, проведенный И.Ю. Торшиным и соавт. (2015), показал достоверную связь между приемом ФЖ/ФК в средней дозе 61 мг/сут в расчете на Fe^{2+} в течение в среднем 32 суток и снижением проявлений ЖДА (Hb менее 110 г/л, микроцитоз, ферритин менее 20 мкг/л, СЖ менее 20 мкмоль/л). Средняя суммарная доза для достижения концентрации СЖ более 20 мкмоль/л и компенсации ЖДА составила 1,9 г железа [21]. Средняя суммарная доза для снижения проявлений микроцитоза и достижения уровня ферритина более 20 мкг/л составила 2,6 г железа.

В исследовании Баева О.Р. (2011) назначение препарата ФЖ/ФК (Ферретаб комп.) 86 беременным женщинам в 14–18 недель беременности способствовало профилактике не только анемии во время беременности и ряда гестационных осложнений, но и осложнений родов и послеродовой анемии [29].

Оптимальным критерием оценки эффективности терапии ЖДА вне беременности является прирост Hb на 10–20 г/л за 2–4 недели. Оптимальных значений временного интервала восстановления Hb до нормальных значений до настоящего времени не разработано, но очевидно, что нормализация уровня Hb является только первым этапом терапии и после нормализации данного показателя лечение должно продолжаться в течение нескольких недель или месяцев для восстановления запасов железа [3].

Таким образом, результаты данного клинического исследования сопоставимы с результатами исследований, представленных в международных и российских публикациях, и позволяют сделать вывод, что препараты ФЖ/ФК являются эффективным и безопасным способом лечения анемии у беременных и подходят для длительного приема.

Заключение

1) На фоне приема препарата ФЖ/ФК у беременных с анемией отмечалась нормализация параметров клинического и биохимического анализов крови, отражающих тяжесть анемии: повышение уровней Hb, Ht, RBC, MCV, MCH, MCHC, СЖ, ферритина, а также снижение частоты выявления микроцитоза и ЛЖСС.

2) По окончании исследования нормализация параметров крови и устранение клинических признаков анемии наблюдались у 77% (118/153) беременных и у 66% (61/93) беременных со сниженным уровнем ферритина, что свидетельствует об эффективности выбранной терапии. Части пациенток (43 из 153 из общей популяции исследования) понадобилось продолжение терапии свыше 3 месяцев.

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности препарата «Ферретаб комп.» (железа фумарат в комбинации с фолиевой кислотой) для коррекции анемии у беременных и его рекомендации к применению. Назначение препарата требует индивидуального подбора дозы для каждой пациентки и ее коррекции в ходе лечения и соответствует действующим клиническим рекомендациям МЗ РФ «Железодефицитная анемия».

Литература/References

1. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839]
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Iron deficiency anemia. Clinical guidelines. Moscow; 2021. (in Russian)].
3. *Pavord S., Daru J., Prasannan N., Robinson S., Stanworth S., Girling J.*; BBSH 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.
4. WHO. WHO Global Anaemia estimates, 2021 Edition. WHO Global health observatory. 2022. Available at: https:// www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children
5. *Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T., Islam M.R., Rahman M.O., Akter S.* 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. https://dx.doi.org/10.1111/nyas.14112.
6. *Mazukume G., Khashan A.S., Kenny L.C., Baker P.N., Nelson G.* SCOPE Consortium. Risk factors and birth outcomes of anaemia in early pregnancy in a nulliparous cohort. PLoS One. 2015; 10(4): e0122729. 10.1371/journal.pone.0122729.
7. *Christian P., Mullany L.C., Hurley K.M., Katz J., Black R.E.* Nutrition and maternal, neonatal, and child health. Semin. Perinatol. 2015; 39(5): 361-72. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.06.009.
8. Резолюция Совета экспертов по профилактике и лечению железодефицитной анемии у беременных. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 230-2. [Expert council resolution on prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Obstetrics and Gynecology. 2020; (4): 230-2. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.230-232.
9. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. 2017. 196с. Доступно по ссылке: https://www.who.int/

ru/publications/i/item/9789241549912. [WHO. WHO guidelines on prenatal care for a positive pregnancy experience. 2017. 196p. Available at: https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241549912 (in Russian)].

10. *Wang L., Mei Z., Li H., Zhang Y., Liu J., Serdula M.K.* Modifying effects of maternal Hb concentration on infant birth weight in women receiving prenatal iron-containing supplements: a randomised controlled trial. Br. J. Nutr. 2016; 115(4): 644-9. https://dx.doi.org/10.1017/S0007114515004870.
11. *Коротких И.Н., Литвиненко О.В.* Железодефицитные состояния беременных и их медикаментозная коррекция. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(4): 292-5. [Korotkikh I.N., Litvinenko O.V. Iron deficiencies in pregnancy and their pharmacotherapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019; 2(4): 292-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-4-292-295.
12. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Гоголева И.В.* Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа. Эффективная фармакотерапия. 2018; 13: 20-9. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Gogoleva I.V. Systematic analysis of ferrous protein succinilate pharmacological properties. Effective Pharmacotherapy. 2018; (13): 20-9. (in Russian)].
13. *Wahyuwibowo J., Aziz A., Safitri E., Minidian F., 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. Pharmacog. J. 2020; 12(1): 186-91. https://dx.doi.org/10.5530/pj.2020.12.28.
14. *Cawley S., Mullaney L., McKeating A., Farren M., McCartney D., Turner M.J.* An analysis of folic acid supplementation in women presenting for antenatal care. J. Public Health (Oxf.). 2016; 38(1): 122-9. https://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdv019.
15. *Stamm R.A., Houghton L.A.* Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. Nutrients. 2013; 5(10): 3920-47. https://dx.doi.org/10.3390/nu5103920.
16. *Roche M.L., Samson K.L.I., Green T.J., Karakochuk C.D., Martinez H.* Perspective: weekly iron and folic acid supplementation (WIFAS): a critical review and rationale for inclusion in the essential medicines list to accelerate anemia and neural tube defects reduction. Adv. Nutr. 2021; 12(2): 334-42. https://dx.doi.org/10.1093/advances/nmaa169.
17. *O'Malley E.G., Cawley S., Kennedy R.A.K., Reynolds C.M.E., Molloy A., Turner M.J.* Maternal anaemia and folate intake in early pregnancy. J. Public Health (Oxf.). 2018; 40(3): e296-e302. https://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdy013.
18. *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.
19. *Giblin T.J. Jr, Lee J.F., Rattigan J.P.* Ferrous fumarate: a well-tolerated oral iron preparation. Clin. Med. (Northfield). 1962; 69: 2258-60.
20. *Yismaw A.E., Tulu H.B., Kassie F.Y., Araya B.M.* Iron-folic acid adherence and associated factors among pregnant women attending antenatal care at Metema District, Northwest Ethiopia. Front. Public Health. 2022; 10: 978084. https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.978084.
21. *Кирилюк А.А.* Железосодержащие лекарственные средства: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (сообщение 1). Вестник фармации. 2020; 3: 81-97. [Kirilyuk A.A. Iron-containing medicines: from clinical pharmacology to pharmaceutical assistance (report 1). Bulletin of Pharmacy. 2020; (3): 81-97. (in Russian)].
22. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Башмакова Н.В., Керимкулова Н.В., Серова О.Ф., Крапошина Т.П., Косенко И.М.* 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., Grishina T.R., Bashmakova N.V., Kerimkulova N.V., Serova O.F., Kraposhina T.P., Kosenko I.M. 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)].
23. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г. [Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Adopted at the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended at the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. (in Russian)].
24. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». [National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice". (in Russian)].
25. Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова». Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. 2013. 26с. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, V.I. Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant and postpartum women. 2013. 26p. (in Russian)].
26. *Mehta B.C.* Ineffectiveness of iron polymaltose in treatment of iron deficiency anemia. J. Assoc. Physicians India. 2003; 51: 419-21.
27. *Ruiz-Argüelles G.J., Díaz-Hernández A., Manzano C., Ruiz-Delgado G.J.* Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology. 2007; 12(3): 255-6. https://dx.doi.org/10.1080/10245330701214160.
28. *Gilgen D., Mascie-Taylor C.G.* The effect of weekly iron supplementation on anaemia and on iron deficiency among female tea pluckers in Bangladesh. J. Hum. Nutr. Diet. 2001; 14(3): 185-90. https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-277x.2001.00291.x.
29. *Баев О.Р.* Профилактика и лечение железодефицитных состояний во время беременности: применение комбинации железа и фолиевой кислоты. Фарматека. 2011; 13: 47-52. [Baev O.R. Prevention and treatment of iron deficiency conditions during pregnancy: use of combination of iron and folic acid. Pharmateca. 2011; (13): 47-52. (in Russian)].

Поступила 20.02.2023
Принята в печать 27.02.2023
Received 20.02.2023
Accepted 27.02.2023

Сведения об авторах:

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, 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), +7(495)438-52-23, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 17997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Мелихов Олег Геннадьевич, к.м.н., Научное общество «Лига содействия клиническим исследованиям», 119590, Россия, Москва, ул. Улофа Пальме, д. 1; Институт клинических исследований, 119590, Россия, Москва, ул. Улофа Пальме, д. 1, melikhov.oleg@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9442-7707

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, zkhodjaeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Муминова Камилла Тимуровна, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, kamika91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2708-4366, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Сакало Виктория Анатольевна, к.м.н., н.н.с. отдела акушерской и экстрагенитальной патологии института акушерства, врач акушер-гинеколог 1-го акушерского отделения патологии беременности, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Городнова Елена Александровна, к.м.н., MPH (Master of Public Health), заведующая центром научных и клинических исследований, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, e_gorodnova@oparina4.ru, Author ID Scopus 6508176604; Author ID РИНЦ 597062, https://orcid.org/0000-0003-39937629, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Абашова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии, НИИ АГиР им. Д.О. Отта; +7(812)328-98-20, +7(921)945-90-90, abashova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2399-3108, SPIN-код: 2133-0310, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», НИИ АГиР им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, m.yarmolinskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6551-4147, eLibrary SPIN-код: 3686-3605, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, ЮУГМУ Минздрава России, +7(922)698-23-28, vschulkov@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0952-6856, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Назипова Зульфира Маратовна, врач-гематолог, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, +7(905)376-21-36, zulfira93@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-3591-522X, 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138.
Савельева Ирина Вячеславовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ОмГМУ Минздрава России, +7(913)654-35-77, saveljeva_iv_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9342-7342, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Андреева Маргарита Дарчоевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, КубГМУ Минздрава России, andreeva_md@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6524-3965, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
Кудлай Юлия Вячеславовна, студентка педиатрического факультета, КубГМУ Минздрава России, +7(988)188-78-92, kudlai.j@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3192-7170, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, enkova@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-8885-1587, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Зарипова Алия Шавкатовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева, КГМУ Минздрава России; главный врач МЦ «Нурмед», врач акушер-гинеколог, врач УЗИ, +7(917)250-50-70, zaripovaash@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2701-319X, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
Автор, ответственный за переписку: Олег Геннадьевич Мелихов, melikhov.oleg@gmail.com

Authors' information:
Stanislav V. Pavlovich, PhD, Academic Secretary, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Oleg G. Melikhov, PhD, Director, Institute of Clinical Research; Chairman, Scientific Society "League of Clinical Research", +7(916)695-05-30, melikhov.oleg@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9442-7707, 119590, Russia, Moscow, Ulof Palme str., 1.
Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology of the Department of Professional Education, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, zkhodjaeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Kamilla T. Muminova, PhD, Researcher at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, kamika91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2708-4366, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Viktoriya A. Sakalo, PhD, Junior Researcher at the Department of Pregnancy Pathology, Institute of Obstetrics, doctor at the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russiaa, +7(929)588-72-08, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elena A. Gorodnova, PhD, MPH (Master of Public Health), Head of Scientific & Clinical Center, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, e_gorodnova@oparina4.ru, Author ID Scopus 6508176604, Author ID 597062, https://orcid.org/0000-0003-39937629, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elena I. Abashova, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(812)328-98-20, +7(921)945-90-90, abashova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2399-3108, SPIN-код: 2133-0310, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
Maria I. Yarmolinskaya, Professor of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of 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, eLibrary SPIN-код: 3686-3605, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
Vasilii S. Chulkov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, vschulkov@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-0952-6856, 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
Zulfira M. Nazipova, hematologist, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, +7(905)376-21-36, zulfira93@mail.ru, https://orcid.org/0009-0002-3591-522X, 420064, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, Orenburgsky Trakt str., 138.
Irina V. Savelyeva, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)654-35-77, saveljeva_iv_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9342-7342, 644099, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Margarita D. Andreeva, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, andreeva_md@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6524-3965, 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedina str., 4.
Yulia V. Kudlai, student of the Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(988)188-78-92, kudlai.j@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3192-7170, 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedina str., 4.
Elena V. Enkova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, enkova@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-8885-1587, 394036, Russia, Voronezh, Studentskaya str., 10.
Aliya Sh. Zaripova, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician of MC "Nurmed", obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostics doctor, +7(917)250-50-70, zaripovaash@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2701-319X, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49.
Corresponding author: Oleg G. Melikhov, melikhov.oleg@gmail.com

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. Метаанализ 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: 3 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 желудочнокишечного тракта, длительными кровотечениями, несбалан-сированным и неполноценным питанием. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая гемолитическая анемия, талассемии, гемосидероз, гемохроматоз). Нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия (недостаточность витамина В12). Анемия, 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 наполнения 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

©Коллектив авторов, 2023

Н.А. КОРОБКОВ, Н.В. БАКУЛИНА, М.А. РЕПИНА, О.С. АРНТ

ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕРЕМЕННЫМ С СОПУТСТВУЮЩИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: *Для оптимизации применения антибактериальных препаратов у беременных с соматическими заболеваниями проведено клинико-фармакоэпидемиологическое исследование.*
Цель: *Анализ назначения системных антимикробных препаратов беременным с сопутствующими соматическими заболеваниями в рутинной медицинской практике.*
Материалы и методы: *Проведен неинтервенционный ретроспективный анализ данных первичной медицинской документации 144 беременных, получавших антимикробную терапию в связи с соматическими заболеваниями.*
Результаты: *Выявлено нерациональное применение антимикробных препаратов у беременных с сопутствующими соматическими заболеваниями: назначение идентичных антибиотиков при соматической патологии и перипартальных инфекциях, необоснованное использование превентивных курсов антибактериальных препаратов, избыточное назначение антибиотиков групп ограниченного доступа согласно классификационной базе данных AWaRe ВОЗ (цефалоспоринов III поколения) и ингибиторозащищенных β-лактамов.*
Заключение: *На сегодняшний день назначение системных антимикробных препаратов беременным с сопутствующими соматическими заболеваниями является рациональным лишь в 68,2% случаев.*

Ключевые слова: *соматическая патология, беременность, антимикробная терапия, полирезистентная микрофлора, инфекция мочевыводящих путей, бронхолегочная патология.*

Вклад авторов: Коробков Н.А. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, курация, написание текста, обзор литературы; Бакулина Н.В., Репина М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Арнт О.С. — статистическая обработка данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию перед публикацией.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Источник финансирования отсутствует.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Репина М.А., Арнт О.С. Практика назначения антимикробных препаратов беременным с сопутствующими соматическими заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 118-124
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.308

©A group of authors, 2023

N.A. KOROBKOV, N.V. BAKULINA, M.A. REPINA, O.S. ARNT

THE PRACTICE OF PRESCRIBING ANTIMICROBIALS TO PREGNANT WOMEN WITH CONCOMITANT SOMATIC DISEASES

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Background: *Clinical and pharmacoepidemiological studies have been conducted to optimize the use of antibacterial drugs in pregnant women with somatic diseases.*
Objective: *To analyze the prescription of systemic antimicrobial drugs to pregnant women with concomitant somatic diseases in routine medical practice.*
Materials and methods: *A non-interventional retrospective analysis of data from different forms of primary medical documentation was carried out in 144 pregnant women who received systemic antimicrobial therapy for somatic diseases.*
Results: *The investigation revealed the irrational use of antimicrobial drugs in pregnant women with concomitant somatic diseases: the prescription of identical antibiotics for somatic diseases and peripartum infections; the unreasonable use of preventive cycles of antibacterial drugs, the excessive use of restricted antibiotics according to the WHO AWaRe classification database (third-generation cephalosporins) and inhibitor-protected β-lactam agents.*

Conclusion: *To date, the prescription of systemic antimicrobial drugs to pregnant women with concomitant somatic diseases is rational only in 68.2% of cases.*

Keywords: *somatic diseases, pregnancy, antimicrobial therapy, multidrug-resistant microflora, urinary tract infection, bronchopulmonary diseases.*

Authors' contributions: Korobkov N.A. – material collection and processing, analysis of the findings, gatekeeping, writing the text, reviewing the literature; Bakulina N.V., Repina M.A. – concept and design of the investigation, editing the article; Arnt O.S. – statistical data processing. All the authors have made a substantial contribution to the investigation and the article, read, and approved the final version before publication.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: There is no source of funding.
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: Korobkov N.A., Bakulina N.V., Repina M.A., Arnt O.S. The practice of prescribing antimicrobials to pregnant women with concomitant somatic diseases. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 118-124 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.308

Управление назначением антимикробных химиопрепаратов (АМХП) – это стратегия сдерживания лекарственной устойчивости бактерий и снижения других рисков, связанных с назначением антибиотиков, направленная на сокращение их ненадлежащего использования в эмпирических, профилактических и терапевтических целях. Основными целями рационального использования АМХП являются улучшение клинических исходов у пациентов, минимизация побочных эффектов и снижение риска формирования резистентности к антибиотикам [1]. Второстепенной целью считается снижение затрат на здравоохранение.

Проведение клинико-фармакоэпидемиологического анализа позволит выявить недостатки в применении АМХП у беременных с соматическими инфекционно-воспалительными заболеваниями, а также оптимизировать их применение путем разработки рекомендаций по тактике лечения у этой сложной категории пациентов.

Цель исследования: анализ рутинной практики назначения системных АМХП беременным с сопутствующими соматическими инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Материалы и методы

Проведен неинтервенционный ретроспективный анализ данных из различных форм первичной медицинской документации, выписных эпикризов, результатов клинико-лабораторного обследования и консультаций врачей терапевтического профиля у 144 беременных, получавших антимикробную химиотерапию (АМХТ) в связи с соматическими заболеваниями и родоразрешенных нами в различных акушерских стационарах Санкт-Петербурга. Заболевания идентифицировались согласно стандартному определению случая. Период проведения исследования: сентябрь 2018–сентябрь 2019 гг. (до пандемии новой коронавирусной инфекции).

Критерий включения: курс АМХТ при беременности. Критерии невключения: назначение АМХТ врачами нетерапевтического профиля (инфекционно-воспалительная патология ЛОР-органов, хирургические, стоматологические инфекции и т.д.), а также перипартальные инфекции. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. определяет перипартальную инфекцию у матери как «бактериальную инфекцию половых путей или окружающих тканей, возникающую в любое время между началом разрыва плодных оболочек или родов и 42-м днем после родов» [2]. Они включают: хориоамнионит, сепсис, многоводие, преждевременный разрыв плодных оболочек, носительство стрептококка группы В, послеродовой эндометрит и раневую инфекцию после абдоминального родоразрешения, разрыва промежности или эпизиотомии.

Проведено описательное фармакоэпидемиологическое исследование – ретроспективное исследование серии случаев (оценка структуры АМХП выбора у беременных с экстрагенитальными заболеваниями и длительность их применения в конкретных клинических ситуациях). Дополнительно проведен анализ результатов определения чувствительности к АМХП изолятов, выделенных у беременных с острыми (и с обострением хронических) внебольничными экстрагенитальными инфекциями, включая бессимптомную бактериурию. Настоящее исследование ограничено отсутствием тотального комплексного микробиологического тестирования, выявления антигенов и серологических исследований на атипичные патогены.

Результаты

Всего у беременных зарегистрировано семь основных групп нозологий терапевтического профиля, потребовавших назначения АМХТ (таблица).

В подавляющем большинстве случаев – 141/144 (97,9%) беременные получили АМХТ при инфекции мочевыводящих – 98/144 (68,1%) или нижних дыхательных – 43/144 (29,9%) путей.

Инфекция мочевыводящих путей

Определены две основные нозологические формы хронической и острой неосложненной бактериальной инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных, по поводу которых была назначена АМХТ: бессимптомная бактериурия и пиелонефрит. Частота назначения АМХП была выше в амбулаторных условиях – 120/144 (83,3%) и в основном во второй половине беременности.

Таблица. Спектр соматических нозологий с инфекционным компонентом у беременных, потребовавших назначения АМХТ (*n*=144)

Экстрагенитальные заболевания	Код МКБ	Абс. (%)
Бессимптомная бактериурия	N39.0	61 (42,4)
Тубулоинтерстициальные болезни почек	N0–16, O23.0	32 (22,2)
Бронхит, ларинготрахеит	J04.2, J20.0–20.9, J40–42	28 (19,4)
Пневмония	J13–16, J18	10 (6,9)
Хроническая обструктивная болезнь легких	J44.9, J45.9, O99.5	5 (3,5)
Уропатии, нефропатии	O23.4, N13, N20–23	5 (3,5)
Заболевания желчевыводящих путей	K80, 81, O26.6	3 (2,1)

Эмпирическая этиотропная терапия ИМП состояла из β-лактамных антибиотиков, перорального фосфомицина трометамола и парафармацевтиков (рис. 1). Общий показатель превышает 100% за счет смены антимикробной терапии у части пациенток.

Лидерами по назначению оказались АМХП групп цефалоспоринов (47%), ингибиторозащищенных аминопенициллинов (37,8%) и фосфомицин (28,6%); причем с наибольшей интенсивностью для лечения ИМП у беременных использован пероральный цефалоспорин III генерации – цефиксим (препарат «Супракс»). Несмотря на хорошую комплаентность, профиль безопасности при беременности, микробиологическую и клиническую эффективность, отмечена недостаточно высокая частота назначения фосфомицина.

В лечении ИМП не применяли такие АМХП первой линии, как нитрофурантоин и фуразидин, рекомендованные отечественными и зарубежными регламентирующими документами [3–5]. Безопасность указанных препаратов при лечении ИМП в период беременности установлена (категория действия на плод по U.S. Food and Drug Administration – B). Сложно также объяснить назначение биологически активных добавок, тератогенный потенциал, клиническая эффективность и фармакологическая безопасность которых при беременности не исследуются во всем мире.

В группе ингибиторозащищенных аминопенициллинов, лидирующих по частоте назначения, наиболее используемыми препаратами были амоксициллин/клавулановая кислота и ампициллин/сульбактам. Значительно реже в исследуемой группе беременных применяли другие β-лактамные антибиотики (парентеральные цефалоспорины – цефтриаксон и цефазолин).

Согласно действующему на момент проведения настоящего исследования Приказу Минздрава РФ по профилю «акушерство и гинекология» № 572н, качественный состав АМХТ не регламентирован, рекомендован только деэскалационный подход к назначению антибиотика [6]. По нашему мнению, регулярный мониторинг назначения системных АМХП позволяет принимать стратегические решения в отношении АМХТ у беременных с целью ее оптимизации.

Для последующей оценки обоснованности и рациональности назначения АМХТ полученные результаты мы сопоставили с бактериологической структурой ИМП у беременных и уровнем лекарственной устойчивости ведущих возбудителей.

Уропатогены обнаружены у 80/98 (80,1%) обследованных пациенток (рис. 2) и в основном представлены грамотрицательными энтеробактериями с преимущественной изоляцией кишечной палочки. «Стерильных» посевов выявлено не было. В 18,4% случаев безосновательно возможности микробио-

Рис. 1. Структура антимикробной химиотерапии при инфекциях мочевыводящих путей у беременных (*n*=98), %

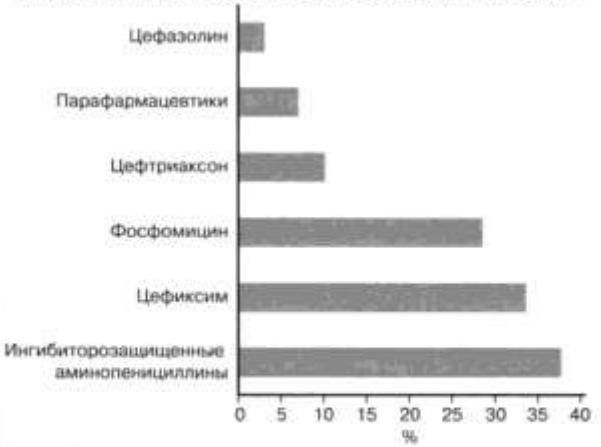


Рис. 2. Бактериологическая структура инфекций мочевыводящих путей при беременности (*n*=80), %

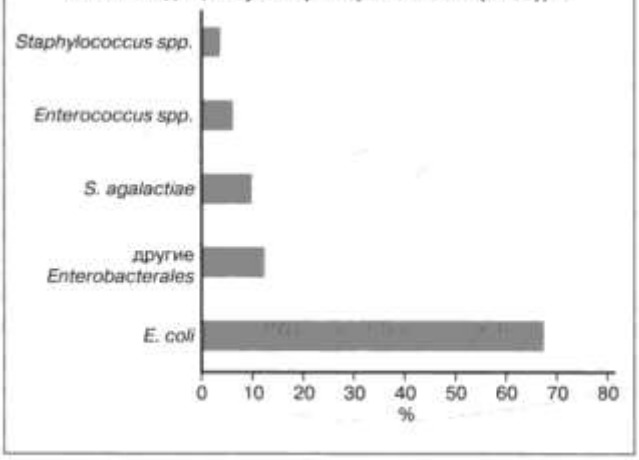
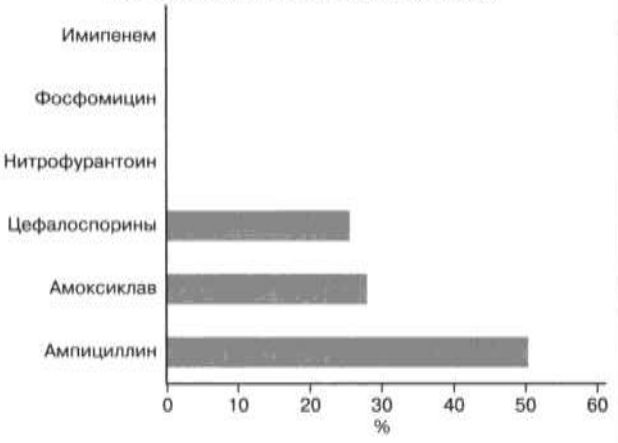


Рис. 3. Суммарная частота нечувствительности выделенных бактериальных возбудителей к основным антимикробным препаратам, используемым при лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных, %



логической диагностики не были использованы, т.е. лечение назначено без проведения культуральной диагностики и анализа антибиотикограммы.

Другие представители порядка *Enterobacterales* изолированы значительно реже (*Klebsiella spp.* – 5%, *Enterobacter/Citrobacter* – 5%, *Proteus spp.* – 2,5%). Грамположительные кокки вызывали ИМП у каждой пятой беременной.

In vitro изучена активность АМХП в отношении уропатогенов, выделенных у беременных с острыми (и обострением хронических) внебольничными ИМП, включая бессимптомную бактериурию (рис. 3).

Выделенные уропатогены обладали 100% чувствительностью к имипенему, фосфомицину и нитрофурантоину. У каждой четвертой беременной с ИМП прогнозируется клиническая неэффективность при использовании цефалоспоринов (тестированы цефотаксим, цефиксим, цефуроксим) и ингибиторозащищенного амоксициллина. Наивысший уровень резистентности зарегистрирован у ампициллина (50,4%).

Антибиотикорезистентные штаммы отмечены только среди энтеробактерий. На основании результатов проведенных фенотипических тестов уровень ESBL-продуцентов [extended spectrum betalactamases (бета-лактамазы расширенного спектра действия)] составил 15%.

Бронхолегочные заболевания

Заболевания органов дыхания у исследованных беременных – вторая по частоте встречаемости экстрагенитальная патология с инфекционным компонентом, потребовавшая назначения АМХП. У исследованных беременных острые респираторно-вирусные заболевания нередко возникали в сочетании или осложнялись вторичной бактериальной инфекцией. Коморбидной патологией выступали ожирение – 12/43 (27,9%), анемия – 9/43 (20,9%), хронические инфекции ЛОР-органов – 5/43 (11,6%) и хроническая никотиновая интоксикация – 4/43 (9,3%). Около 1/3 обследованных беременных с респираторными инфекциями не имели сопутствующих заболеваний, и единственным фактором риска была беременность.

Клинические проявления респираторной инфекции во время беременности существенно не отличаются от таковых у небеременных пациенток репродуктивного возраста и включают кашель (у 96,2% беременных), боль в груди, одышку и симптомы интоксикации (лихорадка, озноб, потоотделение и т.д.). Ведущий синдром – катаральный.

Наиболее часто диагностированы следующие нозологические формы хронической и острой инфекции нижних дыхательных путей: ларингит, трахит, бронхит и пневмония (таблица). Несмотря на то что большинство острых инфекций воздухоносных путей при беременности протекали в легкой форме, были сезонными и большая часть из них имела вирусную этиологию (отсутствовал гнойный характер мокроты, отмечен кратковременный период пирексии при манифестации заболевания, гематологические изменения не характерны для бактериальных патогенов и т.д.), всем без исключения пациенткам была назначена АМХТ. У двух беременных на фоне гриппа возникла пневмония, в связи с чем к противовирусному препарату (ингибитору нейраминидазы) с профилактической целью были добавлены АМХП, активные в отношении *S. aureus* и суперинфекции *S. pneumoniae*.

Подавляющее большинство (80%) пневмоний у беременных манифестировали во II и в III триместрах, были монолобарными (нижнедолевыми), с нетяжелым течением, и все являлись внебольничными.

Эмпирическая АМХТ респираторных инфекций у беременных состояла в основном из аминопенициллинов (группа «доступ» по классификации AWaRe) и цефалоспоринов (группа «наблюдение») в примерном соотношении 1:1 (рис. 4). Общий показатель превышает 100% за счет смены антимикробной терапии у части пациенток.

Следует отметить, что не были использованы макролиды, эффективные препараты при бронхолегочных инфекциях, охватывающие весь спектр респираторных патогенов, с лучшим профилем безопасности, наименьшей степенью проникновения через плаценту и активно не накапливающиеся в тканях плода. Однако, согласно Приказу Минздрава РФ по профилю «акушерство и гинекология» № 572н, показаниями к назначению макролидов должны быть исключительно атипичные формы заболевания органов дыхания, осложняющие беременность, либо непереносимость β-лактамных антибиотиков [6]. В новом отраслевом приказе 1130н удалено приложение № 5 (таким образом, новый приказ не регламентирует объемы лечения при различных нозологиях) [7].

Наиболее часто (37,2%) в качестве стартового антибиотика при бронхолегочных заболеваниях назначали ингибиторозащищенный амоксициллин (препараты «Амоксиклав», «Аугментин») или цефалоспориновые антибиотики III генерации (пероральный цефиксим – 34,7%, парентеральный цефтриаксон – 18,6%). Нерациональным выбором фармакотерапии следует признать назначение

комбинации цефтриаксона с гентамицином, так как аминогликозиды неактивны в отношении подавляющего большинства респираторных патогенов, выделенных у беременных. Выбор указанных препаратов сложно трактовать и с позиции клинических протоколов [8–10], регламентирующих назначение ингибиторозащищенных пенициллинов и цефалоспоринов III и IV генераций только в случае тяжелого течения бронхолегочной патологии или при наличии факторов риска (алкоголизм, муковисцидоз, бронхоэктазы), а применение аминогликозидов возможно только по жизненным показаниям.

У шести беременных (13,9%) в связи с клинической неэффективностью стартовой АМХТ проведена смена антибиотика (рис. 4). Обращает на себя внимание, что замена АМХП была нерациональной в пределах одной группы – β-лактамов (с аминопенициллина на цефалоспорин или наоборот).

Микробиологическая диагностика бронхолегочной патологии у беременных в основном осуществлена в условиях стационара. У каждой третьей (38,9%) пациентки при культуральном исследовании не удалось изолировать этиологически значимого возбудителя (рис. 5).

Респираторные патогены обнаружены у 11/18 (61,1%) обследованных беременных; при этом *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) являлся преобладающим инфекционным агентом, на который приходилась половина (45,5%) всех случаев бронхолегочной инфекции известной этиологии. *Haemophilus influenzae* занимает второе, а *S. aureus* – третье место в бактериологической структуре респираторных инфекций. Серологическое и ПЦР-тестирование для поиска атипичных патогенов, таких как *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* и различные виды легионелл, проведено только при госпитализации, в связи с чем затруднена дифференциация вторичной бактериальной инфекции, колонизации и первичной инфекции нижних дыхательных путей.

Проведенный анализ чувствительности к АМХП респираторных патогенов, выделенных у беременных, показал низкий уровень их антибиотикорезистентности. Подавляющее большинство бактериальных возбудителей относилось к «диким» штаммам. Только один изолят, *S. pneumoniae*, был устойчив к антибиотикам [лекарственно-устойчивый *S. pneumoniae* (Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*, DRSP)].

Рис. 4. Структура антимикробной химиотерапии при респираторных инфекциях у беременных (*n*=43), %

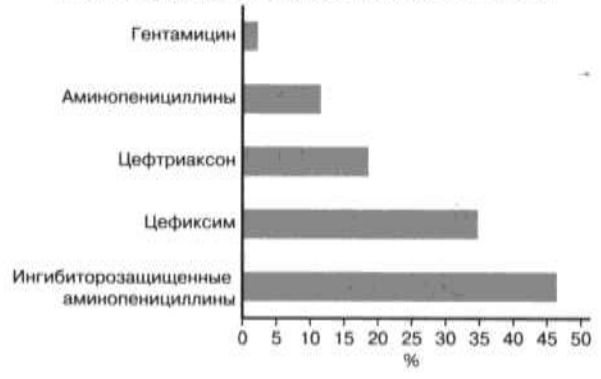


Рис. 5. Бактериологическая структура респираторных инфекций у беременных (*n*=43), %

Обсуждение

Данные, полученные в результате клинико-фармакоэпидемиологического исследования, свидетельствуют о необходимости внесения существенных изменений в практику назначения АМХП у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих и дыхательных путей как с превентивной, так и с лечебной целями.

Необходимо признать, что в реальной клинической практике отсутствует единая концепция рационального назначения АМХП при беременности терапевтами и акушерами-гинекологами. В условиях крайне ограниченного выбора антимикробных средств в акушерстве, вынужденного селекционного антибактериального прессинга и снижения клинической эффективности β-лактамов для лечения соматических инфекций продолжают использовать препараты исключительно пенициллинового и цефалоспоринового ряда без учета групп AWaRe. Авторы статьи отмечают, что акушеры вынуждены назначать исключительно β-лактамы (по клиническим протоколам), а терапевты могут назначать антибиотики и других групп. Безосновательно игнорируются федеральные клинические протоколы, рекомендующие использовать высокоэффективные и безопасные для беременных АМХП других групп, что негативно сказывается на уровне антибиотикорезистентности. Доказано, что если пациентка получала какой-либо АМХП в течение 3 месяцев, предшествующих внебольничной инфекции, то возбудитель с большей вероятностью будет устойчив к антимикробному агенту, который был недавно использован [11]. Отсутствует стратификация пациенток в зависимости от риска носительства резистентных микроорганизмов в терапевтические группы разных по качественному составу и степени интенсивности АМХП. Выявленные факторы препятствуют достижению цели ВОЗ по увеличению доли потребления АМХП из группы AWaRe «доступ» до ⩾60% [12].

При лечении неосложненной ИМП при беременности практически не применяются «старые», безо-

пасные и высокоэффективные АМХП первой линии, рекомендованные всеми национальными и зарубежными регламентирующими документами [3–5], такие как нитрофурантоин и фуразидин (группа AWaRe «доступ»). Лишь в 28,6% случаев используется пероральный фосфомицин. Указанные уросептики в нашем исследовании показали наивысший уровень чувствительности уропатогенов (*in vitro* 100% микробиологическая эрадикация резистентных изолятов энтеробактерий) и отсутствие перекрестной резистентности с β-лактамами за счет уникальных механизмов действия на бактериальные клетки. При этом монодозовая терапия фосфомицином является полным законченным курсом (100% комплаентность лечения).

Каждая вторая беременная получала антибиотики ограниченного доступа (группа AWaRe «наблюдение»). Эта группа включает цефалоспорины III генерации, имеющие более высокую способность формировать лекарственную устойчивость бактериальных возбудителей [12].

Более широкое использование нитрофурантоина при бактериальной ИМП и фосфомицина при инфекциях нижних мочевыводящих путей позволило бы резервировать β-лактамы для лечения перипартальных инфекций в III триместре беременности и в послеродовом периоде. В отсутствие противоречивых данных стратегии управления, разработанные для небеременных пациентов, должны применяться в равной степени и к беременным [1].

Заболевания органов дыхания у исследованных беременных — вторая по частоте встречаемости экстрагенитальная патология с инфекционным компонентом, потребовавшая назначения АМХП. Пенициллины, цефалоспорины и макролиды – наиболее безопасные и потенциально эффективные противомикробные препараты для лечения бронхолегочных инфекций у беременных [13]. Однако β-лактамные антибиотики, в отличие от макролидов, легко проникают через плаценту и попадают в грудное молоко, следовательно, способны сенсибилизировать ребенка, негативно повлиять на его микробиом. Макролиды характеризуются широким спектром действия, включая атипичных возбудителей респираторных инфекций; активной пенетрацией и кумуляцией в тканях нижних дыхательных путей без проникновения к плоду; выраженным постантибиотическим эффектом в сравнении с β-лактамами [11, 14]. «Респираторные» фторхинолоны, обычно используемые для лечения бронхолегочной инфекции у небеременных пациенток, не назначают при гестации из-за риска фетальной артропатии, канцерогенеза и пороков развития, выявленных в исследованиях на животных. Тем не менее появились спорадические сообщения о их безопасности во время беременности с учетом того, что они могут быть применены при абсолютной необходимости [13].

Анализ практики назначения АМХТ беременным с заболеваниями органов дыхания врачами терапевтического профиля и акушерами-гинекологами показал чрезмерное увлечение β-лактамными антибиотиками; при этом полностью игнорированы макролиды. В то же время действующие клинические рекомендации по лечению инфекций нижних дыхательных путей регламентируют, чтобы пациенты получали эмпирическую терапию не только β-лактамом, но и макролидными антибиотиками, активными в отношении атипичных патогенов и пневмококка [8–10]. Среди всех макролидов азитромицин и спирамицин, как правило, переносятся лучше, чем эритромицин [8–10]. Кларитромицин применяют при беременности с осторожностью из-за неблагоприятных эмбриональных и фетальных исходов в исследованиях на животных [3].

По нашим данным, в условиях благоприятного профиля резистентности изолированных респираторных патогенов назначение ингибиторозащищенных АМХП и цефалоспоринов III генерации (группа AWaRe «наблюдение») следует считать избыточным.

Исходя из когортного анализа индивидуальных карт беременных, только 80,9% беременным действительно были показаны АМХП, регламентированные национальными протоколами, одобренными научно-практическим советом Минздрава России и размещенными в рубрикаторе клинических рекомендаций [3, 9, 10]. Фактически при первых жалобах беременной на кашель без признаков бактериальной инфекции с превентивной целью рутинно проведена АМХТ пенициллинами или цефалоспоринами. В соответствии с опубликованными федеральными протоколами не рекомендуется использовать АМХП для пациенток с острыми респираторными инфекциями без дополнительных факторов риска неблагоприятного исхода острой вирусной инфекции. Польза, полученная от стереотипного превентивного использования АМХП, значительно меньше риска в отношении роста уровня антибактериальной резистентности, их побочных эффектов и безопасности применения во время беременности.

Заключение

С целью резервации β-лактамов и сохранения их эффективности у беременных для амбулаторных и стационарных пациентов с неосложненной ИМП терапию следует проводить пероральными нитрофурантоином или фосфомицином (инфекция нижних отделов мочевых путей), которые лучше переносятся, не проникают через плаценту и эффективны против энтеробактерий ESBL-продуцентов. Парентеральное введение ингибиторозащищенных аминопенициллинов показано при тяжелом течении ИМП, наличии факторов риска антибиотикорезистентности возбудителя (предшествующая госпитализация, клиническая неэффективность проведенной АМХТ, сопутствующие заболевания).

Согласно представленным данным, в условиях крайне низкого риска изоляции DRSP и лекарственно устойчивых респираторных патогенов при внебольничной бронхолегочной инфекции нетяжелого течения беременным показана амбулаторная эмпирическая монотерапия макролидом (пероральный прием). В случае тяжелого течения заболевания и госпитализации беременной в стационар показана стартовая терапия внутривенным ази-

тромицином, если у пациентки нет риска DRSP, и внутривенно макролидом и высокими дозами ингибиторозащищенных аминопенициллинов или цефотаксима, но не цефтриаксона у пациентов с риском DRSP.

Литература/References

1. *Aryee A., Price N.* Antimicrobial stewardship – can we afford to do without it? Br. J. Clin. Pharmacol. 2015; 79(2): 173-81. https://dx.doi.org/10.1111/bcp.12417.
2. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. Geneva: WHO; 2015.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей при беременности. М.; 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Urinary tract infection in pregnancy. Moscow; 2022. (in Russian)].
4. *Huttner A., Verhaegh E.M., Harbarth S., Muller A.E., Theuretzbacher U., Mouton J.W.* Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J. Antimicrob. Chemother. 2015; 70(9): 2456-64. 1 https://dx.doi.org/0.1093/jac/dkv147.
5. *Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С.* и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 134-4. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community – acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS – 2018". Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 134-46. (in Russian)].
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» (зарегистрировано в Минюсте России 2 апреля 2013 г. № 27960). [Ministry of Health of the Russian Federation. Order N 572n dated November 1, 2012 "On approval of the procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (except the use of assisted reproductive technologies)" (registered with the Ministry of Justice of Russia on April 2, 2013 N 27960). (in Russian)].
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869). [Ministry of Health of the Russian Federation. Order N 572n dated November 1, 2012 "On approval of the procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (except the use of assisted reproductive technologies)" (registered with the Ministry of Justice of Russia on April 2, 2013 N 27960). (in Russian)].
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections in adults. Moscow; 2021. (in Russian)].
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхит. М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Bronchitis. Moscow; 2021. (in Russian)].
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. М.; 2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. Moscow; 2022. (in Russian)].
11. *Macones G.A., Cleary K.L., Parry S., Stamilio D.M., Cahill A.G., Odibo A.O., Rampersad R.* The timing of antibiotics at cesarean: A randomized controlled trial. Am. J. Perinatol. 2012; 29(4): 273-6. https://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1295657.
12. WHO model list of essential medicines. 20th list (March 2017) Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification (Accessed 03.01.2023).
13. *Mehta N., Chen K., Hardy E., Powrie R.* Respiratory disease in pregnancy. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015; 29(5): 598-611. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.005.
14. *Stinson L.F., Payne M.S., Keelan J.A.* Planting the seed: origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. Crit. Rev. Microbiol. 2017; 43(3): 352-69. https://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2016.1211088.

Поступила 21.12.2022
Принята в печать 08.02.2023
Received 21.12.2022
Accepted 08.02.2023

Сведения об авторах:
Коробков Николай Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, +7(921)655-72-96, nikolai_korobkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-00017279-2535; eLibrary SPIN: 4191-3581, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Бакулина Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, проректор по науке и инновационной деятельности, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, https://orcid.org/0000-0003-4075-4096; eLibrary SPIN: 9503-8950, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Репина Маргарита Александровна, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, AuthorID: 496280, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Арнт Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, https://orcid.org/0000-0003-1565-2012; eLibrary SPIN: 1482-0917, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Автор, ответственный за переписку: Николай Александрович Коробков, nikolai_korobkov@mail.ru

Authors' information:
Nikolay A. Korobkov, PhD, Associate Professor at the S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, nikolai_korobkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-00017279-2535; eLibrary SPIN: 4191-3581, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, Russia.
Natalia V. Bakulina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, Vice-Rector for Science and Innovation, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0003-4075-4096, eLibrary SPIN: 9503-8950, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia.
Margarita A. Repina, Dr. Med. Sci., Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia, AuthorID: 496280, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia.
Olga S. Arnt, PhD, Associate Professor at the S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia, https://orcid.org/0000-0003-1565-2012, eLibrary SPIN: 1482-0917, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia.
Corresponding author: Nikolay A. Korobkov, nikolai_korobkov@mail.ru

ПОДПИСКА

МАТЬ и ДИТЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам оформить подписку на газету «Мать и дитя» непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка (4 выпуска)
1 320 руб. 00 коп.

Оформить подписку вы можете на портале **www.bionika-media.ru** или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

16+ Реклама

bionika media

МАТЬ И ДИТЯ

МАТЬ И ДИТЯ

©Коллектив авторов, 2023

Е.В. КВАШНИНА[1], М.А. ТУТАКОВ[1], Е.В. ТОМИНА[1], Н.В. ШИЛОВА[2]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТАБОЛИТОВ ЭСТРОГЕНА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КРИОПРОТОКОЛЕ С ПОДГОТОВКОЙ АГОНИСТАМИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

[1]АО Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия
[2]ООО «Ген-лаб», Москва, Россия

Цель: *Сравнить содержание метаболитов эстрадиола в моче женщин с полиморфизмами гена COMT rs4680 и разными типами эстрогеновой поддержки в криопротоколе на агонистах гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и заместительной гормональной терапии.*

Материалы и методы: *Проанализировано 39 криоциклов ВРТ, оценивали уровни метаболитов эстрона и эстрадиола. Оценивали уровни гидрокси- и метоксиэстрона и эстрадиола в моче женщин в день старта приема прогестерона. Проводили сравнительный анализ показателей в зависимости от типа примененного препарата эстрогена: в группе 1 применяли 0,1% трансдермальный гель с эстрадиолом, в группе 2 – драже эстрадиола валерата 2 мг после предварительного применения агонистов ГнРГ.*

Результаты: *Эстрогены, принимаемые внутрь, ассоциируются с более высоким содержанием в моче (в 10 раз и выше) гидроксилированных форм метаболитов, нежели при использовании трансдермального геля, при любом из вариантов полиморфизма гена COMT. Полиморфизмы гена COMT AA и GA ассоциированы с более высоким содержанием гидроксилированных продуктов обмена эстрогенов вне зависимости от того, какой тип препарата эстрогенов использован в протоколе. Так, у женщин с полиморфизмом AA на фоне использования трансдермального эстрадиола уровень гидроксиформ был выше в 1,5 раза по сравнению с таковым у женщин с полиморфизмом GG (p=0,014). У женщин с полиморфизмом GA уровень указанных метаболитов в моче превышал таковой у женщин с GG вариантом гена в 1,6 раза (p=0,010).*

Заключение: *Криопротокол с агонистами ГнРГ в сочетании с применением 0,1% трансдермального геля эстрадиола характеризуется более высоким уровнем метоксиформ метаболитов эстрогенов, нежели с применением драже эстрадиола валерата. У пациенток с полиморфизмом COMT AG и GG в «длинном» протоколе целесообразным является применение трансдермальной формы эстрогена как препарата, не повышающего накопление гидроксилированных форм метаболитов эстрогенов.*

Ключевые слова: *0,1% трансдермальный гель эстрадиола, COMT полиморфизм, безопасность криопротокола, заместительная гормональная терапия.*

Вклад авторов: Квашнина Е.В. – постановка задачи исследования, сбор первичного материала, написание и редактирование текста статьи; Тутаков М.А. – контроль и сбор данных эмбриологического этапа исследования; Томина Е.В. – консолидация данных в электронной таблице; Шилова Н.В. – работа с литературными источниками, статистическая обработка результатов исследования, написание текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена в рамках выполнения инициативной темы.
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: Квашнина Е.В., Тутаков М.А., Томина Е.В., Шилова Н.В. Сравнительный анализ метаболитов эстрогена при использовании различных форм эстроген-содержащих препаратов в криопротоколе с подготовкой агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 126-133
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.17

©A group of authors, 2023

E.V. KVASHNINA[1], M.A. TUTAKOV[1], E.V. TOMINA[1], N.V. SHILOVA[2]

COMPARATIVE ANALYSIS OF ESTROGEN METABOLITES WHEN USING DIFFERENT FORMS OF ESTROGEN-CONTAINING MEDICATIONS IN A CRYO-PROTOCOL FOR PREPARATION WITH GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS

[1]Partus Center for Rehabilitation of Reproductive Function Disorders, Yekaterinburg, Russia
[2]Gen-Lab Ltd., Moscow, Russia

Objective: *To compare the levels of urinary estradiol metabolites in women with COMT rs4680 gene polymorphisms and different types of estrogen support in a cryo-protocol using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and hormone replacement therapy (HRT).*

Materials and methods: *Thirty-nine ART cryo-cycles were analyzed; the level of estrone and estradiol metabolites was measured. The urinary levels of hydroxyestrone, methoxyestrone, and estradiol were estimated in women on the day of progesterone start. The indicators were comparatively analyzed according to the estrogen type used: 0.1% transdermal estradiol gel in Group 1 and estradiol valerate pills 2 mg in Group 2 after the preliminary use of GnRH agonists.*

Results: *The use of oral estrogens is associated with the higher urinary level (by 10 times or more) of hydroxylated forms of metabolites than that of the transdermal gel for any of the COMT gene polymorphism variants. The COMT AA and GA gene polymorphisms are related to the higher level of hydroxylated estrogen metabolic products regardless of the estrogen type used in the protocol. Thus, in women with AA polymorphism who used transdermal estradiol, the level of hydroxyl forms was 1.5 times higher than that in those with GG polymorphism (p=0.014). In women with GA polymorphism, the urinary level of these metabolites was 1.6 times higher than that in those with the GG genotype (p=0.010).*

Conclusion: *The cryo-protocol that uses GnRH agonists in combination with 0.1% transdermal estradiol gel is characterized by the higher level of methoxy forms of estrogen metabolites than hat of estradiol valerate pills. In patients with COMT AG and GG polymorphisms in the long protocol, it is advisable to apply transdermal estrogen as a drug that does not increase the accumulation of hydroxylated forms of estrogen metabolites.*

Keywords: *0.1% transdermal estradiol gel, COMT polymorphism, cryo-protocol safety, hormone replacement therapy.*

Authors' contributions: Kvashnina E.V. – setting the task of the investigation, raw material collection, writing and editing the text of the article; Tutakov M.A. – control and collection of data from the embryological stage of the investigation; Tomina E.V. – data consolidation in an electronic worksheet; Shilova N.V. – work with literary sources, statistical processing of investigation results, writing the text of the article
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared in line with the initiative topic.
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: Kvashnina E.V., Tutakov M.A., Tomina E.V., Shilova N.V. Comparative analysis of estrogen metabolites when using different forms of estrogen-containing medications in a cryo-protocol for preparation with gonadotropin-releasing hormone agonists. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 126-133 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.17

Неуклонно растет число криопереносов в последние годы, увеличивая число живорождений, в частности, на фоне проведенного преимплантационного генетического тестирования. Сегментация цикла и использование витрифицированного эмбриона также позволяют снизить риск умеренного и тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [1–3]. Это актуально и в связи с тем, что женщина, откладывая материнство, приходит в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не только в старшем репродуктивном возрасте, но и с отягощением акушерско-гинекологического анамнеза. Для этой когорты пациенток клиник репродукции характерны наличие миомы матки, аденомиоза, фолликулярных кист яичников, гиперплазии эндометрия [4, 5]. Для этих пациенток протокол вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) перед криопереносом снижает негативное влияние перечисленных заболеваний на имплантацию, при этом следует учитывать, что только прием препаратов эстрогена позволяет в дальнейшем обеспечить состояние эндометрия, необходимое для успешной имплантации. Существует позиция, которая говорит о риске онкозаболеваний на фоне применения, особенно неоднократного, лекарственных препаратов, используемых при ЭКО. Некоторые из них повышают уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов, что, в свою очередь, повышает уровень эстрогена. Это внезапное повышение уровня

эстрогена может увеличить экспрессию генов и, как следствие, риск рака молочной железы. Результаты исследований с большим размером выборки показывают, что женщины, получавшие терапию от бесплодия в течение длительного времени, особенно более года, более подвержены недостаткам препаратов для лечения бесплодия, о которых пациентку следует проинформировать [6]. В отношении профиля безопасности препаратов эстрогена по-прежнему сохраняется дискуссия, тогда как препараты прогестерона в ЭКО признаются безопасными, согласно метаанализу Katalinic и соавт. [7]. Между тем в программах ВРТ увеличивается период применения препаратов эстрогена с момента подготовки эндометрия до 8–9 недель наступившей беременности, что является дополнительной лекарственной нагрузкой пациента и требует дополнительного наблюдения и консультирования со стороны врача.

В ходе исследования метаболизма эстрогенов, связанного с работой фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT), было показано, что его полиморфизмы детерминируют более или менее высокую активность метилирования гидроксиформ эстрогенов с тем, чтобы перевести их в более безопасные метоксилированные метаболиты [8, 9]. Нами ранее показано, что уровень образования метоксилированных форм эстрогенов сопряжен с полиморфизмом гена *COMT*: с вариантами AA и GA ассоциирован более низкий уровень метоксиформ. При этом ни один из полиморфных вариантов не сопряжен с увеличением потенциально опасных продуктов метаболизма эстрогена у женщин, проходивших лечение в цикле гормональной терапии с предварительным назначением агониста ГнРГ [10]. В настоящем исследовании мы, оценивая уровень метилирования эстрогенов по соотношению гидрокси- и метоксиформ метаболитов эстрадиола в моче, искали ответа на вопрос: как влияет на молекулярный состав метаболитов эстрогенов в криопротоколе применяемый препарат эстрогена. С учетом генетического полиморфизма фермента, осуществляющего метилирование и детоксикацию метаболитов эстрогена, мы оценивали влияние на эти процессы двух наиболее часто используемых препаратов эстрогенов: 0,1% трансдермального геля с эстрадиолом и драже эстрадиола валерата, принимаемого перорально.

Цель исследования: сравнить содержание метаболитов эстрадиола в моче женщин с различными полиморфизмами гена *COMT* rs4680 и разными типами эстрогеновой поддержки в криопереносе в цикле гормональной терапии с предварительным назначением агониста ГнРГ.

Материалы и методы

В исследование включены 39 протоколов ЭКО с витрифицированным эмбрионом, все проведены с применением «длинного» протокола с агонистами ГнРГ и заместительной гормональной терапией (ЗГТ). Обоснованием этого типа протокола служили рецидивирующая гиперплазия эндометрия в анамнезе, аденомиоз 2–3 степени и ранние овуляции в естественном цикле.

В преддверии цикла криопереноса назначался агонист ГнРГ (Диферелин 3,75 мг) с 17–19-го дня цикла. Далее проводился мониторинг роста эндометрия и назначался препарат прогестерона (Дюфастон по 10 мг 3 раза в сутки или Утрожестан по 200 мг 3 раза во влагалище) при толщине эндометрия более 8 мм, перенос эмбриона проводили через 124–125 ч действия препарата.

Случайным образом пациентки были распределены в группы в зависимости от применяемого препарата эстрогена, причем в работу взяты 2 самых распространенных клинических протокола. Старт приема эстрогенов (Дивигель по 1 г 2 раза на кожу в группе 1 и Прогинова по 2 мг 2 раза в день в группе 2) проводился индивидуально по УЗИ-оценке после менструальноподобной реакции после введения агониста ГнРГ, что составило 21±5 дней. В обеих группах прием препаратов эстрогена продолжался без снижения до УЗИ по беременности – это 3 недели от переноса, потом – индивидуальная скорость отмены с контролем эстрадиола крови к 8–9-й неделе беременности. Прием препаратов прогестерона продолжался до 12–20 недель беременности.

Все пациентки получали прегравидарную подготовку согласно рекомендациям клинического протокола МАРС 2021 и были обследованы по приказу № 803н. Проводился гормональный мониторинг цикла ЭКО. Контрольной точкой 1 был день назначения препарата прогестерона, что соответствовало максимальному уровню эстрадиола в цикле при достигнутой оптимальной толщине эндометрия, и под контролем за стартом приема прогестерона. Поскольку целью исследования была оценка безопасности различных форм препаратов эстрогена в протоколе криопереноса, проводили анализ утренней порции мочи на метаболиты эстрогенов с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (лаборатория «Хеликс»). В дальнейшем производили расчет соотношений метилированных и гидроксилированных форм эстрона и эстрадиола. В день переноса (контрольная точка 2) повторно проводился анализ крови на гормоны. Всем пациенткам проводилась оценка полиморфизмов rs 4680 гена *COMT* в лаборатории «Геномед», определяли аллели AA, AG или GG.

Перенос эмбриона осуществлялся с использованием УЗ-контроля катетером Kitazato #213325 или TDT. Пациентки сразу вставали после проведенного переноса. Диагностика наступления беременности проводилась через 14 дней анализом крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и визуализацией плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона. Для каждой женщины производили расчет частоты имплантации, вычисляя его как отношение числа плодных яиц к числу перенесенных эмбрионов, выраженное в процентах [11].

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для количественных признаков рассчитывались медианное значение и интеркварт-

тильный разброс (Me (Q25%– Q75%)), для качественных – абсолютная величина *(n)* и доля, выраженная в процентах. При межгрупповом сравнении показателей (их распределение отличалось от нормального, согласно значению критерия Шапиро–Уилка) использовали критерий Манна–Уитни. Различия между качественными признаками проверялись при помощи теста χ^2. Если достигнутый уровень различий не превышал 0,05, их считали статистически значимыми [12].

Результаты

Клиническая характеристика пациенток, чьи криопротоколы были включены в исследование, приведена в таблице 1. Из нее следует, что пациентки с разной эстрогеновой поддержкой в криопротоколе не имели статистически значимых различий в основных показателях анамнеза, гормонального статуса, а также продолжительности применения препарата эстрогена. Полученное различие в дози-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, протоколы которых включены в настоящее исследование

Показатели анамнеза, гормонального статуса и терапии эстрогенами	Группа 1, *n*=17	Группа 2, *n*=22	Уровень значимости различий
Возраст, лет	43 (40–46)	41 (35–45)	0,30
Первичная попытка, *n* (%)	13	17	0,95
Повторная попытка, *n* (%)	4	5	
День цикла для точки 1	28 (25–35)	27 (25–34)	0,92
ЛГ, мМе/мл	0,42 (0,26–0,75)	0,30 (0,22–0,74)	0,68
Е2, пг/мл, точка 1	123,9 (80,4–123,7)	116,5 (84,0–147,4)	0,45
Р, нмоль/л, точка 1	0,16 (0,16–0,34)	0,16 (0,16–0,20)	0,09
Толщина эндометрия на день переноса эмбриона, мм	9,9 (8,39–11,0)	10,5 (8,7–12,7)	0,39
Е2, пг/мл, точка 2	149,3 (82,4–221,6)	151,3 (85,2–224,3)	0,78
Дозировка эстрогенов, мг	2,0 (2,0–3,0)	4,0 (4,0–4,0)	**0,001**
Число дней приема эстрогенов от старта эстрогенов до переноса эмбриона	20 (18–22)	18,5 (17–20)	0,11
Исходы криопереноса			
Прогресс беременности	6	5	0,33
Регресс беременности, выкидыш	5	5	0,46
Ненаступление беременности	6	12	0,23

Примечание: Е2 – эстрадиол; Р – прогестерон.

Таблица 2. Характеристика уровня метаболитов эстрогенов (нмоль/ммоль креатинин) в моче женщин, включенных в исследование, в зависимости от формы применяемого препарата эстрадиола

Оцениваемый метаболит	Группа 1, *n*=17	Группа 2, *n*=22	Уровень значимости различий
2-OHE1	3,59 (2,94–7,40)	48,66 (24,10–60,19)	**<0,001**
2-OHE2	1,52 (0,97–2,71)	12,31 (7,29–21,76)	**<0,001**
2-OHE1+2-OHE2	5,63 (0,97–2,71)	60,89 (33,58–82,73)	**<0,001**
4-OHE1	0,89 (0,37–1,36)	4,14 (2,17–6,93)	**<0,001**
16-OHE1	2,63 (1,68–3,62)	27,75 (16,79–45,95)	**<0,001**
2-OMeE1	2,38 (1,32–5,20)	15,48 (13,27–22,86)	**<0,001**
4-OMeE1	0,33 (0,21–0,42)	0,02 (0,01–0,03)	**<0,001**
2-OHE1/2-OMeE1	2,41 (0,85–2,74)	2,81 (1,76–3,19)	0,21
2-OHE1+2-OHE2/16-OHE1	2,53 (1,30–4,88)	1,81 (1,35–3,42)	0,39
4-OHE1/4-OMeE1	2,74 (1,41–4,90)	282,00 (164,61–954,00)	**<0,001**
2-OMeE1/2-OHE1	0,42 (0,37–1,17)	0,36 (0,31–0,57)	0,21
4-OMeE1/4-OHE1	0,35 (0,21–0,71)	0,00 (0–0,01)	**<0,001**

Примечание: OHE1 – гидроксиэстрон, OHE2 – гидроксиэстрадиол, OMeE1 – метоксиэстрон.

ровке получаемого эстрогенного препарата следует рассматривать с учетом особенности распределения эстрадиола валерата, 50% которого в организме связывается с белками плазмы.

Оценив уровень гидроксилированных форм эстрогенов, пришли к заключению: эстрогены, принимаемые внутрь, ассоциируются с более высоким содержанием в моче гидроксилированных форм метаболитов, нежели при использовании трансдермального геля. В группе пациенток, принимавших пероральную форму эстрогеновой поддержки (эстрадиола валерат), уровень гидроксиформ метаболитов эстрадиола был достоверно выше (по некоторым позициям в 10 и более раз, табл. 2).

Рассматривая, как влияет полиморфизм гена *COMT* на метаболизм различных препаратов эстрогена, выявили: прием пероральной формы эстрогена при любом из вариантов гена *COMT* сопровождается более высоким уровнем гидроксилированных форм, нежели при использовании трансдермальной формы (табл. 3–5).

Метоксилирование 2- и 16-гидроксиэстрадиола и 2- и 16- гидроксиэстрона при этом сохраняется на уровне, сравнимом с таковым на фоне применения трансдермального геля эстрадиола, тогда как содержание 4-метоксиэстрона и 4-метоксиэстрадиола в моче на фоне приема пероральной формы статистически значимо ниже, чем на фоне

Таблица 3. Характеристика уровня метаболитов эстрогенов (нмоль/ммоль креатинин) в моче женщин с полиморфизмом AA гена катехоламинотрансферазы в зависимости от формы применяемого препарата эстрадиола

Оцениваемый метаболит	Группа 1, *n*=4	Группа 2, *n*=7	Уровень значимости различий
2-OHE1	4,30 (3,82–7,75)	47,90 (35,19–49,73)	**0,017**
2-OHE2	2,20 (0,83–2,30)	12,08 (7,29–12,47)	**0,017**
2-OHE1+2-OHE2	6,12 (5,13–9,95)	59,98 (44,73–71,79)	**0,017**
4-OHE1	0,35 (0,26–1,06)	3,38 (2,17–5,00)	**0,033**
16-OHE1	3,83 (1,43–8,52)	29,76 (14,40–40,71)	**0,007**
2-OMeE1	4,68 (2,96–5,21)	16,85 (11,45–22,86)	**0,012**
4-OMeE1	0,35 (0,08–0,58)	0,02 (0,01–0,09)	**0,007**
2-OHE1/2-OMeE1	0,83 (0,82–2,62)	2,95 (1,93–3,19)	**0,007**
2-OHE1+2-OHE2/16-OHE1	2,60 (0,60–4,29)	1,76 (1,57–3,88)	1,00
4-OHE1/4-OMeE1	1,83 (0,73–4,40)	584,48 (179,96–989,00)	**<0,001**
2-OMeE1/2-OHE1	1,21 (0,38–1,23)	0,34 (0,31–0,52)	0,07
4-OMeE1/4-OHE1	0,55 (0,23–1,37)	0,01 (0–0,03)	**0,017**

Примечание: OHE1 – гидроксиэстрон, OHE2 – гидроксиэстрадиол, OMeE1 – метоксиэстрон.

Таблица 4. Характеристика уровня метаболитов эстрогенов (нмоль/ммоль креатинин) в моче женщин с полиморфизмом GA гена катехоламинотрансферазы в зависимости от формы применяемого препарата эстрадиола

Оцениваемый метаболит	Группа 1, *n*=8	Группа 2, *n*=10	Уровень значимости различий
2-OHE1	3,33 (2,85–6,66)	48,66 (24,10–58,78)	**<0,001**
2-OHE2	1,52 (0,81–2,53)	14,05 (7,25–23,56)	**<0,001**
2-OHE1+2-OHE2	6,49 (4,14–9,74)	61,14 (33,58–86,86)	**<0,001**
4-OHE1	1,46 (0,62–1,76)	5,63 (2,82–12,99)	**<0,001**
16-OHE1	2,63 (1,79–2,83)	26,82 (16,79–45,95)	**<0,001**
2-OMeE1	1,45 (1,24–1,79)	16,46 (14,28–28,38)	**<0,001**
4-OMeE1	0,25 (0,20–0,36)	0,02 (0,01–0,03)	**<0,001**
2-OHE1/2-OMeE1	2,55 (2,08–4,98)	1,98 (1,38–2,93)	0,315
2-OHE1+2-OHE2/16-OHE1	2,77 (1,76–4,64)	2,04 (1,29–3,42)	0,360
4-OHE1/4-OMeE1	3,38 (2,26–7,07)	257,45 (118,04–547,00)	**0,001**
2-OMeE1/2-OHE1	0,39 (0,21–0,49)	0,51 (0,34–0,72)	0,315
4-OMeE1/4-OHE1	0,27 (0,15–0,45)	0,01 (0–0,01)	**<0,001**

Примечание: OHE1 – гидроксиэстрон, OHE2 – гидроксиэстрадиол, OMeE1 – метоксиэстрон.

Таблица 5. Характеристика уровня метаболитов эстрогенов (нмоль/ммоль креатинин) в моче женщин с полиморфизмом GG гена катехоламинотрансферазы в зависимости от формы применяемого препарата эстрадиола

Оцениваемый метаболит	Группа 1, *n*=5	Группа 2, *n*=5	Уровень значимости различий
2-OHE1	3,10 (2,81–13,27)	40,19 (23,35–68-87)	**0,008**
2-OHE2	1,08 (1,07–3,28)	17,86 (7,76–21,76)	**0,032**
2-OHE1+2-OHE2	4,04 (3,88–16,55)	58,73 (31,11–89,38)	**0,016**
4-OHE1	0,46 (0,40–1,43)	2,96 (1,90–9,50)	0,06
16-OHE1	1,65 (1,56–5,70)	24,00 (21,01–46,34)	0,06
2-OMeE1	5,19 (2,86–6,60)	14,05 (13,27–14,26)	**0,032**
4-OMeE1	0,42 (0,32–0,43)	0,01 (0,0–0,2)	**0,008**
2-OHE1/2-OMeE1	2,01 (0,88–2,40)	3,18 (3,16–4,22)	0,06
2-OHE1+2-OHE2/16-OHE1	2,19 (0,76–7,75)	2,44 (1,62–3,32)	0,96
4-OHE1/4-OMeE1	1,41 (0,84–3,31)	448,50 (164,61–954,00)	**0,036**
2-OMeE1/2-OHE1	0,50 (0,42–1,13)	0,31 (0,24–0,32)	0,06
4-OMeE1/4-OHE1	0,71 (0,30–1,19)	0,001 (0,001–0,002)	**0,008**

Примечание: OHE1 – гидроксиэстрон, OHE2 – гидроксиэстрадиол, OMeE1 – метоксиэстрон.

трансдермальной. Следовательно, пул 4-гидроксилированных метаболитов эстрогенов на фоне приема пероральной формы превышает таковой на фоне трансдермальной.

Отмечено, что полиморфизмы гена *COMT* AA и GA ассоциированы с более высоким содержанием гидроксилированных продуктов обмена эстрогенов вне зависимости от того, какой тип препарата эстрогенов использован в протоколе. Так, у женщин с полиморфизмом AA на фоне трансдермального эстрадиола уровень гидроксиформ был выше в 1,5 раза по сравнению с таковым у женщин с полиморфизмом GG (p=0,014). У женщин с полиморфизмом GA уровень указанных метаболитов в моче превышал таковой у женщин с GG вариантом гена в 1,6 раза (p=0,010).

При анализе содержания гидроксиформ в моче на фоне приема пероральной формы у пациенток с полиморфизмами AA и GA по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с полиморфизмом GG статистически значимой разницы выявлено не было.

Обсуждение

Тема безопасности применения препаратов в рамках ВРТ, а число последних растет с каждым годом, обсуждается в России и за рубежом, поскольку вопрос связи между назначением препаратов, применяемых для лечения бесплодия, и риском развития онкологических заболеваний остается малоизученным. Как показал проведенный российскими исследователями метаанализ, результаты применения различных подходов к лечению бесплодия и протоколов ВРТ свидетельствуют о наличии определенных факторов риска у данной категории пациенток, причем статус сниженной фертильности сам ассоциирован с повышенным риском развития злокачественных новообразований в матке [13]. Не случайным является внимание к уровню и обмену эстрогенов: их гидроксилированные формы метаболитов ассоциированы с раком молочной железы [14], хотя возможность прогнозирования развития онкопатологии на основании анализа продуктов метаболизма эстрадиола и полиморфных вариантов генов, детерминирующих обменные процессы, является дискутабельной. Между тем описана ассоциация мутантных форм гена rs4680 *COMT* с риском такой патологии [15, 16].

Нами ранее было показано, что носители различных аллелей гена, детерминирующего фермент метаболизма эстрогенов, могут неодинаково накапливать гидроксилированные и метоксилированные формы эстрона и эстрадиола [10]. Как показал сравнительный анализ, вне зависимости от типа препаратов эстрогенов в программах ВРТ сохраняется меньшая активность метоксилирования у пациенток с полиморфизмом AA и GA. Показано, что прием пероральной формы эстрогенов ассоциирован с более высоким содержанием гидроксилированных форм метаболитов по сравнению с таковым на фоне приема трансдермальной формы эстрогена. Вместе с тем метаболизм 2-гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрадиола является компенсированным, судя по соотношению уровня этих молекул к их метоксилированным метаболитам. Этого не наблюдается для реакции метоксилирования гидроксигруппы в четвертом положении как в случае 4-гидроксиэстрона, так и в случае 4-гидроксиэстрадиола. Следовательно, если принимать во внимание меньший уровень метоксиформ в моче у женщин с полиморфизмами AA и GA, следует рекомендовать им применение трансдермальной формы препарата эстрогена как лекарственного агента, не повышающего накопление проонкогенных продуктов обмена эстрогенов.

Пока не достигнут консенсус в вопросе безопасности применения препаратов эстрогенов и риска возможного развития рака разных локализаций, ассоциированного с ним [17, 18], следует отдавать предпочтение тому методу фармакотерапии, который сопряжен с минимальным риском для пациента. В настоящем исследовании показано, что трансдермальная форма эстрогенов является более предпочтительной в криопротоколе с ЗГТ на агонистах ГнРГ для пациенток старшей возрастной группы с отягощенным анамнезом, нежели пероральная форма эстрогена.

Выводы

1. Уровень образования метоксилированных форм эстрогенов вне зависимости от типа примененного препарата эстрогена оказался более низким у женщин полиморфными вариантами AA и GA гена *COMT*.
2. Криопротокол с агонистами ГнРГ в сочетании с применением 0,1% трансдермального геля эстрадиола характеризуется более высоким уровнем метоксиформ метаболитов эстрогенов, нежели с применением драже эстрадиола валерата.
3. Криопротокол с агонистами ГнРГ в сочетании с применением эстрадиола валерата сопровождается статистически значимым снижением уровня метоксилирования 4-гидроксиэстрона и 4-гидроксиэстрадиола по сравнению с аналогичным протоколом, в котором использовали трансдермальный гель эстрадиола у пациенток вне зависимости от полиморфизма гена *COMT*.
4. У пациенток с полиморфизмом *COMT* AG и GG в «длинном» протоколе целесообразным является применение трансдермальной формы эстрогена как препарата, не повышающего накопление гидроксилированных форм метаболитов эстрогенов.

Литература/References

1. *Roque M., Haahr T., Geber S., Esteves S.C., Humaidan P.* Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Hum. Reprod. Update. 2019; 25(1): 2-14. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy033.
2. *Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е., Алиева К.У., Дударова А.Х., Тухватуллина Я.А.* Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий при переносе эмбрионов в стимулированном цикле по сравнению с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 11-7. [Naimi Z.M.S., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Alieva K.U., Dubarova A.H., Tukhvatullina Ya.A. Efficiency of assisted reproductive technology programs in stimulated-cycle embryo transfer versus cryopreserved-thawed embryo transfer. Obstetrics and Gynegology. 2016; (6): 11-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.11-17.
3. *Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Сесина Н.И., Александрова В.Р.* Программы экстракорпорального оплодотворения с эмбрионами, полученными из витрифицированных и нативных ооцитов донора. Акушерство и гинекология. 2017; 3: 75-80. [Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Sesina N.I., Aleksandrova V.R. IVF programs using embryos obtained from vitrified and native donor oocytes. Obstetrics and Gynegology. 2017; (3): 75-80. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.75-80.
4. *Hosseini-Najarkolaei A., Moini A., Kashani L., Farid Mojtahedi M., Hosseini-Najarkolaee E., Salehi E.* The effect of letrozole versus artificial hormonal endometrial preparation on pregnancy outcome after frozen-thawed embryos transfer cycles: a randomized clinical trial. Reprod. Biol. Endocrinol. 2020; 18(1): 115. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-020-00675-z.
5. *Guan Y., Fan H., Styer A.K., Xiao Z., Li Z., Zhang J.* et al. A modified natural cycle results in higher live birth rate in vitrified-thawed embryo transfer for women with regular menstruation. Syst. Biol. Reprod. Med. 2016; 62(5): 335-42. https://dx.doi.org/10.1080/19396368.2016.1199064.
6. *Farhud D.D., Zokaei S., Keykhaei M., Hedayati M., Zarif Yeganeh M. In-Vitro* fertilization impact on the risk of breast cancer: a review article. Iran. J. Public Health. 2021; 50(3): 438-47. https://dx.doi.org/10.18502/ijph.v50i3.5583.
7. *Katalinic A., Shulman Lee P., Strauss J. F., Garcia-Velasco J. A., van den Anker J.N.* A critical appraisal of safety data of dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 2022; 45(2): 365-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
8. *Чагай Н.Б., Мкртумян А.М.* Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной железы. Проблемы эндокринологии. 2019; 65(3): 161-73. [Chagay N.V., Mkrtumyan A.M. Estrogen metabolism, lifetime methylation disorders, and breast cancer. Problems of Endocrinology. 2019; 65(3): 161-73. (in Russian)].
9. *Sak K.* The Val158Met polymorphism in COMT gene and cancer risk: role of endogenous and exogenous catechols. Drug Metab. Rev. 2017; 49(1): 56-83. https://dx.doi.org/10.1080/03602532.2016.1258075.
10. *Квашнина Е.В., Тутаков М.А., Вахлова О.С., Томина Е.В., Шилова Н.В.* Влияние заместительной гормональной терапии эстрадиолом в криопротоколах на метаболизм эстрогенов у женщин с различными полиморфизмами гена катехол-О-метилтрансферазы. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 213-20. [Kvashnina E.V., Tutakov M.A., Vachlova O.S., Tomina E.V., Shilova N.V. Effect of hormone replacement therapy with estradiol in frozen embryo transfer on estrogen metabolism in women with various polymorphisms of catechol-O-methyltransferase gene. Obstetrics and Gynegology. 2021; (11): 213-20. (in Russian)]. https;/dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.213-220.
11. *Квашнина Е.В., Тутаков М.А., Томина Е.В., Берестецкая О.С., Немсцверидзе Э.Я., Шилова Н.В.* Сегментация цикла вспомогательных репродуктивных технологий как инструмент повышения эффективности преодоления бесплодия. Уральский медицинский журнал. 2019; 5: 116-23. [Kvashnina E.V., Tutakov M.A., Tomina E.V., Berestetskaya O.S., Nemstsveridze E.Ya., Shilova N.V. Segmentation of the cycle of assisted reproductive technologies as a tool to improve the efficiency of overcoming infertility. Ural Medical Journal. 2019; (5): 116-23. (in Russian)].
12. *Ланг Т.А., Сесик М.* Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. М.: Практическая медицина; 2010. 485с. [Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine: an annotated cuide for authors, editors, and reviewers. Moscow: Practical Medicine; 2010. 485p. (in Russian)].
13. *Клюкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А.* Вспомогательные репродуктивные технологии и риск развития рака тела матки: систематический обзор и метаанализ. Журнал акушерства и женских болезней. 2022; 71(3): 77-86. [Klyukina L.A., Sosnova E.A., Ishchenko A.A. Assisted reproductive technology and uterine cancer risk. A systematic review and meta-analysis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2022. 71(3): 77–86. (in Russia)]. https;/dx.doi.org/10.17816/JOWD106237.
14. *Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Люстик А.В.* Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. Вестник Российского научного центра рентгенологии. 2013; (13-1). [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Motskobili T.A., Lyustik A.V. The role of estrogen metabolites in the pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancer. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2013; (13-1). Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik /v13/papers/babaeva_v13.htm (in Russian)].

15. *Zhai J., Jiang L., Wen A., Jia J., Zhu L., Fan B.* Analysis of the relationship between COMT polymorphisms and endometriosis susceptibility. Medicine (Baltimore). 2019; 98(1): e13933. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000013933.
16. *Qin X., Peng Q., Qin A., Chen Z., Lin L., Deng Y.* et al. Association of COMT Val158Met polymorphism and breast cancer risk: an updated meta-analysis. Diagn. Pathol. 2012; 7: 136. https;/dx.doi.org/10.1186/1746-1596-7-136.
17. *Мусина Е.В., Коган И.Ю.* Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски. Гинекология. 2020; 22(3): 29-32. [Musina E.V., Kogan I.Yu. Menopausal hormone therapy: oncological risk. Gynecology. 2020; 22(3): 29-32. (in Russian)]. https;/dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200154.
18. *Rosenberg E., Fredriksson A., Einbeigi Z., Bergh C., Strandell A.* No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. Hum. Reprod. Open. 2019; 2019(4): hoz039. https;/dx.doi.org/10.1093/hropen/hoz039.

Поступила 26.01.2023
Принята в печать 01.02.2023
Received 26.01.2023
Accepted 01.02.2023

Сведения об авторах:
Квашнина Елена Владимировна, к.м.н., ведущий репродуктолог, сеть клиник репродуктивного здоровья «Центр ЭКО-Партус»; заместитель директора по медицинской работе, Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, +7(343)288-53-39, doctor.kvashnina@gmail.com, 620026, Россия, Екатеринбург, ул. Мамина-Сибиряка, д. 171А.
Тутаков Максим Андреевич, ведущий эмбриолог, Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, +7(343)288-53-39, tutakov@ivf-partus.ru, 620026, Россия, Екатеринбург, ул. Мамина-Сибиряка, д. 171А.
Вахлова Олеся Сергеевна, репродуктолог, Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, +7(343)288-53-39, dr.vakhlova@mail.ru, 620026, Россия, Екатеринбург, ул. Мамина-Сибиряка, д. 171А.
Томина Евгения Викторовна, заместитель директора по организационно-методической работе, клиника «Центр ЭКО-Партус», Екатеринбург, +7(343)288-53-39, tomina@ivf-partus.ru, 620026, Россия, Екатеринбург, ул. Мамина-Сибиряка, д. 171А.
Шилова Наталья Владимировна, к.м.н., ООО «Ген-лаб», Москва, +7(495)774-57-57, nvshilova@gmail.com, 107078, Россия, Москва, ул. Каланчевская, д. 31, с. 4.

Authors' information:
Elena V. Kvashnina, PhD, Leading Reproductive Specialist, Network of Reproductive Health Clinics "Center for IVF"; Chief Physician, clinic Center for IVF "Partus", Yekaterinburg, +7(343)288-53-39, doctor.kvashnina@gmail.com, 620026, Russia, Yekaterinburg, Mamin-Sibiryak str., 171A.
Maksim A. Tutakov, Leading Embryologist, Center IVF Center Partus Clinic, Yekaterinburg, +7(343)288-53-39, tutakov@ivf-partus.ru, 620026, Russia, Yekaterinburg, Mamin-Sibiryak str., 171A.
Olesya S. Vakhlova, obstetrician-gynecologist, fertility specialist, Center IVF Center Partus Clinic, Yekaterinburg, +7(343)288-53-39, dr.vakhlova@mail.ru, 620026, Russia, Yekaterinburg, Mamin-Sibiryak str., 171A.
Evgenia V. Tomina, Deputy Director for Organizational and Methodological Work, Center IVF Center Partus Clinic, Yekaterinburg, +7(343)288-53-39, tomina@ivf-partus.ru, 620026, Russia, Yekaterinburg, Mamin-Sibiryak str., 171A.
Natalya V. Shilova, PhD, Gen-lab Ltd., Moscow, +7(495)774-57-57, nvshilova@gmail.com, 107078, Russia, Moscow, Kalanchevskaya str., 31-4.

©Коллектив авторов, 2023

Д.А. ГЕРКУЛОВ[2], А.С. КАЛУГИНА[1,2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ МЕНОТРОПИНОВ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[2]Клиника репродукции «Скайферт», Санкт-Петербург, Россия

Цель: *Оценить клиническую эффективность и безопасность применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов в протоколах ЭКО в существующей клинической практике в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ в Северо-Западном регионе России.*

Материалы и методы: *Мультицентровое открытое наблюдательное исследование было проведено на базе 13 центров Северо-Западного региона России. В течение 3 лет, с 2017 по 2020 гг., в исследование были включены 1504 пациента в возрасте от 20 до 43 лет, проходившие лечение бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения).*

Результаты: *Выявлены высокие показатели частоты наступления клинической беременности на начатый цикл (50,0%), живорождения в расчете на перенос эмбриона (43,1%) при низкой частоте отмены переноса (5,4%), в том числе крайне низкой частоте рисков развития синдрома гиперстимуляции яичников (1,4%).*

Заключение: *Учитывая высокую эффективность и безопасность, можно рекомендовать использование высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов в качестве препаратов первой линии выбора в общей популяции при стимуляции суперовуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения.*

Ключевые слова: *бесплодие, ЭКО, человеческий менопаузальный гонадотропин, стимуляция яичников.*

Вклад авторов: Геркулов Д.А. – сбор и анализ литературных данных, анализ данных исследования, написание статьи; Калугина А.С. – редактирование рукописи статьи и утверждение публикации.
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: Геркулов Д.А., Калугина А.С. Эффективность применения препаратов менотропинов в общей популяции пациентов в протоколах ЭКО в Северо-Западном регионе России. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 134-139
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.23

©A group of authors, 2023

D.A. GERKULOV[2], A.S. KALUGINA[1,2]

THE EFFICIENCY OF USING MENOTROPINS IN THE GENERAL PATIENT POPULATION IN THE IVF PROTOCOLS IN THE NORTHWESTERN REGION OF RUSSIA

[1]I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]Skyfert Clinic of Reproduction, Saint Petersburg, Russia

Objective: *To evaluate the clinical efficiency and safety of using highly purified human menopausal gonadotropins (HP hMG) in the IVF protocols in existing clinical practice in the protocols with GnRH agonists and antagonists in the Northwestern Region of Russia.*

Materials and methods: *A multicenter open-label observational study was conducted in 13 centers in the Northwestern Region of Russia. During 3 years from 2017 to 2020, the study enrolled 1504 patients aged 20 to 43 years who were treated for infertility by assisted reproductive technologies (IVF).*

Results: *There were high clinical pregnancy rates per started cycle (50.0%), high live birth rate per embryo transfer (43.1%), with a low transfer cancellation rate (5.4%), including an extremely low risk for ovarian hyperstimulation syndrome (1.4%).*

Conclusion: *Taking into account the high efficacy and safety, the authors can recommend the use of HP hMG as first-line drugs of choice in the general population when stimulating superovulation in the IVF protocols.*

Keywords: *infertility, IVF, human menopausal gonadotropin, ovarian stimulation.*

Authors' contributions: Gerkulov D.A. – collection and analysis of literary data, analysis of research data, writing the article; Kalugina A.S. – editing the manuscript of the article and approval of publication.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
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: Gerkulov D.A., Kalugina A.S. The efficiency of using menotropins in the general patient population in the IVF protocols in the Northwestern Region of Russia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 134-139 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.23

Пациентки, проходящие лечение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), очень гетерогенная группа по уровню ответа на овариальную стимуляцию и шансам наступления беременности. Основными маркерами прогноза исхода протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются возраст и овариальный резерв.

Пациентки до 35 лет с высоким овариальным резервом в целом имеют хорошие шансы наступления беременности [1, 2]. Но эта тенденция несколько омрачается высокими рисками развития синдрома гиперстимуляции яичников, необходимостью криоконсервации всех эмбрионов, что влечет за собой увеличение времени до наступления беременности и родов, а также рост стоимости лечения. В литературе имеются данные, свидетельствующие, что не только доза, но также и тип гонадотропина могут влиять на ответ яичников и риски развития синдрома гиперстимуляции яичников. Несколько ретроспективных исследований показали, что применение менопаузальных гонадотропинов в протоколах ЭКО по сравнению с препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) имеет ряд преимуществ. Анализ циклов у пациентов с потенциально высоким ответом яичников на стимуляцию показал, что использование менотропинов ассоциировано с меньшим средним количеством полученных ооцитов, значительно меньшим гиперответом яичников (>15 ооцитов), более редкой необходимостью терапии синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и увеличением частоты живорождений в циклах с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [3, 4].

У пациенток старшего репродуктивного возраста снижение результативности ЭКО в основном связывают с повышенными рисками хромосомной аномалии эмбриона [5, 6]. С этим связаны снижение частоты имплантации и повышение частоты прерывания беременности в раннем сроке. Однако стоит отметить выявленную значительную гетерогенность в частоте анеуплоидий эмбрионов у пациентов одних возрастных групп. Также в исследованиях отмечена тенденция к снижению частоты прерывания беременности на раннем сроке при использовании менопаузальных гонадотропинов для стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО [7, 8].

Значительная часть общего числа протоколов ЭКО, которые проводятся в России, финансируется за счет средств фонда обязательного медицинского страхования. Важными аспектами в таком случае будут являться сокращение времени до родов здоровым ребенком и оптимизация затрат на лечение. Повышение частоты родов на начатый цикл и снижение частоты осложнений в таком случае являются приоритетными задачами.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов (ВО-ЧМГ) в протоколах ЭКО в существующей клинической практике в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ в Северо-Западном регионе России.

Материалы и методы

Открытое мультицентровое наблюдательное исследование было проведено на базе 13 центров Северо-Западного региона России в течение 3 лет – с 2017 по 2020 гг. В исследование были включены 1504 пациента в возрасте от 20 до 43 лет, удовлетворяющие показаниям к проведению ЭКО в соответствии с приказом МЗ РФ № 107н. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от возраста. Распределение по группам и гормональные показатели указаны в таблице 1.

Всем пациенткам были назначены препараты ВО-ЧМГ для ежедневного введения. Стимуляция суперовуляции проводилась по стандартной схеме с агонистами или антагонистами ГнРГ с применением препарата «Менопур Мультидоза» 1200 МЕ с или без дополнительного применения препарата «Менопур» 75 МЕ. Стартовая доза препарата выбиралась индивидуально в зависимости от овариального резерва и составляла от 150 до 300 МЕ. Антагонист ГнРГ назначали при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм. Критерием введения триггера финального созревания фолликулов было достижение 3 фолликулами (при развитии 3 и более фолликулов) или 1 фолликулом (при развитии менее 3 фолликулов) диаметра 17 мм. В качестве триггера использовался рекомбинантный хорионический гонадотропин человека и хорионический гонадотропин человека. В случае гиперответа яичников на стимуляцию (>20 фолликулов более 12 мм в диаметре) в протоколах с антагонистами ГнРГ в качестве триггера использовались агонисты ГнРГ (трипторелина ацетат 0,1). Оплодотворение ооцитов осуществлялось с помощью стандартной процедуры

инсеминации ооцитов спермой супруга или с применением ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку).

Перенос эмбрионов осуществлялся на 5-й день культивирования. Максимальное количество переносимых эмбрионов не превышало 2. Эффективность протокола оценивали с помощью показателя частоты имплантации (с помощью оценки концентрации β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови на 12–14-й день после переноса эмбрионов), частоты клинической беременности (визуализация плодного яйца в полости матки), частоты родов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США).

Результаты

Овариальный резерв пациенток снижался от более молодой группы исследования (20–24 года) к более возрастной (40–43 года), подробная характеристика представлена в таблице 1. Длительность стимуляции гонадотропинами незначительно изменялась в зависимости от возраста и не имела достоверных различий среди групп. Протоколы с агонистами ГнРГ имели тенденцию к более длительной стимуляции по сравнению с протоколами с антагонистами ГнРГ. Общая курсовая доза гонадотропинов возрастала с увеличением возраста исследуемых, но не достигла статистической значимости (табл. 2).

Значимых различий среди возрастных групп в доле зрелых ооцитов, частоте оплодотворения и дробления, а также частоте бластуляции и доле бластоцист хорошего и отличного качества обнаружено не было. Эмбриологические характеристики протоколов ЭКО в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Из 1504 пациенток, вступивших в протокол ЭКО, у 1423 был выполнен перенос эмбриона. Доля отмененных по различным причинам переносов составила 5,39% (81/1504). Высокие риски развития синдрома гиперстимуляции яичников послужили причиной отмены переноса лишь в 21/1504 (1,4%) случае. Среди других причин отмены переноса эмбриона чаще всего

Таблица 1. Гормональные показатели пациентов в исследуемых группах

Параметр \ Возраст, годы	20–24 (*n*=24)	25–29 (*n*=268)	30–34 (*n*=667)	35–39 (*n*=479)	40–43 (*n*=66)	*p*
Уровень ФСГ за последние 6 мес, мЕд/л	6,1 (2,2)	6,3 (1,7)	6,6 (1,9)	6,9 (1,8)	7,3 (2,0)	<0,05
Уровень ЛГ за последние 6 мес, мЕд/л	9,9 (4,4)	6,0 (3,3)	5,8 (2,9)	5,6 (2,5)	5,4 (2,2)	<0,05
Уровень АМГ за последние 6 мес, нг/мл	4,2 (4,2)	4,4 (2,8)	4,0 (2,9)	3,3 (2,6)	2,6 (1,8)	<0,05
Количество антральных фолликулов менее 10 мм на 2–3-й день цикла по УЗИ	13,2 (5,1)	12,7 (5,1)	10,9 (5,2)	9,8 (5,0)	8,3 (3,8)	<0,05

Примечание. Данные представлены в формате M (SD), где M– среднее значение, SD – стандартное отклонение. ЛГ – лютеинизирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон.

Таблица 2. Длительность стимуляции и общая курсовая доза гонадотропинов

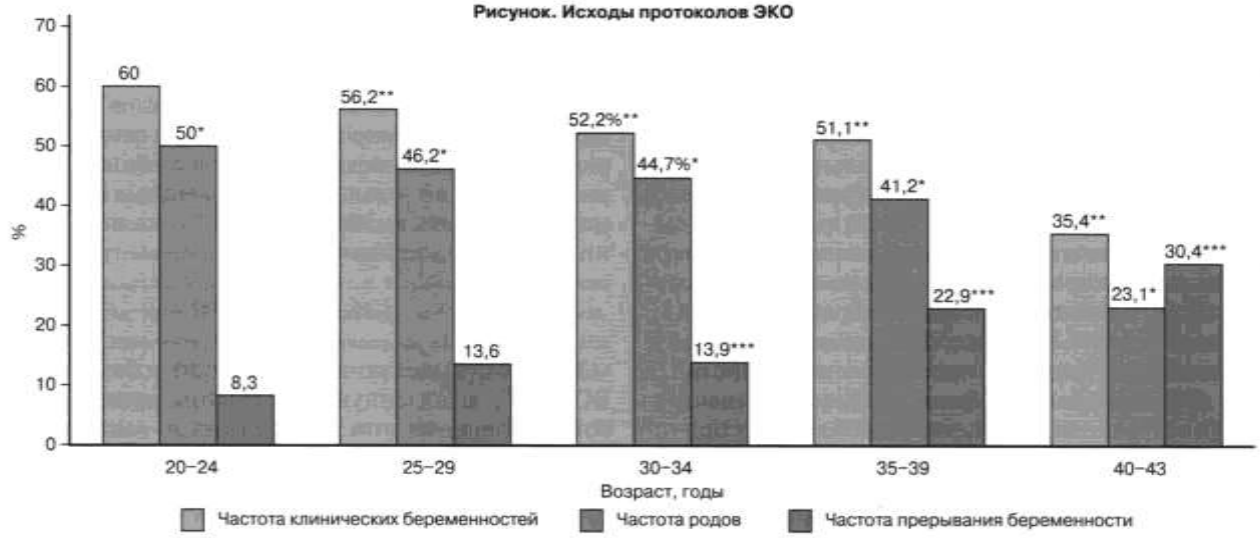
Вид протокола \ Возраст, годы		20–24 (*n*=24)	25–29 (*n*=268)	30–34 (*n*=667)	35–39 (*n*=479)	40–43 (*n*=66)	*p*
Протоколы с использованием агонистов ГнРГ	Дни стимуляции	8,4 (1,3)	9,1 (1,4)	9,3 (1,0)	9,8 (1,2)	9,1 (0,9)	<0,05
	Средняя дозировка, МЕ	1585 (526)	1917 (492)	2036 (523)	2315 (567)	2273 (258)	<0,05
Протоколы с использованием антагонистов ГнРГ	Дни стимуляции	10,2 (1,9)	8,7 (1,4)	8,7 (1,3)	8,9 (1,4)	8,7 (1,1)	<0,05
	Средняя дозировка, МЕ	1670 (539)	1581 (468)	1774 (570)	1725 (627)	2161 (405)	<0,05

Примечание. Данные представлены в формате M (SD), где M– среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 3. Эмбриологические характеристики протоколов ЭКО

Характеристики \ Возраст, годы	20–24 (*n*=24)	25–29 (*n*=268)	30–34 (*n*=667)	35–39 (*n*=479)	40–43 (*n*=66)	*p*
Количество ооцит-кумулюсных комплексов, M (SD)	11,7 (5,8)	10,5 (5,0)	9,4 (4,9)	8,0 (4,6)	6,8 (3,9)	<0,05
Количество зрелых ооцитов, M (SD)	9,3 (4,9)	9,0 (7,5)	7,7 (4,4)	6,6 (4,1)	5,6 (3,4)	<0,05
Доля зрелых ооцитов, %	79,2	86,6	82,3	81,9	81,4	<0,05
Частота оплодотворения, % [95% ДИ]	93,7 [86,9–100,5]	89,5 [84,7–90,8]	87,8 [84,7–90,9]	88,9 [85,5–82,3]	82,4 [76,7–88,2]	<0,05
Частота дробления, %	98,9	99,2	98,9	98,8	97,8	<0,05
Частота бластуляции, %	51,5	51,6	50,9	50,7	49,3	<0,05
Доля бластоцист высокого качества (AA, AB, BA), %	52,4	53,7	55,1	56,9	52,9	<0,05

Рисунок. Исходы протоколов ЭКО



* – выявлены статистически значимые различия в частоте родов у группы 40–43 года в сравнении с группами 20–24, 25–29, 30–34 и 35–39 лет (p=0,02, p=0,002, p=0,002, p=0,005 соответственно).

** – выявлены статистически значимые различия в частоте наступления клинических беременностей у группы 40–43 года в сравнении с группами 25–29, 30–34 и 35–39 лет (p=0,003, p=0,01, p=0,005 соответственно).

*** – выявлены статистически значимые различия в частоте прерывания беременности у группы 40–43 года в сравнении с группами 25–29 и 30–34 года (p=0,04 и p=0,03 соответственно).

встречались неудовлетворительное качество эмбриона – 39/81 (48,2%) и патология эндометрия – 18/81 (22,2%). Неудовлетворительное качество ооцитов и аномальное оплодотворение отмечены в 2/81 (2,5%) и 1/81 (1,2%) случаях соответственно.

Частота наступления клинической беременности на перенос составила 52,9% (752/1423). Частота родов на перенос эмбриона составила 43,1% (613/1423). Исходы циклов ЭКО в зависимости от группы исследования представлены в рисунке.

Количество одноплодных беременностей составило 631/752 (83,91%). В результате лечения родились 619 здоровых детей со средним весом 3188 (676) г, ростом 50,6 (4,2) см со средней оценкой по шкале Апгар 7 (7; 8)/8 (8; 9) баллов. Ранние преждевременные роды отмечены в 7 случаях. В 5 случаях выявлены тяжелые пороки развития плодов, несовместимые с жизнью (врожденный порок сердца, диафрагмальная грыжа, отсутствие желчного пузыря, множественные пороки развития в 2 случаях).

Обсуждение

В проведенном многоцентровом наблюдательном исследовании отмечена высокая частота наступления клинической беременности на фоне применения препаратов ВО-ЧМГ для стимуляции суперовуляции в протоколе ЭКО.

Несмотря на отсутствие различий в эмбриологических характеристиках протоколов ЭКО (табл. 3), имеются значительное снижение частоты наступления беременности и родов, а также повышение частоты невынашивания у пациентов старших возрастных групп (рисунок). Полученные данные можно объяснить отсутствием корреляции между морфокинетическими параметрами развития эмбриона и частотой анеуплоидий эмбрионов [6, 9].

Существует много способов оценки эффективности протокола ЭКО, наиболее широко используемыми являются частота наступления клинической беременности и частота живорождений. Наиболее объективным методом оценки эффективности протокола ЭКО следует считать частоту живорождений на начатый цикл лечения, поскольку он наиболее полно отражает выполнение поставленных целей лечения и позволяет произвести экономический анализ эффективности протоколов. В современной литературе представлено несколько исследований, описывающих эффективность применения менотропинов в клинической практике. Наиболее крупное исследование, проведенное у пациентов общей популяции, в котором изучалась эффективность применения ВО-ЧМГ, было опубликовано в 2012 г. [3]. Возраст, овариальный резерв, индекс массы тела пациентов в исследовании MEGASET [3] были сопоставимы с таковыми в настоящем наблюдательном исследовании. Частота родов на начатый цикл у пациентов 21–34 лет в исследовании MEGASET составила 29% против 45,1% в данном исследовании. Последнее опубликованное исследование по сравнению эффективности применения ВО-ЧМГ и рекомбинантного ФСГ в протоколах ЭКО у пациенток до 35 лет – MEGASET-HR [10]. Основную группу исследования составляли пациенты с высоким овариальным резервом и предполагаемым гиперответом на стимуляцию. Учитывая высокие риски развития СГЯ и отмены переноса в связи с угрозой развития СГЯ, целесообразно сравнить частоту наступления беременности на перенос эмбрионов, которая составила 52,2% против 45,1% в наблюдательном исследовании. Разница в частоте родов может быть обусловлена меньшим количеством полученных ооцитов, а следовательно, меньшим выбором эмбрионов на перенос. Частота прерываний беременности на

раннем сроке для двух исследований практически не отличалась и составила 14,0 и 13,8% для MEGASET-HR и наблюдательного исследования соответственно.

Высокая частота наступления беременности на перенос при использовании менотропинов может быть объяснена лучшим гормональным профилем циклов [11, 12]. В нескольких крупных исследованиях подтверждено негативное влияние повышенного прогестерона в день введения триггера финального созревания ооцитов на частоту наступления беременности в свежих переносах [13, 14]. Применение ВО-ЧМГ ассоциировано с более низкими концентрациями прогестерона сыворотки в день введения триггера, более высокими концентрациями эстрадиола и ХГЧ, что может явиться причиной повышения частоты наступления беременности на перенос эмбрионов [12, 15].

В группах отмечена тенденция к снижению числа антральных фолликулов и увеличению базального уровня ФСГ плазмы крови с увеличением возраста исследуемых пациентов. Отмечено не только снижение частоты наступления беременности на перенос эмбрионов в цикле ЭКО у пациентов старшего репродуктивного возраста, но и увеличение расхода гонадотропинов (табл. 1, 2). Частота живорождений в группе пациентов старшего репродуктивного возраста снижается за счет не только низкой частоты имплантации, но и более высокой, чем в молодом возрасте, частоты невынашивания беременности. В исследовании израильских коллег EISG [8] проанализирована эффективность применения ВО-ЧМГ у пациентов старшего репродуктивного возраста. При сравнении основных показателей эффективности протоколов ЭКО выявлены значительно большая частота наступления клинической беременности (39,5% против 29,6%) и более низкая частота прерывания беременности на ранних сроках (22,9% против 25,4%) для наблюдательного исследования и исследования ESIG соответственно. В исследовании 2011 г. отмечена сравнимая частота наступления беременности при использовании мочевых гонадотропинов у пациенток от 35 до 39 лет (44,4%), что в значительной степени было выше, чем в контрольной группе с рекомбинантным ФСГ (29,7%) [8].

В исследовании MEGASET-HR также отмечено значительное преимущество ВО-ЧМГ перед р-ФСГ в снижении частоты невынашивания беременности [10]. При переносе в свежем цикле эта разница может быть объяснена отличиями в стимуляции и гормональном профиле циклов: снижением пиковых значений эстрадиола, снижением уровня прогестерона в день введения триггера финального созревания фолликулов и, следовательно, снижением негативного влияния высокого уровня прогестерона на эндометрий в протоколах с ВО-ЧМГ [11, 15]. В то же время положительный эффект от применения менотропинов распространяется и на криопротоколы, где влияния стимуляции на эндометрий нет. В сравниваемых группах различий в морфологии и плоидности эмбрионов выявлено не было, следовательно, снижение рисков невынашивания связано с другими параметрами качества ооцитов, которые в данный момент выявить не удалось.

Перенос эмбрионов был отменен в 81 случае, в том числе в 21 случае по причине развития СГЯ, что составило 1,4% общего числа циклов (81/1504). При сравнении с мировыми данными отмечено, что риски гиперстимуляции яичников в общей популяции составляют около 5% всех начатых циклов, и можно отметить высокую безопасность использования ВО-ЧМГ у пациентов.

Заключение

Учитывая высокую эффективность и безопасность ВО-ЧМГ, выявленную в открытом мультицентровом наблюдательном исследовании, можно рекомендовать использование таковых как препаратов первой линии в общей популяции при стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО.

Литература/References

1. *La Marca A., Sunkara S.K.* Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum. Reprod. Update. 2014; 20(1): 124-40. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt037.
2. *Калугина А.А., Боярский К.Ю., Маколкин А.А., Зверева И.О., Вознесенская Ю.В., Холодов Д.В.* Обзор результатов клинических исследований фоллитропина дельта в протоколах овариальной стимуляции. Первый опыт применения в России. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 246-64. [Kalugina A.A., Boyarsky K.Yu., Makolkin A.A., Zvereva I.O., Voznesenskaya Yu.V., Kholodov D.V. Review of the results of clinical studies of follitropin delta in ovarian stimulation protocols. The first experience of its use in Russia. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 246-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.246-264.
3. *Devroey P., Pellicer A., Andersen A.N., Arce J.-C.*; Menopur in GnRH antagonist cycles with single embryo transfer trial group. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil. Steril. 2012; 97(3): 561-71. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.016.
4. *Arce J.C., Klein B.M., La Marca A.* The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(6): 444-50. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2014.892066.
5. *Макарова Н.П., Лобанова Н.Н., Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н., Калинина Е.А.* Влияние преимплантационного генетического тестирования на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с мужским фактором бесплодия. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 154-64. [Makarova N.P., Lobanova N.N., Kulakova E.V., Nepsha O.S., Ekimov A.N., Kalinina E.A. Impact of preimplantation genetic testing on assisted reproductive technology outcomes in couples with male factor infertility. Obstetrics and Gynecology. 2021; (11): 154-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.154-164.
6. *Cornelisse S., Zagers M., Kostova E., Fleischer K., van Wely M., Mastenbroek S.* Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 9(9): CD005291. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005291.pub3.
7. *Ye H., Huang G., Pei L., Zeng P., Luo X.* Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. Gynecol. Endocrinol. 2012; 28(7): 540-4. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2011.650742.
8. European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin Versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly

purified menotropin versus recombinant follicle stimulating hormone in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. Fertil Steril. 2002; 78(3): 520-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03250-8.

9. *Alfarawati S., Fragouli E., Colls P., Stevens J., Gutiérrez-Mateo C., Schoolcraft W.B.* et al. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. Fertil. Steril. 2011; 95(2): 520-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.003.
10. *Witz C.A., Daftary G.S., Doody K.J., Park J.K., Seifu Y., Yankov V.I., Heiser P.W.*; Menopur in GnRH Antagonist Cycles with Single Embryo Transfer – High Responder (MEGASET-HR) Trial Group. Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. Fertil. Steril. 2020; 114(2): 321-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.029.
11. *Smitz J., Andersen A.N., Devroey P., Arce J.C.*; MERIT Group. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. Hum. Reprod. 2007; 22(3): 676-87. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del445.
12. *Arce J.C., Smitz J.* Live-birth rates after HP-hMG stimulation in the long GnRH agonist protocol: association with mid-follicular hCG and progesterone concentrations, but not with LH concentrations. Gynecol. Endocrinol. 2013; 29(1): 46-50. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.705379.
13. *Bosch E., Labarta E., Crespo J., Simón C., Remohí J., Jenkins J., Pellicer A.* Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum. Reprod. 2010; 25(8): 2092-100. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq125.
14. *Labarta E., Martínez-Conejero J.A., Alamá P., Horcajadas J.A., Pellicer A., Simón C., Bosch E.* Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. Hum. Reprod. 2011; 26(7): 1813-25. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der126.
15. *Andersen A.N., Devroey P., Arce J.C.* Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum. Reprod. 2006; 21(12): 3217-27. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/del284.

Поступила 30.01.2023
Принята в печать 10.02.2023
Received 30.01.2023
Accepted 10.02.2023

Сведения об авторах:
Геркулов Дмитрий Андреевич, к.м.н., клиника репродукции «Скайферт», gerkulov@gmail.com, 191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22-24.
Калугина Алла Станиславовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; акушер-гинеколог-репродуктолог, генеральный директор, клиника репродукции «Скайферт», 191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22-24.

Authors' information:
Dmitry A. Gerkulov, PhD, Skyfert Reproduction Clinic, gerkulov@gmail.com, 191186, Russia, St. Petersburg, Nevsky Ave., 22-24.
Alla S. Kalugina, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; obstetrician-gynecologist, reproductologist, General Director, Skyfert Reproduction Clinic, 191186, Russia, St. Petersburg, Nevsky Ave., 22-24.

©Коллектив авторов, 2023

Е.Н. КРАВЧЕНКО, М.В. НАБОКА

ЛЕЧЕНИЕ ДИФФУЗНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Своевременное лечение доброкачественных дисплазий молочной железы (ДДМЖ) следует рассматривать как меру профилактики рака.

Цель: *Оценка эффективности лечения ДДМЖ с помощью негормонального препарата растительного происхождения индолкарбинол (Индинол Форто).*

Материалы и методы: *Обследованы 150 женщин в возрасте 30–49 лет. Проведено комплексное обследование, включающее осмотр, маммографию, сонографию молочных желез. Пациентки разделены на 2 группы. В основную группу включены 75 женщин с ДДМЖ: с доброкачественными изменениями (BI-RADS 2), проявляющимися наличием кист небольших размеров (до 10 мм), а также дуктэктазий в сочетании с циклическими масталгиями. Всем пациенткам было назначено комплексное лечение, включающее сопутствующие мероприятия. Женщины основной группы получали препараты на основе индолкарбинола для терапии ДДМЖ. В группу сравнения были включены 75 женщин с доброкачественными изменениями (BI-RADS 2), отказавшееся от медикаментозного лечения в силу различных причин.*

Результаты: *Маммографическая плотность, нерезко выраженная, отмечена у 69,3% больных основной группы и у 34,7% группы сравнения ($p<0,001$); средней степени выраженности – у 26,6 и 42,7% соответственно ($p=0,040$). Выраженная маммографическая плотность определена в 2,7% наблюдений основной группы и в 13,3% – группы сравнения ($p=0,017$), резко выраженная – в 1,3 и 9,3% соответственно ($p=0,030$).*

Заключение: *Индинол Форто характеризуется высокой эффективностью в лечении ДДМЖ. В сочетании с сопутствующими мероприятиями значительно снижается маммографическая плотность после проведения курса терапии в течение 6 месяцев. Препарат хорошо переносится и не имеет нежелательных и побочных эффектов. Может быть рекомендован для широкого применения в качестве препарата первой линии у женщин с повышенной плотностью молочных желез.*

Ключевые слова: *доброкачественная дисплазия молочной железы, мастодиния, масталгия, мастопатия, индолкарбинол, Индинол Форто.*

Вклад авторов: Кравченко Е.Н. – концепция и дизайн, анализ результатов, написание текста, одобрение окончательной версии статьи; Набока М.В. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных и результатов лечения, написание текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Набока М.В. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 140-145
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.25

©A group of authors, 2023

E.N. KRAVCHENKO, M.V. NABOKA

TREATMENT FOR DIFFUSE BENIGN BREAST DISEASES

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

Timely treatment for benign breast dysplasia (BBD) should be considered as a cancer prevention measure.

Objective: *To evaluate the efficiency of BBD treatment with the non-hormonal herbal remedy indole carbinol (Indinol Forto).*

Materials and methods: *A total of 150 women aged 30–49 years were comprehensively examined using breast examination and sonography and mammography. The patients were divided into 2 groups. A study group consisted of 75 women with BBD: with benign changes (according to Breast Imaging-Reporting and Data System 2 (BI-RADS 2), manifested as small cysts (up to 10 mm), as well as duct ectasias concurrent with cyclical mastalgias. All the patients were prescribed combination treatment, including concomitant measures. The study group women took indole carbinol-based drugs to treat BBD. A comparison group included 75 women with benign changes (BI-RADS 2), who refused drug treatment for various reasons.*

Results: *Minor mammographic density was noted in 69.3% of the study group patients and in 34.7% of the comparison group (p<0.001); moderate one was seen in 26.6 and 42.7%, respectively (p=0.040). Severe mammographic density was determined in 2.7% of cases in the study group and in 13.3% of those in the comparison group (p=0.017); pronounced one was observed in 1.3% and 9.3% in these groups, respectively (p=0.030).*
Conclusion: *Indinol Forto is shown to be highly effective in treating BBD. Combined with concomitant measures, 6-month therapy with this drug substantially reduces mammographic density. The drug is well tolerated and has no adverse side effects. It can be recommended for widespread use as a first-line drug in women with increased breast density.*

Keywords: *benign breast dysplasia, mastodynia, mastalgia, mastopathy, indinol carbinol, Indinol Forto.*

Authors' contributions: Kravchenko E.N. – the concept and design of the investigation, analysis of the findings, writing the text, approval of the final version of the article; Naboka M.V. – material collection and processing, analysis and interpretation of these treatment results, writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
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: Kravchenko E.N., Naboka M.V. Treatment for diffuse benign breast diseases. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 140–145 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.25

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) – заболевание, относящееся к проблемам, требующим особого внимания ввиду возможности своевременного лечения, которое можно принимать за меру профилактики формирования злокачественного процесса. Проблема становится особенно актуальной в связи с растущей заболеваемостью женского населения раком молочной железы (РМЖ). Имеются данные о том, что информирование населения, строгое соблюдение и приверженность выполнению клинических рекомендаций могут значительно снизить риск формирования РМЖ [1, 2].

В последние годы достаточно широко обсуждаются факторы, которые могут увеличивать риск развития злокачественного новообразования в молочной железе. Таких факторов описано много, и их возможно объединить в группы: половые, возрастные и конституциональные факторы; генетические факторы; носительство мутантных генов; наследственные синдромы; раннее наступление и позднее прекращение менструации; не рожавшие и не кормившие грудью женщины; женщины, впервые родившие в позднем репродуктивном возрасте; нарушения менструального цикла; бесплодие; гормонально-зависимые и метаболические; метаболический синдром; гинекологические болезни; заместительная гормональная терапия; применение гормональной контрацепции в течении продолжительного времени; неблагоприятные экологическая обстановка и образ жизни, злоупотребление алкоголем, никотиновая интоксикация; воздействие на организм радиации или других канцерогенных веществ; продолжительное стрессовое воздействие; нерациональное питание с переизбытком жиров; доброкачественные заболевания молочной железы (ДЗМЖ) [1, 2].

Женщины с ДЗМЖ чаще страдают психоэмоциональными расстройствами, что связано с высоким уровнем личностной и ситуативной тревожности, а также эти пациентки склонны к пессимизму и негативным эмоциям депрессивного характера. У женщин с ДЗМЖ чаще наблюдаются психические болезни и синдромы: депрессивно-астенический, тревожный, ипохондрический, диссоциативный и другие [3]. Это значительно снижает качество жизни.

Продолжительное время считали, что мастопатия не является заболеванием ввиду распространенности очагов фиброза и кист в молочных железах, следовательно, не нуждается в лечении. Однако с течением времени после проведения ряда исследований было показано, что указанные изменения нельзя принимать за вариант нормы. Исследователи рассматривают ДДМЖ как проявление гормонального и тканевого дисбаланса в железах, а также как заболевание, вызывающее онкологическую настороженность. ДЗМЖ следует активно выявлять и своевременно проводить терапию, обеспечивая женщине лучшее качество жизни [4].

Самым распространенным среди заболеваний молочной железы считают ДДМЖ, которая выявляется при обследовании у 25% молодых женщин, у 55% – старше 50 лет, у пациенток в постменопаузе мастопатия встречается значительно реже [2, 3, 5].

С целью раннего выявления и профилактики РМЖ с недавнего времени к обязанностям акушера-гинеколога относятся оценка риска и раннее выявление ДЗМЖ, оказание медицинской помощи при ДЗМЖ, включающей лечебные мероприятия. Профилактика ДЗМЖ и РМЖ основана на устранении модифицируемых факторов риска [6]. На сегодняшний день существуют регламентирующие документы, в соответствии с которыми ведение и наблюдение женщин с ДДМЖ проводится врачами акушерами-гинекологами. Патогенетическое лечение мастопатии не только улучшает качество жизни больных, но и снижает риск РМЖ. Следовательно, сведения об эффективности лечения медикаментозными препаратами ДДМЖ являются важными для врачей акушеров-гинекологов.

Цель данного исследования: оценка эффективности лечения диффузных ДЗМЖ с помощью назначения лекарственного препарата растительного происхождения индолкарбинол (Индинол Форто).

Материалы и методы

Проведено исследование, включавшее 150 пациенток 30–49 лет, которые наблюдались в женских консультациях с жалобами на боли в молочных железах. Наблюдаемым женщинам было назначено обследование, которое включало общий осмотр, пальпацию, ультразвуковое, рентгенологическое исследования молочных желез, гинекологический осмотр.

Исследуемых разделили на 2 группы. В основную группу включены 75 женщин с ДДМЖ: с доброкачественными изменениями по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и маммографии (BI-RADS 2), проявляющимися наличием кист небольших размеров (до 10 мм), а также дуктэктазий в сочетании с циклическими масталгиями. Всем пациенткам основной группы было назначено комплексное лечение, включающее психологическую коррекцию, подбор комфортного бюстгальтера, эффективно поддерживающего молочные железы, традиционное в данных ситуациях ограничение продуктов, содержащих метилксантины, употребление пищи с низким содержанием животных жиров, богатой клетчаткой. Также им были рекомендованы препараты на основе индолкарбинола для терапии ДДМЖ при циклической масталгии.

Во вторую группу (группа сравнения) были включены 75 женщин с доброкачественными изменениями (BI-RADS 2), которые сочли ненужным применять медикаментозные препараты в силу различных причин (длительность и высокая стоимость лечения, желание наблюдать заболевание в динамике, подготовка к беременности и боязнь нежелательных эффектов при зачатии и др.). Им были даны рекомендации по психологической коррекции, подбору соответствующего бюстгальтера, адекватно поддерживающего молочные железы, ограничению продуктов с метилксантинами и животным жиром и, наоборот, рекомендовано употребление продуктов, богатых клетчаткой. Все женщины, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

Критериями эффективности изучаемого препарата являлись: уменьшение или исчезновение симптома, с которым пациентка обратилась за медицинской помощью, в частности, боль; изменение клинически значимых критериев – уменьшение болезненности и уплотнений при пальпации молочных желез, изменение процентного соотношения соединительнотканного/железистого компонентов и жировой ткани с использованием инструментальных методов исследования. Объективная оценка степени выраженности болей проводилась с помощью измерения известным стандартизированным инструментом, в частности, в баллах по визуальной аналоговой шкале боли.

Критерии включения в исследование: ДДМЖ (N60.1 Диффузная кистозная мастопатия), возраст до 50 лет. Критерии исключения: РМЖ, возраст старше 50 лет, узловые образования. Иные сомнительные данные, требующие дообследования и оценки в динамике, в исследование не включались.

Диагноз ДДМЖ устанавливался на основании жалоб пациентки, данных анамнеза, общеклинического обследования, результатов сонографического и рентгенологического исследований. Обращали внимание на наличие болей, уплотнений в молочных железах, расположение, длительность симптомов, появление выделений из сосков.

Всем пациенткам проводили осмотр и пальпацию, УЗИ молочных желез. Для дифференциальной диагностики ДДМЖ, узловых форм мастопатии и исключения РМЖ рентгеновская маммография проводилась всем пациенткам в возрасте старше 40 лет и женщинам моложе с подозрениями на узловые образования в молочных железах. При пальпации такие уплотнения, характерные для ДДМЖ, не имели четких границ, пальпировались как тяжи или зернистость, которые практически исчезали после менструации и могли увеличиваться в размерах перед менструацией и становились более плотными.

При необходимости, в случаях получения сомнительных результатов маммографии и УЗИ, дополнительно назначалось дуплексное исследование с использованием цветового допплеровского картирования. Для правильного заключения результатов исследования и последующей маршрутизации у всех пациенток использовали систему BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System).

Пациенткам с мастодинией проводили психологическую коррекцию, рекомендовали ношение комфортного бюстгальтера, эффективно поддерживающего молочные железы. Наблюдавшимся женщинам рекомендовали ограничить прием пищи с содержанием метилксантинов, при этом назначалась диета с пониженным содержанием животных жиров.

Показаниями к применению индолкарбинола являлось комплексное лечение ДДМЖ, мастодинии. Препарат назначали по 1 капсуле 2 раза в сутки. Лечение осуществлялось в течение 6 месяцев. Фармакологическое действие индолкарбинола состоит в противоэстрогенном и противопролиферативном действиях. Это селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, приводящий к избирательной гибели клеток с ненормальной высокой пролиферативной активностью. Индолкарбинол воздействует на цитохромную систему: CYP1A1, гидроксилирующий эстрогены с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1), являющегося антагонистом рецептора эстрогенов. Уровень второго опасного метаболита – 16-α-гидроксиэстрона (16α-OHE1) – понижается под действием индолкарбинола. Таким образом, понижается значительная эстрогензависимая стимуляция. Лечение с применением индолкарбинола уменьшает боли в молочных железах.

Статистический анализ

В исследовании применялись методы медицинской статистики: сравнение проводилось с помощью анализа четырехпольных таблиц сопряженности (сравнение процентных долей в двух группах), хи-квадрат (χ^2) использовался в качестве критерия оценки значимости различий исходов в зависимости от лечения. Пороговая величина статистической значимости $p<0,05$.

Таблица 1. Факторы риска ДДМЖ в исследуемых группах

Факторы риска	Группы		p
	основная, n=75	сравнения, n=75	
Возраст после 40 лет, абс. (%)	26 (34,7)	30 (40,0)	0,421
Масса тела (ожирение), абс. (%)	21 (28,0)	19 (25,3)	0,684
Эстрогены (комбинированные оральные контрацептивы), абс. (%)	12 (16,0)	13 (17,3)	0,829
Плотность ткани молочной железы, абс. (%)	27 (36,0)	29 (38,7)	0,736
Возраст менархе (до 13 лет), абс. (%)	11 (14,7)	9 (12,0)	0,631
Нерожавшие женщины, абс. (%)	15 (20,0)	24 (32,0)	0,094
Возраст при рождении первого ребенка старше 25 лет, абс. (%)	17 (22,7)	13 (17,3)	0,415
Семейная история РМЖ, абс. (%)	1 (1,3)	2 (2,7)	0,560

Таблица 2. Результаты лечения ДДМЖ в исследуемых группах

Результаты обследования	До лечения			После лечения		
	основная группа, n=75	группа сравнения, n=75	p	основная группа, n=75	группа сравнения, n=75	p
Жалобы, абс. (%)	46 (61,3)	42 (56,0)		5 (6,7)	34 (45,3)	
Маммографическая плотность						
нерезко выраженная ACR1, абс. (%)	32 (42,7)	36 (48,0)	0,512	52 (69,3)	26 (34,7)	**<0,001**
средней степени ACR2, абс. (%)	25 (33,3)	27 (36,0)	0,732	20 (26,6)	32 (42,7)	**0,040**
выраженная ACR3, абс. (%)	11 (14,7)	7 (9,3)	0,315	2 (2,7)	10 (13,3)	**0,017**
резко выраженная ACR4, абс. (%)	7 (9,3)	5 (6,6)	0,548	1 (1,3)	7 (9,3)	**0,030**

Примечание. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Результаты

У всех пациенток подтверждена ДДМЖ разных форм и степени выраженности (N60.1 Диффузная кистозная мастопатия). Группы были идентичными по возрасту и другим факторам риска заболеваний молочной железы (табл. 1).

По результатам обследования с помощью визуально-аналоговой шкалы выявлена разная степень интенсивности боли – от едва заметной до болей при прикосновении. По окончании курса лечения 70/75 (93,3%) пациенток отметили положительный эффект (табл. 2): значительное улучшение, связанное с уменьшением или полным исчезновением масталгии, жалобы на мастодинию в основной группе остались лишь у 5/75 (6,7%) женщин, в группе сравнения – у 34/75 (45,3%). Побочных явлений выявлено не было.

В последующем при клиническом обследовании с помощью пальпации выявлены значительное снижение плотности ткани, отсутствие дискомфорта. Ультразвуковое исследование больных через 6–8 месяцев показало снижение локальных гипоэхогенных структур (исчезновение кист), а также общее снижение эхогенности как результат уменьшения отечности тканей молочной железы. Отмечался также регресс гиперэхогенных структур в виде выраженного стромального (междольковые тяжи) и интерстициального (склерозированные дольки) компонентов фиброзной мастопатии.

Маммографическая плотность, нерезко выраженная, отмечена у 52/75 (69,3%) больных основной группы и у 26/75 (34,7%) группы сравнения (<0,001); средней степени выраженности – у 20/75 (26,6%) и 32/75 (42,7%) соответственно (p=0,040). Выраженная маммографическая плотность определена в 2/75 (2,7%) наблюдениях основной группы и в 10/75 (13,3%) – группы сравнения (p=0,017), резко выраженная – в 1/75 (1,3%) и 7/75 (9,3%) соответственно (p=0,030) (табл. 2).

Обсуждение

Эффективность лечения циклической масталгии и ДДМЖ с применением индолкарбинола оценивалась и ранее разными исследователями. Было проведено многоцентровое исследование с включением больных, получавших индолкарбинол в течение 6 месяцев, и установлено, что у женщин с применением Индинола Форто происходит увеличение содержания глобулина, связывающего половые стероиды, в плазме, и изменение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-OHE1/16α-OHE1) в сторону увеличения. Авторами было сделано заключение,

что Индинол Форто может назначаться пациенткам с циклической масталгией и с мастопатией [7].

Другими учеными были представлены результаты исследования эффективности индолкарбинола у пациенток с мастодинией, демонстрирующие увеличение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, понижение свободного эстрадиола и подъем соотношения 2-OHE1/16α-OHE1 в моче. Также был сделан вывод: индолкарбинол может быть рекомендован для лечения пациенток с циклической мастодинией [8]. Эффективность применения препарата «Индинол Форто» у пациенток с ДЗМЖ показана и другими исследователями [9].

При оценке эффективности препарата «Индинол Форто» в динамике в течение года с проведением маммографического исследования и УЗИ отмечалось стойкое снижение эхографической и маммографической плотности [9]. Авторы считают, что именно безотлагательно начатое, патогенетически обоснованное лечение ДЗМЖ при исключении модифицируемых факторов риска гиперэстрогении является эффективным. Индинол Форто может быть использован в качестве одного из препаратов первой линии при лечении циклической масталгии [10–12].

Включение индолкарбинола изучалось и при сочетанных заболеваниях (ДДМЖ и гиперплазии эндометрия): применение индолкарбинола в лечении доброкачественных гиперпластических процессов молочной железы в сочетании с гиперплазией эндометрия (в сочетании с гормонотерапией) рассматривали исследователи, представившие патогенетическую целесообразность и высокую клиническую эффективность, а также хорошую переносимость и удовлетворительную комплаентность [13].

Таким образом, результаты нашего исследования совпали с результатами других исследователей, показавших эффективность индолкарбинола в лечении ДДМЖ. Акушеру-гинекологу необходимо быть в курсе механизма действия медикаментозных препаратов и патогенетических моментов, происходящих изменений в молочной железе [5].

Заключение

Результаты исследования показали, что индолкарбинол (Индинол Форто) характеризуется высокой эффективностью в лечении диффузных ДДМЖ. Препарат индолкарбинол с сопутствующими мероприятиями (коррекция диеты, седативная терапия и т.д.) значительно снижает маммографическую плотность после проведения курса терапии в течение 6 месяцев и может быть рекомендован для использования в качестве препарата первой линии у женщин с повышенной плотностью молочных желез. Препарат хорошо переносится и не имеет нежелательных и побочных эффектов.

Литература/References

1. *Каприн А.Д., Рожкова Н.И.*, ред. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I., eds. Mammology: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)].
2. *Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э.* Своевременное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы. Онкогинекология. 2016; 1: 4-11. [Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Yakobs O.E. Early treatment of diffuse hyperplasia – is a prevention of breast cancer. Oncogynecology. 2016; (1): 4-11. (in Russian)].
3. *Руженков В.А., Шуличенко Е.А.* Психические расстройства у женщин с доброкачественной дислазией молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4: 52. [Ruzhenkov V.A., Shulichenko E.A. Mental dysfunction among women with symptomatic benign dys-plasia of the breast. Modern Problems of Science and Education. 2016; (4): 52. (in Russian)].
4. *Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г.* Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. РМЖ. Мать и дитя. 2016; 24(15): 1018-25. [Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bespalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. RMJ. 2016; 24(15): 1018-25. (in Russian)].
5. *Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А.* Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор). Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 2: 19-23. [Kravchenko E.N., Ozhereleva M.A. State of breast to the gynecological disease. Mother and Child in Kuzbass. 2014; (2): 19-23. (in Russian)].
6. *Сутурина Л.В.* Современные подходы к оценке рисков и профилактике заболеваний молочной железы. Женское здоровье и репродукция. 2019; 9(-10: 3-15. [Suturina L.V. Modern approaches to risk assessment and prevention of breast diseases. Women's Health and Reproduction. 2019; 9-10: 3-15. (in Russian)].
7. *Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматуллина И.Р., Андреева Е.Н., Фадеева Н.И., Хасанов Р.Ш., Кулагина Н.В., Рожкова Н.И., Артымук Н.В., Гависова А.А., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Друх В.М.* Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013; 7: 56-63. [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V., Selivanov S.P., Rudakova E.B., Rakhmatullina I.R., Andreyeva E.N., Fadeyeva N.I., Khusanov R.Sh., Kulagina N.V., Rozhkova N.I., Artymuk N.V., Gavisova A.A., Muizhnek E.L., Kuznetsov I.N., Drukh V.M. Indole carbinol (Indinol Forto) is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. Obstetrics and Gynecology. 2013; (7): 56-63. (in Russian)].
8. *Сметник В.П., Гависова А.А., Билак Н.П., Друх В.М.* Эффективность индолкарбинола при циклической мастодинии. Проблемы репродукции. 2013; 5: 49-53. [Smetnik V.P., Gavisova A.A., Bilak N.P., Drukh V.M. Indolecarbinol efficacy for mastalgia treatment. Russian Journal of Human Reproduction. 2013; (5): 4953. (in Russian)].
9. *Левакov С.А., Кавиладзе М.Г., Гелашвили А.З.* Эффективность применения препарата индинол форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез. Фармакология & Фармакотерапия. 2022; 1: 90-4. [Levakov S.A., Kaviladze M.G., Gelashvili A.Z. The effectiveness of the drug Indinol forto in patients with dyshormonal diseases of the mammary glands. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2022; (1): 90-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.46393/27132129_2022_1_90.
10. *Хиява В.А.* Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. Медицинский совет. 2019; 13: 154-8. [Khiyaeva V.A. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. Medical Council. 2019; (13): 154-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158.
11. *Тазина Т.В.* Патогенетически обоснованная терапия циклической масталгии. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 187-90. [Tazina T.V. Pathogenetically based therapy for cyclic mastalgia. Obstetrics and Gynecology. 2020; (9): 187-90. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.187-190.
12. *Тазина Т.В.* Современный подход к терапии циклической масталгии у коморбидных пациенток. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 158-64. [Tazina T.V. A modern approach to therapy for cyclic mastalgia in comorbid patients. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 158-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.158-164.

13. *Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И.* Негормональная терапия пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в сочетании с гиперплазией эндометрия. Медицинский совет. 2021; 21-1: 182-9. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Non-hormonal therapy of patients with fibrocystic mastopathy in combination with endometrial hyperplasia. Medical Council. 2021; (21-1): 182-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-182-189.

Поступила 31.01.2023
Принята в печать 06.02.2023
Received 31.01.2023
Accepted 06.02.2023

Сведения об авторах:
Кравченко Елена Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, ОмГМУ Минздрава России, +7(3812)23-02-93, +7(913)620-81-62, kravchenko.en@mail.ru, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО, ОмГМУ Минздрава России, +7(3812)60-17-46, +7(913)976-16-64, nabokamax@mail.ru, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.

Authors' information:
Elena N. Kravchenko, Dr. Med. Sci., Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(3812)23-02-93, +7(913)620-81-62, kravchenko.en@mail.ru, 644043, Russia, Omsk, Lenin str., 12.
Maxim V. Naboka, Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(3812)60-17-46, +7(913)976-16-64, nabokamax@mail.ru, 644099, Russia, Omsk, Lenin str., 12.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Коллектив авторов, 2023

С.О. ДУБРОВИНА[1], Ю.Д. БЕРЛИМ[2], А.Д. АЛЕКСАНДРИНА[3], М.А. ВОВКОЧИНА[1], Д.Ю. БОГУНОВА[1], В.С. ГИМБУТ[4], Д.М. БОЖИНСКАЯ[1]

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

[1]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[2]МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия
[3]МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия
[4]ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия

Эндометриоз был описан более 100 лет назад как «эндометриоподобная ткань» вне матки. Для объяснения эндометриоза существует множество теорий. Понимание патогенеза любого заболевания помогает найти ключ к лечению. Подход доказательной медицины к эндометриозу требует особого рассмотрения. Часто эндометриоз исключают из-за отрицательных результатов исследований, включая визуализацию, что приводит к хорошо известной диагностической задержке заболевания. Медикаментозная терапия предлагается для купирования боли, предотвращения новых поражений или рецидивов, назначается в качестве самостоятельного лечения либо как второй этап после хирургии. Только 24% женщин в настоящее время в России принимают гормональную терапию при эндометриозе из числа тех, кому она показана. Информирование женщин об их заболевании, длительности лечения, возможных побочных явлениях гормональной терапии и пути решения этих проблем позволит снизить риск самостоятельной отмены препаратов и последующих рецидивов эндометриоза. Монотерапия гестагенами для минимизации риска прогрессирования эндометриоидных поражений представляется более разумным решением при лечении пациенток. Следует контролировать возможный рост поражений во время терапии и, если обезболивание неадекватно, рассмотреть другие варианты. Дидрогестерон высокоэффективен и безопасен при эндометриозе, позволяет максимально учесть все пожелания пациенток, что дает возможность продолжать лечение эндометриоза длительно до реализации репродуктивных планов и после, а также до наступления менопаузы.

***Заключение:** Понимание этиологии и патогенеза эндометриоза, своевременная постановка диагноза и назначение эффективной терапии с высоким профилем безопасности и с возможностью индивидуального подхода к каждой пациентке позволят нивелировать симптоматику, улучшить качество жизни и снизить риск рецидивов у женщин, страдающих данной патологией.*

***Ключевые слова:** эндометриоз, боль, бесплодие, лапароскопия, рецидив, дидрогестерон.*

Вклад авторов: Дубровина С.О. – разработка идеи статьи, написание статьи; Берлим Ю.Д., Александрина А.А., Вовкочина М.А., Богунова Д.Ю., Гимбут В.С., Божинская Д.М. – сбор информации, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Вовкочина М.А., Богунова Д.Ю., Гимбут В.С., Божинская Д.М. Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 146-153
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.43

©A group of authors, 2023

S.O. DUBROVINA[1], YU.D. BERLIM[2], A.D. ALEKSANDRINA[3], M.A. VOVKOCHINA[1], D.YU. BOGUNOVA[1], V.S. GIMBUT[4], D.M. BOZHINSKAYA[1]

MODERN IDEAS ABOUT THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

[1]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
[2]Rostov-on-Don City Hospital No. 6, Rostov-on-Don, Russia
[3]Rostov-on-Don City Emergency Hospital, Rostov-on-Don, Russia
[4]Professor Bushtyreva's Clinic LLC, Rostov-on-Don, Russia

Over 100 years ago, endometriosis was described as endometrial-like tissue outside the uterus. There are many theories to explain endometriosis. Understanding the pathogenesis of any disease helps find the key to treatment. The evidence-based approach to endometriosis requires special consideration. Endometriosis is often ruled out because of the negative results of studies, including imaging, which results in a well-known diagnostic delay in the disease. Drug therapy is offered to relieve pain, to prevent new lesions or recurrences, and is prescribed as a self-treatment or as a second stage after surgery. In Russia, hormone therapy for endometriosis is used by only 24% of the women, for whom this is indicated. Informing women about their disease, the duration of treatment, possible side effects of hormone therapy, and ways to solve these problems will be able to reduce the risk of self-discontinuation of drugs and subsequent recurrences of endometriosis. Gestagen monotherapy to minimize the risk of progression of endometrioid lesions seems to be a more reasonable solution in the treatment of patients. The possible growth of lesions during therapy should be monitored and, if pain relief is inadequate, other options should be considered. Dydrogesterone is highly effective and safe in endometriosis; this allows you to take into account all the wishes of patients, which makes it possible to continue treatment for endometriosis for a long time before and after implementing reproductive plans, as well as before menopause.

Conclusion: *Understanding the etiology and pathogenesis of endometriosis, timely diagnosis, and prescription of effective therapy with a high safety profile and with the ability to individually approach each patient will be able to alleviate symptoms, to improve quality of life, and to reduce the risk of recurrences in women suffering from this pathology.*

Keywords: *endometriosis, pain, infertility, laparoscopy, recurrence, dydrogesterone.*

Authors' contributions: Dubrovina S.O. – development of the idea of the article, writing the article; Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A., Bogunova D.Yu., Gimbut V.S., Bozhinskaya D.M. – information collection, writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The article has been published without sponsorship.

For citation: Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A., Bogunova D.Yu., Gimbut V.S., Bozhinskaya D.M. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 146-153 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.43

Эндометриоз был описан более 100 лет назад как «эндометриоподобная ткань» вне матки. Вероятность развития заболевания будет самой высокой после наступления менархе, в основном у предрасположенных женщин, и затем будет снижаться и становиться низкой через 30 лет [1, 2]. Таким образом, возраст становится важным фактором в эпидемиологии эндометриоза.

Клинически поверхностный тазовый эндометриоз ассоциирован с умеренной болью, эндометриомы – с выраженной болью и глубокий инфильтративный эндометриоз – с ярко выраженной болью. Однако некоторые из женщин с этими заболеваниями (около 50, 25 и 5% соответственно) не испытывают боли. Эндометриоз связан с бесплодием, но неясно, вызывает ли эндометриоз непосредственно бесплодие, за исключением случаев эндометрием с выраженным спаечным процессом [1].

Для объяснения эндометриоза существует множество теорий. Понимание патогенеза любого заболевания помогает найти ключ к лечению. Несмотря на широкое признание, ограничения теории имплантации с самого начала были оспорены теорией метаплазии. Метаплазия возникла как старая гистологическая концепция, описывающая, что гистологический аспект зрелой клетки может измениться на гистологический аспект другой зрелой клетки. Гораздо позже эта теория расширилась до разработки стволовых клеток, которая не «уничтожает», а наоборот, объединяет все теории [1]. В патогенезе эндометриоза с точки зрения роли стволовых клеток можно объяснить многое, в том числе особенности лечения.

Сложности верификации эндометриоза

Подход доказательной медицины к эндометриозу требует особого рассмотрения. Без адекватной животной модели и продолжающихся дебатов о патофизиологии остается неясным, является ли эндометриоз одним или несколькими заболеваниями. Рандомизированное клиническое исследование

(РКИ) трудно организовать, когда медикаментозная терапия не может быть ослеплена, поскольку распознается пациентом (например, при нарушении менструального цикла), а обширная хирургия слишком вариабельна для имеющихся данных [3]. Трудно стандартизировать основанное на опыте клиническое суждение, когда типы данных нельзя сравнивать. Неясно, как сбалансировать такие данные, как эффективность лечения, с тяжестью и частотой побочных эффектов. Более того, они не всегда являются независимыми переменными, например, когда обе зависят от хирурга [3].

Трудности с эпидемиологией эндометриоза иллюстрируются недавним предложением переопределить эндометриоз как «симптоматический», исключая тех, кто не подвергался лапароскопии [4]. Даже при кистозном эндометриозе яичников точность визуализации редко превышает 90%, а исключить рак яичников трудно, особенно у пожилых женщин. С другой стороны, такой подход подразумевает исключение терапии эндометриоза *ex juvantibus* в отсутствие лапароскопии. Поэтому в самом определении эндометриоза, по последним рекомендациям ESHRE, отсутствует понятие «верифицированный лапароскопически» [5].

Лапароскопия проводится только женщинам с болями или бесплодием. У отдельных женщин трудно установить причинно-следственную связь между эндометриозом и болью или бесплодием, поскольку только половина поверхностных поражений болезненны, учитывая также многие другие причины тазовых болей или бесплодия. Медикаментозная терапия обладает важным эффектом плацебо, но не может быть ослеплена, поскольку пациентка распознает активную терапию, особенно при воздействии на менструацию. Неясно, имеют ли женщины с «доказанным эндометриозом» в качестве критерия для включения в испытания все еще эндометриоз, поскольку у большинства женщин была проведена лапароскопия с хирургическим удалением эндометриоза. При кистозном эндометриозе яичников результаты операции, повреждение яичников и частота рецидивов зависят от хирурга [6, 7].

Глубоко инфильтративный эндометриоз может проявляться разнообразными симптомами, а хирургическое удаление таких очагов зачастую связано с техническими проблемами в виде доступа к очагу и чревато осложнениями. Диагностика глубоко инфильтративного эндометриоза в значительной степени зависит от квалификации и опыта специалиста ультразвуковой диагностики, а также квалификации и опыта врача-гинеколога, который может синтезировать картину заболевания из жалоб пациентки, анамнеза, клинических исследований и данных ультразвукового обследования, данные которых иногда могут противоречить друг другу. Таким образом, медицина остается искусством опытного профессионала, который переводит прогностические значения возраста, симптомов, обследований, изображений, анамнеза и возможных других сопутствующих заболеваний в решение [8].

По мнению P. Koninckx, распространенной ошибкой является исключение диагноза эндометриоза на основании результатов исследований визуальной диагностики (УЗИ, МРТ), которые не выявили структурных изменений матки, придатков и других органов малого таза, что вполне возможно на ранних стадиях заболевания. Другая проблема заключается в том, что диагностической лапароскопии избегают, ее откладывают, особенно у молодых женщин, поскольку тяжесть эндометриоза трудно предсказать, а хирургическое вмешательство может оказаться неожиданно трудным [8].

Еще одной проблемой является широко распространенное убеждение, что ранняя операция рискует потребовать повторной, с большим количеством спаек и нарушением фертильности [8]. Учитывая, что многие малозаметные поражения носят преходящий характер и периодически возникают у большинства женщин [9] после ретроградной менструации, неудивительно, что раннее хирургическое лечение связано с высокой частотой повторных операций [10].

Обоснование лечения эндометриоза

Лечение должно основываться на доказательствах, но клиническая оценка может варьироваться в зависимости от понимания патофизиологии [11, 12].

Медикаментозная терапия предлагается для купирования боли, предотвращения новых поражений или рецидивов, назначается в качестве самостоятельного лечения либо как второй этап после хирургии [5, 7, 13, 14]. Только 24% женщин в настоящее время в России принимают гормональную терапию при эндометриозе из числа тех, кому она показана [15]. Крайне важно своевременно поставить диагноз и назначить правильное лечение; проинформировать женщину о том, что эндометриоз – хроническое заболевание, которое требует длительной терапии и наблюдения в динамике; объяснить пациентке возможные осложнения вследствие операции, отсутствия лечения после операции либо самостоятельной отмены назначенных препаратов, и т.д. Информирование пациентки о возможных побочных явлениях гормональной терапии и пути решения этих проблем позволит снизить риск преждевременной отмены препаратов и последующих рецидивов эндометриоза.

Необходимо делать выбор оперативного лечения в нужное время и в полном объеме, желательно однократно в течение жизни. Кроме того, крайне важны выбор препарата для послеоперационной терапии, ее достаточная длительность с точки зрения предупреждения рецидивов эндометриоза [7, 13, 14, 16].

Особенности отдельных форм эндометриоза

Эндометриомы яичников

Поражения эндометриоза вызывают воспалительную реакцию и фиброз, которые можно сравнить с абсцессом или «траншейной войной», ограничивая, но не искореняя болезнь. Фиброз вокруг болезни принадлежит самому организму. Эндометриоз

может инфильтрировать поверхностно этот фиброз, как показано для кистозного эндометриоза яичников, с инфильтрацией капсулы, ограниченной 1 или 2 мм. Эта концепция предполагает, что фиброз не нужно удалять, как предполагалось много лет назад на основании клинических наблюдений, что «ободок фиброза может остаться во время операции». При кистозном эндометриозе яичников поверхностная деструкция кажется логичной при условии, что может быть достигнута деструкция всей поверхности. Алкоголизация привлекательна [17], но ее эффективность пока недостаточно продемонстрирована. При глубоком эндометриозе предлагается иссечение по границе поражений.

Показания к хирургическому лечению кистозного эндометриоза яичников менее 3 см в диаметре, особенно у подростков и если единственной жалобой является бесплодие, остаются спорными. Можно утверждать, что дилемма заключается в ранней операции с риском повторного вмешательства по поводу рецидивов по сравнению с отсроченной операцией с ростом кисты и большим повреждением яичников и более сложной операцией и большим повреждением яичников [18].

Когда единственной проблемой является бесплодие, результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) одинаковы у женщин с небольшим кистозным эндометриозом яичников и без него [10].

Если речь идет только о сильной тазовой боли, выбор между иссечением и поверхностным удалением неясен, однако используется поверхностное разрушение, когда кисты меньше 2 см, и иссечение, когда размер кисты составляет от 3 до 6 см [10].

Данные одного из последних постмаркетинговых обсервационных исследований показали, что у большинства (75%) женщин, получавших дидрогестерон, прием препарата предотвращал увеличение объема эндометриоидной кисты яичника. Он также статистически значимо улучшал общие показатели дисменореи, снижал силу боли при дисменорее и хорошо переносился. Эти результаты говорят о том, что препарат может быть подходящим вариантом длительного лечения у пациенток с эндометриоидными кистами с наличием симптомов, включая тех, кому ранее проводилось хирургическое вмешательство [19].

Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ)

Поскольку очаги эндометриоза могут возникать из клеток эндометрия, из целомических фибробластов или эпителия и даже из клеток костного мозга, клетки эндометриоза могут вернуться в нормальный эндометрий или даже в нормальный целомический эпителий/мезотелий, когда движущие силы, вызывающие эпигенетические изменения, исчезнут. Это может объяснить, почему микроскопический эндометриоз до сих пор не был связан с какой-либо клинической патологией и почему нерадикальное удаление глубокого эндометриоза, явно неполное, не связано с более высоким риском рецидива, чем резекция толстой кишки [20]. Эти наблюдения предполагают, что некоторые гистологически эндометриоподобные клетки с только обратимыми эпигенетическими изменениями могут вернуться к норме, например, после удаления глубокого эндометриоидного узла [21].

Ограниченная резекция выгодно заменяет большую резекцию кишечника в связи с меньшим повреждением васкуляризации. Пока рано обсуждать преимущества и недостатки ограниченной резекции кишки по сравнению с еще более консервативным подходом. Также трудно сравнивать результаты наложения швов с результатами клиновидной резекции циркулярным степлером, поскольку качество наложения швов зависит от хирурга [10].

Рецепторы прогестерона экспрессируются не только в эктопической слизистой оболочке, но и в гладкомышечных волокнах эндометриоидных узелков, инфильтрирующих толстую кишку. Соответственно, следует ожидать воздействия на два из трех компонентов этих глубоких поражений. Кроме того, противовоспалительные свойства гестагенов [22] могут воздействовать на долгосрочное ремоделирование фиброза. Однако значительное влияние медикаментозной терапии на часто преобладающий фиброзный компонент кажется маловероятным. В целом узлы могут со временем уменьшаться в объеме, но фиброзное рубцевание и, следовательно, ангуляция и стриктура не исчезают.

По мнению B. Amro et al., все женщины нуждаются в профилактике рецидивов после операции. Хотя еще не доказано, но логично предположить, что уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения ретроградной менструации или изменение микробиома перитонеума и верхних отделов половых путей уменьшит риск возникновения эндометриоза. И то, и другое может быть достигнуто с помощью постоянного приема гестагенов или оральной контрацепции [1]. R. Casper подверг сомнению роль комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в лечении эндометриоза, основываясь на гипотезе, что из-за сверхфизиологического содержания эстрогена эти комбинации могут неадекватно подавлять поражения и облегчать симптомы [23]. Кроме того, результаты небольшого РКИ показали потенциально вредную роль даже небольших количеств природного эстрогена [24]. Стимулирующее действие эстрогенов на эктопический эндометрий, как правило, эффективно нейтрализуется гестагенами при использовании КОК. Тем не менее до тех пор, пока этот вопрос не будет окончательно решен, назначение монотерапии гестагенами для минимизации риска прогрессирования эндометриоидных поражений представляется более разумным при лечении женщин с эндометриозом, в том числе кишечника [13, 25–27].

Медикаментозная терапия никогда не должна предлагаться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству при эндометриозе кишечника у пациентов с 1) тяжелыми субокклюзионными симптомами кишечника, 2) стенозом мочеточника с гидроуретеронефрозом, 3) объемными образованиями придатков >5 см или с подозрением на них при УЗИ и 4) текущим желанием беременности.

Учитывая качество имеющихся доказательств, представляется неясным, как следует консультировать бесплодных женщин с несубокклюзионным

эндометриозом кишечника. При подтверждении результатов исследования C. Maignien et al. [28] сочетание хирургии первой линии и послеоперационных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вероятно, следует рассматривать с осторожностью, потому что дополнительная польза от процедур иссечения кишечника перед ВРТ может быть недостаточно велика, чтобы оправдать связанные с этим осложнения и повышенные затраты. Хирургия первой линии как единственная мера может быть предпочтительна у пациентов с сильными болевыми симптомами, без трубного фактора и с нормозооспермическим партнером. Преимущество профилактической хирургии для предотвращения акушерских осложнений, связанных с колоректальным эндометриозом, еще не доказано [29]. В конце концов, пациенты должны иметь возможность выбрать альтернативу, которая наиболее соответствует их предпочтениям и приоритетам, поскольку разные женщины могут демонстрировать различные пороги приемлемости для данного хирургического риска осложнений или различное психологическое отношение к концепциям ВРТ [30].

Рассматривается ли эндометриоз как одно или несколько различных заболеваний, ГИЭ поможет понять то, что около 50% типичных поражений безболезненны и ответ на медикаментозную терапию отсутствует или неадекватен в 10–40% случаев соответственно [25, 31]. Будущие испытания должны отразить это, и кажется логичным, что по крайней мере поверхностный, кистозный эндометриоз яичников и глубокий эндометриоз оцениваются и сообщаются отдельно как клинически разные состояния. Необходимо переоценить качество и ранжирование доказательств в отношении медикаментозной терапии эндометриоза. Кроме того, заключение должно измениться, если принять во внимание концентрацию перитонеальной жидкости и резистентность к прогестерону [31, 32] и если очаги эндометриоза больше не будут считаться однородной группой [33, 34], о чем свидетельствуют биохимическая гетерогенность [35] и некоторые глубокие поражения, которые продолжают расти во время медикаментозной терапии [25] или после менопаузы [36]. Помимо корректировки статистических выводов, необходимо определить многие аспекты, такие как «адекватное» обезболивание для продолжения лечения, эффект плацебо без ослепления или «женщин с подтвержденным эндометриозом» после лапароскопии с хирургическим лечением. Тем не менее, клиническое лечение поверхностного эндометриоза можно резюмировать следующим образом. Женщины с подтвержденным или подозреваемым эндометриозом и болью должны получать медикаментозную терапию. Однако следует контролировать возможный рост поражений во время терапии и, если обезболивание неадекватно, рассмотреть другие варианты лечения.

КОК при эндометриозе ранее широко использовались. Тем не менее, хотя есть некоторые доказательства того, что КОК могут быть эффективны для облегчения дисменореи, использование КОК не по прямому назначению при лечении эндометриоза в значительной степени основывается на данных неконтролируемых исследований [23, 37]. По-прежнему отсутствуют надежные клинические доказательства, подтверждающие эффективность КОК в облегчении симптомов эндометриоза, таких как боль [23, 26]. Кроме того, медицинские противопоказания ограничивают использование КОК в клинической практике [23]. Использование оральных контрацептивов указывает на связь между их применением в прошлом при тяжелой первичной дисменорее и хирургическим подтверждением эндометриоза, особенно ГИЭ [27]. КОК, содержащие эстроген (этинилэстрадиол или эстрадиол) и гестагенные компоненты, обладают не только дополнительными противопоказаниями, но и побочными эффектами по сравнению с препаратами, содержащими только гестаген [23].

Эксперты ESHRE рекомендуют врачам учитывать профили побочных эффектов гестагенов при назначении, чтобы адаптировать лечение к уменьшению симптомов и улучшению качества жизни пациенток [5].

При непрерывном приеме гестагенов возможны нерегулярные кровотечения в первые 3 месяца лечения, возникающие примерно у 20% пациенток. Аномальное маточное кровотечение может потребовать дальнейшего обследования с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, физического и лабораторного обследования, включая регистрацию полового анамнеза и скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, такие как *Chlamydia trachomatis* [38, 39].

Перед началом лечения пациентки должны быть проинформированы о том, чего ожидать в отношении изменения характера кровотечения. Женщины должны быть уверены, что кровотечение при приеме гестагенов не является признаком недостаточной эффективности терапии или рецидивом заболевания. Кровотечения, возникающие при длительном лечении, обычно мажущие. Если сонографическая толщина эндометрия низкая, лечение может включать перерыв на 5–7 дней, чтобы обеспечить восстановление атрофии эндометрия, возможно краткосрочное применение 1 мг перорального или трансдермального эстрадиола (5–7 дней) [40].

Частота развития нежелательной лекарственной реакции, такой как «маточные кровотечения», у пациенток будет зависеть от режима терапии гестагенами [41, 42]. В этой связи по сравнению с другими гестагенами, рекомендованными для лечения эндометриоза (диеногест, норэтистерона ацетат), дидрогестерон обладает определенным преимуществом – возможностью использовать его в двух режимах (непрерывном и пролонгированном циклическом – с 5-го по 25-й дни менструального цикла) и в разных дозах (20–30 мг в день). Только дидрогестерон предоставляет врачам и пациенткам возможность избежать прорывных кровотечений за счет зарегистрированного пролонгированного циклического режима с 5-го по 25-й дни менструального цикла [41]. В масштабном многоцентровом исследовании по применению дидрогестерона

у пациенток с эндометриозом ОРХИДЕЯ (2018–2020) не было отмечено ни одного случая маточного кровотечения в группе пролонгированного циклического режима 0/273 (0,0%) [41]. Более того, возможность варьировать зарегистрированными дозировками дидрогестерона (20–30 мг) в зависимости от потребностей врача и пациентки также снижает риск возникновения побочных явлений. Все это позволяет не только подобрать адекватную дозу и режим для купирования боли, ассоциированной с эндометриозом, но и избежать аномальных менструальных кровотечений. Максимальная персонализация терапии эндометриоза предотвращает преждевременную отмену назначенного лечения, а соответственно, и минимизирует риск возникновения рецидивов боли при эндометриозе [16, 41]. Сохранение аномального маточного кровотечения должно побудить к дальнейшим исследованиям для исключения другой патологии матки, помимо эндометриоза.

На сегодняшний день большинство пациенток желают сохранить менструацию на весь период лечения эндометриоза. Исследование ОРХИДЕЯ демонстрирует, что длительность менструального цикла статистически значимо не менялась во время терапии дидрогестероном как при непрерывном, так и при пролонгированном циклическом режиме [41]. Таким образом, благодаря дидрогестерону врач при лечении эндометриоза может учитывать пожелания большинства больных. Дидрогестерон достоверно эффективен и безопасен в двух схемах терапии в отношении уменьшения хронической тазовой боли и дисменореи, что в рамках исследования ОРХИДЕЯ привело к заметным улучшениям всех изученных параметров, связанных с качеством жизни и сексуальным благополучием [41]. Пациенткам с бесплодием на фоне эндометриоза, планирующим беременность, циклический режим приема дидрогестерона во вторую фазу менструального цикла позволил получить долгожданную возможность реализовать репродуктивные планы самостоятельно или с помощью ВРТ [16]. Что касается бесплодия, если самопроизвольное зачатие не происходит в течение 6 месяцев после операции, следует рекомендовать ВРТ [43].

Необходимо помнить, что отсутствие купирования или частичное снижение болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, может быть связано с синдромом раздраженного кишечника, поскольку распространенность последнего у женщин с эндометриозом в 5 раз выше, чем у женщин без эндометриоза [44].

Заключение

Понимание этиологии и патогенеза эндометриоза, своевременная постановка диагноза и назначение эффективной терапии с высоким профилем безопасности и возможностью индивидуального подхода к каждой пациентке с эндометриозом позволят нивелировать симптоматику, улучшить качество жизни и снизить риск рецидивов у женщин, страдающих данной патологией.

Литература/References

1. *Amro B., Aristondo M.E.R., Alsuwaidi S., Almaamari B., Hakim Z., Tahlak M.* et al. New understanding of diagnosis, treatment and prevention of endometriosis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022; 19(11): 6725. https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19116725.
2. *Koninckx P.R., Ussia A., Wattiez A., Adamyan L., Martin D.C., Gordts S.* The severity and frequency distribution of endometriosis subtypes at different ages: a model to understand the natural history of endometriosis based on single centre/single surgeon data. Facts Views Vis. Obgyn. 2021; 13(3): 209-19. https://dx.doi.org/10.52054/FVVO.13.3.028.
3. *Koninckx P., Ussia A., Keckstein J., Adamyan L., Donnez J., Martin D., Wattiez A.* Hierarchy of evidence for endometriosis diagnosis and surgery. Authorea. May 16, 2022. https://dx.doi.org/10.22541/au.165268818.82166961/v1.
4. *Goodman L.R., Franasiak J.M.* Efforts to redefine endometriosis prevalence in low-risk patients. BJOG. 2018;125(1): 63. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14701.
5. ESHRE. ESHRE Guideline Endometriosis. 2 February, 2022.
6. *Muzii L., Miller C.E.* The singer, not the song. J. Minim. Invasive Gynecol. 2011; 18(5): 666-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.06.016.
7. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Александрина А.Д., Богомолова К.Р.* Медикаментозная терапия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в до- и послеоперационном периоде: ретроспективное когортное исследование. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 146-52. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Vovkochina M.A., Aleksandrina A.D., Bogomolova K.R. Pre- and postoperative drug therapy in patients with ovarian endometrioid cysts: a retrospective cohort study. Obstetrics and Gynecology. 2021; (5): 146-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.146-152.
8. *Koninckx P.R., Fernandes R., Ussia A., Schindler L., Wattiez A., Al-Suwaidi S.* et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021; 12: 745548. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.745548.
9. *Imboden S., Bollinger Y., Härmä K., Knabben L., Fluri M., Nirgianakis K.* et al. Predictive factors for voiding dysfunction after surgery for deep infiltrating endometriosis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2021; 28(8): 1544-51. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2021.01.009.
10. *Koninckx P.R., Ussia A., Keckstein J., Malzoni M., Adamyan L., Wattiez A.* Review on endometriosis surgery. Gynecol. Pelvic. Med. 2021 December 25: 4. https://dx.doi.org/10.21037/gpm-21-17.
11. *Koninckx P.R., Martin D.C., Donnez J.* Do we need to separate initiation and growth to understand endometriosis? Fertil. Steril. 2020; 114(4): 766-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.008.
12. *Makiyan Z.* Endometriosis origin from primordial germ cells. Organogenesis. 2017; 13(3): 95-102. 10.1080/15476278.2017.1323162.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2016. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Endometriosis. Moscow; 2016. (in Russian)].
14. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Вовкочина М.А., Цыркунова Н.С., Богунова Д.Ю.* Эндометриоз в рутинной практике: разбор клинических случаев. Акушерство и гинекология. 2022; 6: 152-61. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Vovkochina M.A., Tsirkunova N.S., Bogunova D.Yu. Endometriosis in routine practice: analysis of clinical cases. Obstetrics and Gynecology. 2022; (6): 152-61. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.6.152-161.
15. *Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю.* Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022; 8(1): 82-113. [Ulumbekova G.E., Khludova I.Yu. Demographic, social and economic effects of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding.

HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2022; 8(1): 82-113. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113.

16. *Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Крылова Ю.С., Сергиенко А.С., Абилбекова А.К., Жемчужина Т.Ю.* Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 134-42. [Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Kuzmina N.S., Krylova Yu.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu. Effectiveness of long-term hormone therapy for endometriosis after surgical treatment. Obstetrics and Gynecology. 2021; (4): 134-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.134-142.
17. *De Cicco Nardone A., Carfagna P., De Cicco Nardone C., Scambia G., Marana R., De Cicco Nardone F.* Laparoscopic ethanol sclerotherapy for ovarian endometriomas: preliminary results. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(6): 1331-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.09.792.
18. *Schindler L., Schindler S., Anastasia U., Gordts S., Wattiez A., Koninckx P.R.* Cystic ovarian endometriosis and infertility: arguments for an early but less aggressive surgical treatment. Obstet. Gynecol. Int. J. 2020; 11(2): 122-5.
19. *Kitawaki J., Koga K., Kanzo T., Momoeda M.* An assessment of the efficacy and safety of dydrogesterone in women with ovarian endometrioma: An open-label multicenter clinical study. Reprod. Med. Biol. 2021; 20(3): 345-51. https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12391.
20. *Koninckx P.R., Ussia A., Adamian L., Alsuwaidi S., Amro B., Gharbi H.* et al. Conservative surgery of deep bowel endometriosis. In: Ferrero S., Ceccaroni M., eds. Clinical management of bowel endometriosis. From diagnosis to treatment. Springer; 2020: 119-33.
21. *Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Tahlak M., Keckstein J., Wattiez A., Martin D.C.* The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 71: 14-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005.
22. *Vigano P., Candiani M., Monno A., Giacomini E., Vercellini P., Somigliana E.* Time to redefine endometriosis including its profibrotic nature. Hum. Reprod. 2018; 33(3): 347-52. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex354.
23. *Casper R.F.* Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 533-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
24. *Hurst B.S., Gardner S.C., Tucker K.E., Awoniyi C.A., Schlaff W.D.* Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain. JSLS. 2000; 4(2): 97-101.
25. *Vercellini P., Sergenti G., Buggio L., Frattaruolo M.P., Dridi D., Berlanda N.* Advances in the medical management of bowel endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2021; 71: 78-99. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.004
26. *Ярмолинская М.И., Адамян Л.В.* Гормональные контрацептивы и эндометриоз: современный взгляд на проблему. Проблемы репродукции. 2020; 26(3): 39-45. [Yarmolinskaya M.I., Adamyan L.V. Hormonal contraceptives and endometriosis: modern view on the problem. Russian Journal of Human Reproduction. 2020; 26(3): 39 45. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20202603139.
27. *Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.-C., Santulli P., Bijaoui G., Goffinet F., de Ziegler D.* Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum. Reprod. 2011; 26(8): 2028-35. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/der156.
28. *Maignien C., Santulli P., Marcellin L., Korb D., Bordonne C., Douisset B.* et al. Infertility in women with bowel endometriosis: first-line assisted reproductive technology results in satisfactory cumulative live birth rates. Fertil. Steril. 2021; 115(3): 692-701. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.032.
29. *Thomin A., Belghiti J., David C., Marty O., Bornes M., Ballester M.* et al. Maternal and neonatal outcomes in women with colorectal endometriosis. BJOG. 2018; 125(6): 711-8. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14221.
30. *Vercellini P., Vigano P., Somigliana E.* First-line in vitro fertilization or surgery for infertile women with bowel endometriosis? Fertil. Steril. 2021; 115(3): 593-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.005.
31. *Donnez J., Dolmans M.M.* Endometriosis and medical therapy: from progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: a review. J. Clin. Med. 2021; 10(5): 1085. https://dx.doi.org/10.3390/jcm10051085.
32. *Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Gomel V., Martin D.C.* Peritoneal fluid progesterone and progesterone resistance in superficial endometriosis lesions. Hum. Reprod. 2021; 37(2):203-11. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab258.
33. *Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Gomel V., Martin D.C.* Heterogeneity of endometriosis lesions requires individualization of diagnosis and treatment and a different approach to research and evidence-based medicine. Facts Views Vis. Obgyn. 2019; 11(1): 57-61.
34. *Donnez J.* The heterogeneity of endometriotic lesions could be explained by their progesterone resistance. Hum. Reprod. 2021; 36(9): 2624-5. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab151.
35. *Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S.* et al. Endometriosis. Endocr. Rev. 2019; 40(4):1048-79. https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00242.
36. *de Almeida Asencio F., Ribeiro H.A., Ribeiro P.A., Malzoni M., Adamyan L., Ussia A.* et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. Gynecol. Surg. 2019; 16(3). https://dx.doi.org/10.1186/s10397-019-1056-x.
37. *Grandi G., Barra F., Ferrero S., Sileo F.G., Bertucci E., Napolitano A.* et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2019; 24(1): 61-70. https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2018.1550576.
38. *Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L.*; CLINICAL PRACTICE – GYNAECOLOGY COMMITTEE. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(5): 473-5. https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30939-7.
39. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin N 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet. Gynecol. 2012; 120(1): 197-206. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318262e320.
40. *Murji A., Biberoğlu K., Leng J., Mueller M.D., Römer T., Vignali M., Yarmolinskaya M.* Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. Curr. Med. Res. Opin. 2020; 36(5): 895-907. https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120.
41. *Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Kozachenko A.V.* et al. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. Fertil. Steril. 2021; 116(6): 1568-77. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194.
42. *Kim S.A., Kim S.J., Um M.J.* Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(Suppl. 1): 108.
43. Diagnosi e trattamento dell'endometriosi. SIGO, AOGOI, AGUI. Rome, Italy: Italian Society of Gynecology and Obstetrics (SIGO); 2018.
44. *Schomacker M.L., Hansen K.E., Ramlau-Hansen C.H., Forman A.* Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 231: 65-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.023.

Поступила 13.02.2023
Принята в печать 20.02.2023
Received 13.02.2023
Accepted 20.02.2023

Сведения об авторах:
Дубровина Светлана Олеговна, д.м.н., профессор, главный н.с. НИИАП РостГМУ Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, РостГМУ Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(863)250-42-00, s.dubrovina@gmail.com, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.
Берлим Юлия Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская больница №6 г. Ростова-на-Дону; доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(918)500-23-56, juliaberlim@yandex.ru, 344025, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85.
Александрина Анна Дмитриевна, врач акушер-гинеколог, Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону, +7(904)448-58-42, anna221215@inbox.ru, 344068, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88/35.
Вовкочина Мария Ахмедовна, врач акушер-гинеколог, НИИАП РостГМУ Минздрава России, +7(918)559-00-30, jordan-85@inbox.ru, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.
Богунова Диана Юрьевна, врач акушер-гинеколог, НИИАП РостГМУ Минздрава России, +7(961)524-77-23, bogunovadi@yandex.ru, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Гимбут Виталий Станиславович, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, заведующий отделением УЗД, Клиника профессора Буштыревой, +7(918)554-24-18, med@rostov.ru, 344010, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7.
Божинская Дарья Михайловна, врач акушер-гинеколог, НИИАП РостГМУ Минздрава России, +7(908)182-74-47, dasha.bozhinskaya@yandex.ru, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Authors' information:
Svetlana O. Dubrovina, Professor, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, RostSMU, Ministry of Health of Russia; Chief Researcher, Obstetrics and Pediatrics Research Institute, RostSMU, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course IDPO, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia +7(863)250-42-00, s.dubrovina@gmail.com, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43.
Yulia D. Berlim, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Rostov-on-Don City Hospital No. 6; Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course IDPO, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(918)500-23-56, juliaberlim@yandex.ru, 344025, Russia, Rostov-on-Don, Saryan str., 85.
Anna D. Alexandrina, obstetrician-gynecologist, Rostov-on-Don City Emergency Hospital, +7(904)448-58-42, anna221215@inbox.ru, 344068, Rostov-on-Don, Russia, Bodraya str., 88/35.
Marina A. Vovkochina, obstetrician-gynecologist, Obstetrics and Pediatrics Research Institute, RostSMU, Ministry of Health of Russia, +7(918)559-00-30, jordan-85@inbox.ru, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43/38/2.
Diana Yu. Bogunova, obstetrician-gynecologist, Obstetrics and Pediatrics Research Institute, RostSMU, Ministry of Health of Russia, +7(961)5247723, bogunovadi@yandex.ru, 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky, 29.
Vitaliy S. Gimbut, PhD, obstetrician-gynecologist & ultrasound imaging, Head of the Ultrasound Imaging Department, Prof. Bushtyreva's Clinic, +7(918)554-24-18, med@rostov.ru, 344010, Russia, Rostov-on-Don, per. Soborniy, 58/7.
Darya M. Bozhinskaya, obstetrician-gynecologist, Obstetrics and Pediatrics Research Institute, RostSMU, Ministry of Health of Russia, +7(908)182-74-47, dasha.bozhinskaya@yandex.ru, 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky, 29.

©Коллектив авторов, 2023

Н.Н. РУХЛЯДА[1], Е.И. БИРЮКОВА[2]

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[2]ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

В данной статье представлен литературный обзор физиологических и фармакокинетических особенностей применяемых агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В статье детально рассмотрены вопросы механизма действия препаратов данной группы на уровне рецепторов, а также физиологических эффектов, ими опосредованных. Агонисты ГнРГ первоначально стимулируют, а затем ингибируют секрецию половых гормонов путем подавления чувствительности рецепторов гипофиза к ГнРГ. Приведены примеры клинического использования агонистов ГнРГ. Агонисты ГнРГ используются в лечении гормонально-зависимых заболеваний, таких как эндометриоз, лейомиома матки, преждевременное половое созревание, рак молочной железы, а также в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. Известно, что одним из крайне негативных эффектов длительного использования агонистов ГнРГ является снижение минерализации костей вследствие гипоэстрогении. В статье рассматриваются пути снижения частоты и выраженности побочных эффектов ГнРГ, в том числе add-back терапии или изменения режима назначения агонистов ГнРГ.
***Заключение:** Внедрение агонистов ГнРГ стало очередным прорывом в гинекологической практике и позволило с успехом преодолевать ранее не решаемые проблемы, такие как бесплодие, тяжелые формы эндометриоза. Дальнейшие совместные разработки физиологов, биохимиков и клиницистов предполагают увеличение эффективности препаратов и расширение их терапевтических возможностей при снижении рисков их применения.*

***Ключевые слова:** гонадотропин-рилизинг-гормон, агонисты ГнРГ, рецепторы ГнРГ.*

Вклад авторов: Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подбор литературы по заявленной теме, написание текста, редактирование.
Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И. Особенности фармакокинетики и биологические эффекты агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 154-158
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.42

©A group of authors, 2023

N.N. RUKHLYADA[1], E.I. BIRYUKOVA[2]

THE CHARACTERISTICS OF PHARMACOKINETICS AND THE BIOLOGICAL EFFECTS OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[2]I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care, Saint Petersburg, Russia

This paper presents a literature review of the physiological and pharmacokinetic features of used gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists. It considers in detail the mechanism of action of drugs of this group at the level of receptors, as well as their mediated physiological effects. GnRH agonists initially stimulate and then inhibit sex hormone secretion by desensitizing pituitary GnRH receptors. There are examples of the clinical use of GnRH agonists. The latter are used to treat hormone-dependent diseases, such as endometriosis, uterine leiomyoma, pubertas precox, breast cancer, as well as in assisted reproductive technology protocols. Decreased bone mineralization due to hypoestrogenism is known to be one of the extremely negative effects of long-term use of GnRH agonists. The article discusses the ways of reducing the frequency and severity of GnRH side effects, including add-back therapy or changing the regimen of prescribing GnRH agonists.
***Conclusion:** The introduction of GnRH agonists was another breakthrough in gynecological practice and made it possible to successfully overcome previously unsolvable problems, such as infertility, severe endometriosis. Further*

joint developments by physiologists, biochemists, and clinicians suggest the increase in the efficacy of drugs and the expansion of their therapeutic abilities while reducing the risks of their use.

Keywords: *gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH agonists, GnRH receptors.*

Authors' contributions: Rukhlyada N.N., Biryukova E.I. – concept and design of the investigation, material collection and processing, selection of literature on the stated topic, writing the text, editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: This investigation has not been sponsored.

For citation: Rukhlyada N.N., Biryukova E.I. The characteristics of pharmacokinetics and the biological effects of gonadotropin-releasing hormone agonists. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 154-158 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.42

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ, гонадолиберин, люлиберин, гонадорелин) представляет собой декапептид, который вырабатывается в гипоталамусе и играет центральную роль в регуляции женской репродуктивной функции. ГнРГ высвобождается из нейронов гипоталамуса цирхорально, связывается со специфическими гонадотропными рецепторами гипофиза, что приводит к секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Оба гормона секретируются в системный кровоток и регулируют гаметогенез и стероидогенез в яичниках.

Рецептор ГнРГ связан с лигандом Gq/G11, который активирует фосфолипазу С. Этот фермент приводит к образованию нескольких молекул вторичного посредника. Среди них критически важными являются диацилглицерин (DG) и инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3). DG приводит к активации протеинкиназы С, а IP3 высвобождает Ca^{2+} из внутриклеточных пулов, что приводит к секреции и синтезу ЛГ и ФСГ [1–4]. Рецепторы ГнРГ и их функции регулируются самим ГнРГ и стероидными гормонами яичников.

Циклический характер секреции гонадотропинов во многом зависит от эффекта обратной связи гормонов яичников на гипоталамус и гипофиз. У взрослых мужчин и женщин гипоталамическая пульсирующая секреция ГнРГ приводит к экспрессии и высвобождению ФСГ и ЛГ передней долей гипофиза. ФСГ и ЛГ регулируют функцию половых желез – яичек и яичников. У обоих полов ФСГ стимулирует продукцию гамет, а ЛГ – экспрессию стероидных гормонов гонадами. Повышенный уровень стероидных гормонов ингибирует выработку ГнРГ посредством отрицательной обратной связи [5–7].

Применение пульсирующей инъекции ГнРГ у пациентов с гипоталамической аменореей способно возобновить регулярные менструальные циклы [2]. Напротив, длительная хроническая стимуляция гипофизарных гонадотрофов агонистами ГнРГ приводит к десенсибилизации рецептора ГнРГ. Подавление секреции гонадотропина и, следовательно, функции половых желез является основой клинического эффекта агонистов ГнРГ. Длительное их применение приводит к угнетению функции яичников [2, 3, 8]. Антагонисты ГнРГ действуют путем конкурентного связывания с рецепторами ГнРГ гипофиза [2, 3, 5].

Гипофизарное действие гонадотропин-рилизинг-гормона и аналогов ГнРГ

ГнРГ связывается со специфическими рецепторами гонадотропных гормонов гипофиза. Активация этих рецепторов приводит к синтезу молекул передачи сигнала, которые инициируют экзоцитоз гонадотропинов и участвуют в экспрессии мРНК ЛГ и ФСГ. Агонисты ГнРГ были синтезированы путем замены аминокислот в молекуле ГнРГ. Применение агонистов ГнРГ приводит к пролонгированному стимулирующему действию на рецептор ГнРГ с начальным высвобождением гонадотропинов и затем – длительным подавлением секреции ЛГ и ФСГ. Секреция гонадотропинов, возникающая после применения агонистов ГнРГ, является результатом активации механизмов, идентичных наблюдаемым после введения ГнРГ. Подавление секреции гонадотропинов происходит в основном за счет десенсибилизации. Напротив, ингибирование высвобождения ЛГ и ФСГ, наблюдаемое после введения антагонистов ГнРГ, связано с конкурентной блокадой действия ГнРГ на уровне рецепторов [3, 5, 9, 10].

Регуляция рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона

Количество рецепторов ГнРГ регулируется действием ГнРГ в зависимости от времени и дозы. Умеренные дозы ГнРГ или агонистов ГнРГ приводят к начальному снижению уровня рецепторов с последующим длительным повышением. Постоянное воздействие на гонадотрофы высоких концентраций ГнРГ индуцировало уменьшение сайтов связывания [3, 6, 8].

Было показано, что регуляция рецепторов ГнРГ происходит после приема стероидов в экспериментальной модели на животных. В культуре клеток гипофиза крыс эстрадиол увеличивал количество рецепторов ГнРГ после длительного применения и снижал связывание ГнРГ после кратковременного лечения. Прогестерон оказывал исключительно стимулирующее действие на рецепторы ГнРГ, хотя стероид оказывает ингибирующее действие на стимулированное агонистом высвобождение ЛГ. В клетках αT3-1 эстрадиол снижал количество рецепторов ГнРГ, что указывает на различия между

физиологическими клеточными реакциями клеток осТ3-1 и первичными гипофизарными клетками [2, 3, 8]. Также выявлено, что гонадные пептиды активин А и фоллистатин являются регуляторами рецепторов ГнРГ. Активин А может модулировать реакцию гонадотрофов на ГнРГ за счет увеличения экспрессии рецепторов ГнРГ, фоллистатин оказывает антагонистическое действие [3, 8].

Действие гонадотропин-рилизинг-гормона и аналогов ГнРГ на яичники

В женских репродуктивных органах ГнРГ оказывает преимущественно ингибирующее действие на стероидогенез яичников, овуляцию, транспорт яйцеклеток, имплантацию, беременность и рост матки [7, 8, 11]. Некоторые из этих эффектов обусловлены прямым действием ГнРГ в соответствующих тканях. Поскольку ГнРГ не достигает яичников в концентрациях, которые могут вызвать данный эффект, предполагается, что в основе физиологической роли ГнРГ в яичниках может лежать паракринный механизм. Ингибирующее действие ГнРГ на стероидогенез включает подавление индуцируемой агонистом продукции цАМФ, а также снижение активности 3-гидроксистероиддегидрогеназы, которая метаболизирует предшественник прегненолон в прогестерон. Действие ГнРГ в яичниках опосредовано через сайты связывания с высоким сродством, которые были обнаружены в гранулезе и лютеиновых клетках [8, 12–14].

Клинический эффект подавления овариальной функции

Побочные эффекты ГнРГ проявляются симптомами наступления менопаузы, что связано со снижением концентрации эстрогенов в крови. У пациенток возникают приливы, сухость влагалища, снижение либидо, головная боль, эмоциональная лабильность. Однако снижение уровня эстрогенов не оказывает влияния на циркулирующие липиды через 6 месяцев лечения агонистом ГнРГ.

Гипоэстрогения в результате терапии агонистами ГнРГ приводит к деминерализации костной ткани. Повышенная концентрация кальция обнаруживается в моче и в сыворотке крови, что говорит об усилении костного обмена. Обратимость потери костной массы неполная через 6 месяцев после прекращения лечения в большинстве исследований. При кратковременном лечении в течение 6 месяцев потеря костной массы ограничена и не оказывает клинического эффекта [1, 5, 10, 15].

Клиническое применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона

Агонисты ГнРГ можно использовать в пульсирующем или непрерывном режимах для лечения эстрогензависимых состояний, включая эндометриоз, лейомиому матки, преждевременное половое созревание и меноррагию. Пульсирующий режим ГнРГ может использоваться для индукции полового созревания у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и успешно применялся для индукции развития фолликулов или выработки сперматозоидов с последующей беременностью из зрелых ооцитов. Агонисты ГнРГ также широко используются для краткосрочного лечения эндометриоза и миомы матки; при этом средний объем миомы уменьшается на 30–50% в течение периода лечения. К сожалению, остеопороз будет развиваться в условиях низкого уровня эстрогена, вызванного длительным применением агонистов ГнРГ. Таким образом, лечение обычно ограничивается 6 месяцами, если только не назначена какая-либо форма режима добавления эстрогена (add-back терапия). В результате агонисты ГнРГ обычно используются при подготовке к операции или у женщин в перименопаузе, ожидающих наступления менопаузы и естественного прекращения функции яичников [1, 3, 5, 15].

С учетом того, что многие ткани экспрессируют рецепторы ГнРГ и ГнРГ, эти аналоги могут быть использованы для их прямого действия на ткани-мишени, а не просто косвенно через снижение продукции гонадных стероидов. Например, аналоги ГнРГ также могут быть использованы для лечения широкого спектра видов рака, которые экспрессируют рецептор ГнРГ, включая рак молочной железы, поджелудочной железы и яичников. Одним из потенциальных недостатков использования агонистов ГнРГ является так называемый «эффект вспышки». Эффект обострения относится к временному увеличению высвобождения ЛГ и ФСГ из секреторных гранул в ответ на начало лечения агонистом ГнРГ до окончательного подавления экспрессии ГнРГ, вызванного насыщением ГнРГ. Для достижения полностью гипогонадотропного гипогонадного состояния требуется примерно 1–3 недели применения агонистов ГнРГ. Побочные эффекты терапии агонистами ГнРГ связаны с дефицитом половых гормонов и сходны с симптомами менопаузы, включая приливы, сухость влагалища и остеопению. Преимущество антагонистов ГнРГ состоит в том, что они обходят «эффект вспышки» и немедленно снижают уровень гонадотропина; терапевтический эффект проявляется через 24–72 ч. Первоначальные антагонисты ГнРГ имели ограниченное клиническое применение из-за связанного с ними высвобождения гистамина; однако у новых антагонистов нет этого нежелательного побочного эффекта. Антагонисты ГнРГ в основном использовались для лечения бесплодия и рака предстательной железы на поздних стадиях. В настоящее время разрабатываются и изучаются более удобные для пациентов перорально активные составы для лечения более широкого спектра состояний [1, 5, 9].

Новое применение аналогов ГнРГ связано с сохранением фертильности у пациентов, проходящих химиотерапию по поводу рака или ревматологических заболеваний, таких как красная волчанка [16]. Индуцированная химиотерапией ранняя менопауза хорошо известна в литературе, и с улучшением показателей выживаемости, особенно среди паци-

енток в пременопаузе, сохранение фертильности становится все более важным. Исследование пациентов с раком молочной железы в пременопаузе продемонстрировало снижение ранней менопаузы на 17% у пациенток, получавших аналог ГнРГ бусерелин-депо до и во время химиотерапии [1, 5, 14].

Активация рецептора ГнРГ инициирует определенную последовательность эффектов, которые приводят к каскаду внутриклеточных реакций. Основным внутриклеточным сигналом, приводящим к экзоцитозу гонадотропинов, является увеличение [Ca^{2+}]. Другие молекулы передачи сигнала оказывают положительное и отрицательное регулирующее действие, что важно для усиления, поддержания и прекращения пути клеточной активации. Способность агонистов ГнРГ подавлять секрецию гонадотропинов обусловлена длительной десенсибилизацией гонадотрофов, которая включает потерю рецепторов и разобщение от механизмов передачи сигнала. Ключевой задачей дальнейших исследований применения агонистов ГнРГ является поиск протоколов для улучшения переносимости препарата без снижения эффективности схемы. Таким путем, по мнению ряда авторов, может стать увеличение межинъекционного интервала при применении препарата бусерелин-депо до 5–6 недель [5, 10, 15].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий

В настоящее время актуальной остается проблема улучшения демографических показателей, в том числе за счет повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Далеко не последнюю роль в решении данной проблемы играют агонисты ГнРГ. Результативность программ экстракорпорального оплодотворения напрямую зависит от функционального состояния эндометрия, его зрелости и готовности к имплантации [4, 7, 11, 13, 14, 17].

Как в отечественной, так и в иностранной литературе представлены результаты исследований маркеров рецептивности эндометрия для адекватной оценки и разработки лечебно-профилактических мероприятий. Эндометрий восприимчив для имплантации эмбриона только в течение ограниченного периода, в которое наблюдается максимальная его рецептивность. Это так называемое «окно имплантации», период которого составляет несколько дней – примерно с 20-го по 24-й день нормального менструального цикла, на 6–10-й день после пика ЛГ [7, 13, 14]. Для успешной имплантации необходима синхронизация между эмбрионом и эндометрием.

В ряде исследований было показано, что ГнРГ и рецептор ГнРГ присутствуют в эндометрии женщин на протяжении всего менструального цикла с повышением экспрессии рецепторов ГнРГ в децидуализированных стромальных клетках в лютеиновой фазе [4, 11, 13, 14, 17].

В ходе исследований отечественных авторов [13, 14] было доказано, что прогностически благоприятными критериями наступления беременности являются: наличие в период «окна имплантации» более 20% клеток поверхностного эпителия со зрелыми пиноподиями, а также высокий уровень экспрессии ГнРГ и рецептора ГнРГ в эндометрии. С другой стороны, эндометрий женщин с бесплодием и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения характеризовался нарушением рецептивности эндометрия, что проявлялось отставанием секреторных изменений, более низким количеством клеток поверхностного эпителия, содержащих зрелые пиноподии, а также низкой экспрессий ГнРГ и рецептора ГнРГ [13, 14]. Пока не до конца ясен механизм, лежащий в основе предлагаемого благоприятного действия агонистов ГнРГ в лютеиновой фазе. Есть предположения, что он может воздействовать на эмбрион, эндометрий и на желтое тело. Назначение агонистов ГнРГ для поддержки лютеиновой фазы повышает частоту наступления беременности в циклах донации ооцитов у реципиентов с подавленной овуляцией и отсутствием желтого тела, что предполагает прямое влияние агониста ГнРГ на эмбрион [11, 12, 17]. В исследованиях [12, 13] было показано, что низкие дозы агонистов ГнРГ (100 мкг бусерелина) способны оказывать стимулирующее действие на желтое тело.

Заключение

ГнРГ является одним из ключевых регуляторов женской репродуктивной системы. Воздействие на рецепторы ГнРГ позволяет модулировать эффекты ГнРГ на органы мишени. Детальное изучение рецепторных механизмов ГнРГ создало теоретическую базу для клинического применения агонистов ГнРГ в различных областях клинической гинекологии: онкогинекологии, гинекологической эндокринологии различных возрастных периодов, сохранении фертильности при лечении системных заболеваний. Также данная группа препаратов расширяет возможности вспомогательных репродуктивных технологий.

Литература/References

1. *Esencan E., Taylor H.S.* Gonadotropin-releasing hormone antagonists revolutionizing gynecology. Obstet. Gynecol. 2022; 140(6): 917-9. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000005012.
2. *Knobil E.* The neuroendocrine control of menstrual cycle. Recent. Prog. Horm. Res. 1980; 36: 53-88. https://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-571136-4.50008-5.
3. *Tzoupis H., Niteli A., Androutsou M.E., Tselios T.* Gonadotropin-releasing hormone and GnRH receptor: structure, function and drug development. Curr. Med. Chem. 2020; 27(36): 6136-58. https://dx.doi.org/10.2174/0929867326666190712165444.
4. *Бурлев В.А., Кузьмичев Л.Н., Онищенко А.С., Ильясова Н.А., Щетинина Н.С.* Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности. Проблемы репродукции. 2010; 16(2): 41-52. [Burlev V.A., Kuz'michev L.N., Onishchenko A.C., Il'iasova N.A., Shchetinina N.C. Endometrial functional activity and the results of IVF: molecular mechanisms. Russian Journal of Human Reproduction. 2010; 16(2): 41-52. (in Russian)].
5. *Newton C.L., Riekert C., Millar R.P.* Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. Minerva Ginecol. 2018; 70(5): 497-515. https://dx.doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04316-2.

6. *Pratap A., Garner K.L., Voliotis M., Tsaneva-Atanasova K., McArdle C.A.* Mathematical modeling of gonadotropin-releasing hormone signaling. Mol. Cell. Endocrinol. 2017; 449: 42-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.022.
7. *Tavaniotou A., Smitz J., Bourgain C., Devroey P.* Ovulation induction disrupts phase function. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001; 943: 55-63. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03790.x.
8. *Voliotis M., Garner K.L., Alobaid H., Tsaneva-Atanasova K., McArdle C.A.* Gonadotropin-releasing hormone signaling: An information theoretic approach. Mol. Cell. Endocrinol. 2018; 463: 106-15. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.07.028.
9. *Al-Sheyyab R.Y., Al-Taani B.M., Obeidat R.M., Alsmadi M.M., Masaedeh R.K., Sabat R.N.* Delivery of peptidic gonadotropin releasing hormone antagonists. Curr. Drug Deliv. 2018; 15(5): 602-9. https://dx.doi.org/10.2174/1567201815666180214142300.
10. *De Sanctis V., Soliman A.T., Di Maio S., Soliman N., Elsedfy H.* Long-term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: a brief review of literature. Acta Biomed. 2019; 90(3): 345-59. https://dx.doi.org/10.23750/abm.v90i3.8736.
11. *Lessey B.A.* The role of the endometrium during embryo implantation. Hum. Reprod. 2000; 15(Suppl. 6): 39-50.
12. *Pirard C., Donnez J., Loumaye E.* GnRH agonist as novel luteal support: results of a randomized, parallel group, feasibility study using intranasal administration of buserelin. Hum. Reprod. 2005; 20(7): 1798-804. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh830.
13. *Галлямова Е.М., Перминова С.Г., Митюрина Е.В., Стрельченко Д.А.* Влияние поддержки лютеиновой фазы цикла агонистом гонадотропин-рилизинг гормона на исходы программы ЭКО. Акушерство и гинекология. 2015; 7: 48-55. [Gallyamova E.M., Perminova S.G., Mityurina E.V., Strelchenko D.A. Impact of luteal-phase support with a GnRH agonist on the outcomes of IVF programs. Obstetrics and Gynecology. 2015; (7): 48-55. (in Russian)].
14. *Перминова С.Г., Митюрина Е.В., Савельева Е.М.* Возможности использования агониста ГнРг для поддержания лютеиновой фазы в программе ЭКО. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 72-9. [Perminova S.G., Mityurina E.V., Savelyeva E.M. Opportunities for using gonadotropin-releasing hormone agonist for luteal phase support in the in vitro fertilization program. Obstetrics and Gynecology. 2018; (10): 72-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.72-79.
15. *Della Corte L., Barra F., Mercorio A., Evangelisti G., Rapisarda A.M.C., Ferrero S., Bifulco G., Giampaolino P.* Tolerability considerations for gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2020; 16(9): 759-68. https://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1789591.
16. *Кошелева Н.М., Перминова С.Г., Власова Г.А., Кириллова А.О.* Применение программы вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 224-9. [Kosheleva N.M., Perminova S.G., Vlasova G.A., Kirillova A.O. Application of assisted reproductive technology programs in a female patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2020; (4): 224-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.224-229.
17. *Bourgain C., Devroey P.* The endometrium in stimulated cycles for IVF. Hum. Reprod. Update. 2003; 9(6): 515-22. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmg045.

Поступила 13.02.2023
Принята в печать 21.02.2023
Received 13.02.2023
Accepted 21.02.2023

Сведения об авторах:
Рухляда Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, СПб ГПМУ Минздрава России, +7(911)913-20-20, nickolasr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3548-0468, 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
Бирюкова Елена Игоревна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии №2, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, +7(911)225-21-31, 79112252131@yandex.ru, 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А.

Authors' information:
Nikolai N. Rukhliada, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(911)913-20-20, nickolasr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3548-0468, 194100, Russia, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
Elena I. Birukova, Ph.D., Head of the Department of Gynecology No. 2, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care, +7(911)225-21-31, 79112252131@yandex.ru, 192242, Russia, Saint Petersburg, Budapeshtskaya str., 3A.

№1*

Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

КОГДА МЕЧТЫ СБЫВАЮТСЯ

Реклама

Бусерелин•депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- эндометриоза
- миомы матки
- гиперпластических процессов эндометрия
- бесплодия (ЭКО)

1 инъекция в 28 дней

РУ №ЛП-002378-01-2020

ФАРМ СИНТЕЗ

Настоящая забота о Вашем будущем

АО «Фарм-Синтез»
121357, Россия, г. Москва,
Верейская 29, стр 134
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
www.pharm-sintez.ru

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2022

М.А. КУРЦЕР[1], И.Ю. БРЕСЛАВ[2], М.Л. КОЛОТИЛОВА[3],
О.П. БАРЫКИНА[2], Н.В. СКРЯБИН[2], О.Н. КУРБАТСКАЯ[4]

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В РУБЦЕ НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

[1]ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]Клинический госпиталь MD GROUP АО «МД ПРОЕКТ 2000», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4]Клинический госпиталь «Лапино», Московская область, Россия

Актуальность: *Неуклонный рост числа пациенток, имеющих в анамнезе даже одну операцию кесарева сечения, ведет к увеличению частоты такой формы эктопической беременности, как беременность в рубце. Выбор оптимального метода органосохраняющего лечения для этой категории пациенток зависит от своевременной диагностики. Формирование ретрохориальной гематомы, сопровождающей неразвивающуюся беременность в рубце на ранних стадиях, существенно осложняет установку диагноза.*

Описание: *Представлено клиническое наблюдение пациентки репродуктивного возраста, у которой длительный эпизод менометроррагии завершился формированием округлого образования до 8 см диаметром в зоне рубца после кесарева сечения в перешейке матки. Ошибочно диагностированные неполный выкидыш при маточной беременности и миома матки послужили поводом для выскабливания полости матки, осложнившегося массивной кровопотерей. Окончательный диагноз был установлен после иссечения патологического образования и метропластики.*

Заключение: *Патологическое образование матки, локализуемое в области рубца после кесарева сечения, внезапно обнаруживаемое на фоне аномального маточного кровотечения, требует исключения беременности в этой зоне. Правильная диагностика неразвивающейся беременности в рубце является залогом успешного выполнения органосохраняющей операции.*

Ключевые слова: *беременность в рубце, несостоятельный рубец на матке, ниша в области рубца, неразвивающаяся беременность.*

Вклад авторов: Курцер М.А. – главный идеолог органосохраняющих операций при несостоятельном рубце на матке, редактирование текста; Бреслав И.Ю. – концепция, дизайн работы, написание текста, оформление иллюстративного материала; Колотилова М.Л. – редактирование текста; Барыкина О.П. – патоморфологическое исследование образца, составление заключения; Скрябин Н.В. – патоморфологическое исследование образца, составление фотоматериалов; Курбатская О.Н. – изучение и анализ литературы, редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и результатов проведенных ей исследований.

Для цитирования: Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Колотилова М.Л., Барыкина О.П., Скрябин Н.В., Курбатская О.Н. Неразвивающаяся беременность в рубце на матке после кесарева сечения: сложности диагностики. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 160-164
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.214

©A group of authors, 2022

M.A. KURTSER[1], I.YU. BRESLAV[2], M.L. KOLOTILOVA[3],
O.P. BARYKINA[2], N.V. SKRYABIN[2], O.N. KURBATSKAYA[4]

NON-DEVELOPING PREGNANCY IN THE UTERINE SCAR AFTER CAESAREAN SECTION: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]MD GROUP Clinical Hospital, MD PROJECT 2000, Moscow, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[4]Lapino Clinical Hospital, Moscow Region, Russia

Background: *The steady increase in the number of patients with a history of even one caesarean section leads to a rise in the frequency of such form of ectopic pregnancy, as pregnancy in the scar. The choice of the optimal organ-sparing treatment option for this category of patients depends on timely diagnosis. The formation of retrochorial*

hematoma that accompanies non-developing pregnancy in the scar in the early stages significantly complicates the diagnosis.

Case report: *The paper describes a clinical case of a reproductive-aged patient, in whom a long episode of menometrorrhagia ended with the formation of a round mass up to 8 cm in diameter in the area of the scar after cesarean section at the uterine isthmus. Erroneously diagnosed incomplete abortion during uterine pregnancy and uterine fibroids served as a reason for uterine curettage complicated by massive blood loss. The final diagnosis was established after pathological mass excision and metroplasty.*

Conclusion: *A pathological uterine mass localized in the scar area after cesarean section, which is suddenly detected during abnormal uterine bleeding, requires the exclusion of pregnancy in this area. Correct diagnosis of non-developing pregnancy in the scar is the key to successful organ-sparing surgery.*

Keywords: *pregnancy in the scar, incompetent uterine scar, niche in the scar area, non-developing pregnancy.*

Authors' contributions: Kurtser M.A. – the main ideologist of organ-sparing surgery for an incompetent uterine scar, editing the text; Breslav I.Yu. – concept and design of the investigation, writing the text, design of illustrative material; Kolotilova M.L. – editing the text; Barykina O.P. – morphopathological examination of a sample, drawing up a medical report; Skryabin N.V. – morphopathological examination of a sample, compilation of photographic materials; Kurbatskaya O.N. – literature study and analysis, editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The female patient has signed an informed consent form to the publication of her data and the results of her tests.

For citation: Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Kolotilova M.L., Barykina O.P., Skryabin N.V., Kurbatskaya O.N. Non-developing pregnancy in the uterine scar after caesarean section: diagnostic difficulties. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 160-164 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.214

Постоянный рост числа кесаревых сечений, показатель которых в Российской Федерации в 2020 г. достиг 30,3%, порождает множество отсроченных негативных последствий, одним из которых является несостоятельный рубец на матке. Последующее наступление беременности приводит к истончению области нижнего маточного сегмента и формированию «аневризмы» матки или к расползанию рубца.

Несостоятельный рубец на матке, как правило, диагностируется при планировании беременности и нередко описывается как «ниша», т.е. истончение рубца по внутреннему контуру с образованием обычно треугольного дефекта стенки матки в ее нижней трети или области перешейка.

Беременность в рубце после кесарева сечения относится к редким вариантам внематочной (эктопической) беременности согласно Клиническим рекомендациям (2021) [1]. Ее частота, по данным разных авторов, составляет 1 на 1800–3000 беременностей, или 1 на 2000–2500 оперативных родов [2, 3].

В настоящее время не определен предпочтительный метод лечения пациенток с беременностью в рубце, предложены: введение метотрексата или метотрексата в сочетании с фолиевой кислотой, эмболизация маточных артерий и кюретаж стенок полости матки, гистероскопическая, лапаротомная, лапароскопическая или трансвагинальная резекция [4]. Учитывая широкий спектр хирургических возможностей, выбору оптимальной тактики способствует ранняя диагностика патологии. Диагноз не вызывает сомнений, когда плодное яйцо обнаруживается в нижней части полости матки в проекции «ниши» рубца с истончением исходного резидуального миометрия. Сложности трактовки клинических признаков и эхографических данных возникают при гибели эмбриона на ранних сроках гестации либо при неудачных попытках медикаментозного прерывания беременности в рубце с последующим выскабливанием матки [1, 5].

Единичные публикации, посвященные неразвивающейся беременности в рубце после кесарева сечения, сопровождающий ее непростой диагностический поиск, а также успешное выполнение органосохраняющей операции побудили нас привести описание следующего наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 34 года, 14.03.2022 г. доставлена в одну из столичных клиник бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на кровяные выделения из половых путей, слабость, головокружение.

Соматический и гинекологический анамнез не отягощены. В 2018 г. своевременные оперативные роды в плановом порядке, без осложнений.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в 2020 г.: Эхо-признаки рубца на матке после кесарева сечения (без особенностей). ***Анамнез заболевания:*** в декабре 2021 г. самостоятельно без назначения врача принимала норколут 10 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла с целью подготовки к беременности. Менструация началась 01.01.2022 г. в срок, с 13.01.2022 г. – кровяные выделения со сгустками; с 14.01.2022 г. продолжила прием норколута в течение 10 дней. Следующая менструация 28.01.2022 г. скудная, в дальнейшем в течение месяца продолжались мажущие кровяные выделения. Последняя менструация началась 23.02.2022 г., с 25.02.2022 г. появились обильные кровяные выделения со сгустками. С 26.02.2022 г. возобновила прием норколута 10 мг/сут.

01.03.2022 г. произведено УЗИ органов малого таза: тело матки 63×50×69 мм, толщина миометрия в зоне рубца после кесарева сечения 8 мм. В области

перешейка по передней стенке матки слева интерстициально-субсерозный миоматозный узел диаметром 66 мм с множеством гипоэхогенных полостей до 1 мм, в капсуле регистрируется кровоток, индекс резистентности 0,53. М-эхо 10 мм. Заключение: Эхо-признаки миомы матки.

С 01.03.2022 г. продолжались мажущие кровяные выделения из половых путей. 13.03.2022 г. кровотечение приобрело характер обильного, пациентка была госпитализирована в районную больницу Московской области. Диагностирована неразвивающаяся беременность 6 недель, произведено инструментальное выскабливание матки. В анализе крови: гемоглобин 76 г/л, внутривенно вводились препараты железа. Учитывая продолжающиеся кровяные выделения, 14.03.2022 г. была переведена в стационар г. Москвы.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. АД 95/65 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 93 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий безболезненный. Выделения кровяные умеренные. Гинекологический статус: осмотр зеркалами – слизистая влагалища бледно-розовая, выделения кровяные умеренные. Двуручное исследование – шейка матки сформирована, длиной 2 см. Наружный зев пропускает кончик пальца. Тело матки отклонено кпереди, несколько больше нормы. В перешеечной области определяется безболезненное образование тугоэластической консистенции диаметром до 6 см. Придатки не пальпируются.

Общий анализ крови: гемоглобин 66 г/л, гематокрит 19,7 г/л, тромбоциты 269 тыс., лейкоциты 5,3 тыс., СОЭ 15 мм/ч.

Хорионический гонадотропин – 284 мМЕд/мл.

УЗИ органов малого таза: тело матки 92×76×77 мм, структура миометрия неоднородная. Миоматозный узел 83×73 мм, с центрипетальным ростом, выполняет всю толщу стенки матки – доходит до брюшины передней стенки матки и деформирует полость в нижнем сегменте, с гипоэхогенными включениями (очаги дегенерации), с локусами перинодулярного кровотока, интранодулярный кровоток обеднен. Миометрий в области рубца на матке после кесарева сечения без особенностей. Полость матки щелевидная. Заключение: Эхо-признаки миомы матки.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза: матка в антефлексио, антеверзио. Не смещена. Контуры ее четкие, неровные. Тело матки размерами 64×60×72 мм. Полость матки шириной до 7 мм, с незначительным количеством геморрагического содержимого. По передней стенке матки с переходом на левое ребро, в перешеечной области (выполняя стенку матки, деформируя полость и наружный контур) определяется крупный узел неоднородной структуры размерами 75×60×65 мм, распространяется на переднюю стенку шейки матки, деформирует полость (рис. 1). Структура узла неоднородная, имеет геморрагическое пропитывание, со стороны полости контуры узла неровные, с дефектами на глубину до 2 см и более, выраженным отеком по периферии данных изменений.

Заключение. Рубец на матке после кесарева сечения. Узловое образование в проекции рубца после кесарева сечения (возможно, узел миомы с признаками повреждения в ходе выскабливания).

Предварительный диагноз. Основное заболевание: миома матки больших размеров перешеечной локализации. Осложнения: аномальное маточное кровотечение. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Сопутствующие заболевания: рубец на матке после кесарева сечения.

Лечение: внутривенно – эритроцитная взвесь 580,0 мл, внутривенно – препараты железа, инфузионная, антибактериальная, гемостатическая терапия. Выписана на 5-е сутки для подготовки к плановой миомэктомии.

20.04.2022 г. произведены лапаротомия, иссечение аневризмы матки, метропластика. Интраоперационно: тело матки не увеличено, в области перешейка спереди с переходом на левую боковую стенку определяется объемное образование до 7,0 см с деформацией задней стенки шейки матки за счет интерстициального узла (предположительно). По структуре образование имеет вид выбухающей старой организовавшейся гематомы до 7 см с плотной капсулой (участок аневризмы стенки рубца с плотным организованным сгустком) (рис. 2). Образование иссечено в пределах здоровых тканей. Общая кровопотеря 400 мл. Пациентка выписана домой на 4-е сутки.

Гистологическое заключение: остатки плодного яйца (неразвивающаяся беременность в ближайшем анамнезе) в области маточной аневризмы (следствие несостоятельности маточного рубца); пристеночная организующаяся гематома стенки матки (рис. 3).

Заключительный диагноз. Основное заболевание: неразвивающаяся беременность в рубце на матке после кесарева сечения. Осложнения: аневризма матки (несостоятельный рубец на матке?). Постгеморрагическая анемия средней тяжести.

Рис. 1. Т2-взвешенное изображение, корональная плоскость. Узел неоднородной структуры по передней стенке матки в перешеечной области с переходом на левое ребро, деформирует полость матки

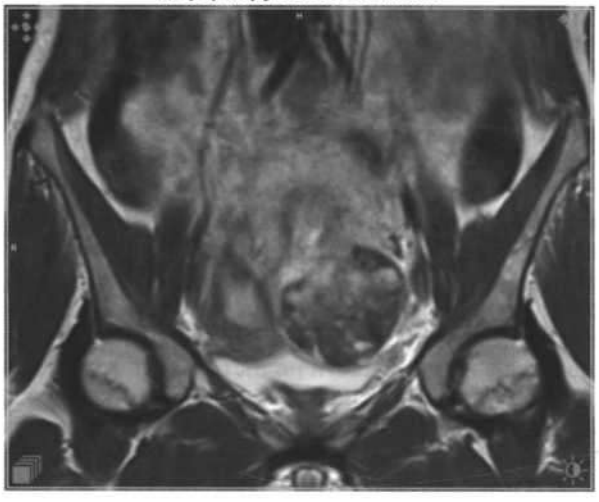


Рис. 2. Макропрепарат иссеченной стенки матки: неправильной формы образование с прилежащим участком сероватой ткани

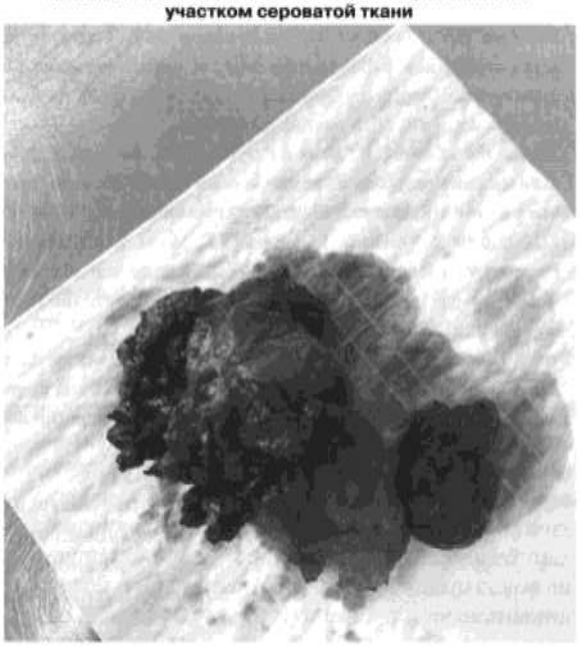


Рис. 3. Истонченная стенка матки, представленная соединительной тканью (маточный рубец), к которой прилежит участок гематомы, замуровывающий некротизированные ворсины хориона в виде «теней». Окраска гематоксилин-эозин, увеличение малое (×40)

Обсуждение

Ежедневное выполнение огромного количества кесаревых сечений во всем мире привело не только к резкому росту врастания плаценты, но и к увеличению частоты беременности в рубце. Данный факт не вызывает удивления, так как еще в 2012 г. Timor-Tritch I. et al. доказали связь между беременностью в рубце и ультразвуковыми и морфологическими признаками врастания плаценты при пролонгировании беременности [6].

Если к 2014 г. зарубежными авторами было описано всего около 800 пациенток с беременностью в рубце, то за последнее время только в отечественных статьях можно найти информацию о более чем 100 таких пациентках. Но только одна публикация посвящена неразвивающейся беременности в рубце; пациентке была выполнена гистерэктомия [3].

Представленное нами наблюдение наглядно иллюстрирует сложность установления правильного диагноза при отсутствии типичной ультразвуковой картины локализации плодного яйца с желточным мешком и эмбрионом или без таковых в области рубца. Тщательный анализ позволяет выделить несколько ключевых моментов.

1. За 2 года до описываемых событий пациентке проводилось УЗИ органов малого таза, протокол которого не содержал данных о наличии опухолевидных образований в миометрии, в особенности в зоне предполагаемого рубца на матке, что теоретически могло противоречить диагнозу миомы матки. В том же исследовании рубец описывается как состоятельный, что подтверждается при последующей эхографии – толщина миометрия 8 мм.

2. Мено/метроррагия в течение 2,5 месяцев, отсутствие плодного яйца в матке, наличие образования диаметром 66 мм в области перешейка передней стенки матки при УЗИ 01.03.2022 г. не помешали диагностировать неразвивающуюся беременность 6 недель и произвести инструментальное выскабливание матки 14.03.2022 г., сопровождавшееся массивной кровопотерей и тяжелой постгеморрагической анемией.

3. Несмотря на тот факт, что в протоколе УЗИ миометрий в области рубца на матке описывался, как «без особенностей», данные МРТ демонстрируют резкое истончение зоны предполагаемого рубца за счет «узла», доходящего до брюшины передней стенки матки в перешеечной области.

4. Окончательный диагноз был установлен на основании патоморфологического исследования, заключение которого совпадает с протоколом МРТ в части истончения рубца передней стенки матки. Гистологически не подтвердилось патологическое прикрепление ворсин к рубцовой ткани. Но истончение рубца в I триместре беременности при относительно небольших размерах матки может происходить только в случае, если зона рубца становится зоной плацентарного ложа.

Заключение

Диагностика неразвивающейся беременности в рубце бывает затруднительной ввиду гибели эмбриона на ранних сроках беременности и формирования обширной гематомы. Оптимальным диагностическим и одновременно лечебным вмешательством становится лапаротомия или лапароскопия и метропластика при стабильной гемодинамике. Любой патологический процесс в матке с локализацией в области рубца требует исключения прежде всего беременности в этой зоне. Пациенткам с рубцом на матке после кесарева сечения обязательны УЗИ в 5–6 недель беременности и дальнейшее тщательное динамическое наблюдение.

Литература/References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внематочная (эктопическая) беременность. М.; 2021. [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Ectopic (ectopic) pregnancy, 2021. (in Russian)].
2. *Барановская Е.И.* Эктопия плодного яйца и гетеротопическая беременность. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии Белоруссии. 2018; 4: 9-11. [Baranovskaya E.I. Ectopic ovum and heterotopic pregnancy. Topical issues of obstetrics and gynecology in Belarus. 2018; 4: 9-11. (in Russian)].
3. *Щепелев М.Е., Дерипаско Т.В., Сидорова А.А., Драндрова Е.Г., Москвичев Е.В., Леонтьева Т.Ю., Афанасьев Д.А.* Клинический случай неразвивающейся беременности в рубце на матке после кесарева сечения. Acta Medica Eurasica. 2021; 3: 26-34. https://dx.doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-26-34. [M.E. Shchepelev, T.V. Deripasko, A.A. Sidorova, E.G. Drandrova, E.V. Moskvichev, T.Yu. Clinical case of non-developing pregnancy in the uterine scar after caesarean section. Acta Medica Eurasica. 2021; 3: 26-34. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-26-34.
4. *Буянова С.Н., Щукина Н.А., Чечнева М.А., Пучкова Н.В., Земскова Н.Ю., Торобаева М.Т.* Беременность в рубце после кесарева сечения: возможности хирургической коррекции. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(6): 65-70. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202006165. [Buyanova S.N., Shchukina N.A., Chechneva M.A., Puchkova N.V., Zemskova N.Yu., Torobaeva M.T. Pregnancy in the scar after caesarean section: the possibility of surgical correction. Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(6): 65-70. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20202006165.
5. *Захаров И.С., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Пачгин И.В., Рыбников С.В.* Эктопическая беременность в рубце после кесарева сечения. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 4: 88-91. https://dx.doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10055. [Zakharov I.S., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Pachgin I.V., Rybnikov S.V. Ectopic pregnancy in the scar after caesarean section. Mother and Child in Kuzbass. 2020; 4: 88-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10055.
6. *Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A.* Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveres: early placenta accrete and cesarean scar pregnancy. A review. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 207(1): 14-29. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.03.007.

Поступила 08.09.2022
Принята в печать 08.11.2022
Received 08.09.2022
Accepted 08.11.2022

Сведения об авторах:
Курцер Марк Аркадьевич, д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)719-78-96, m.kurtser@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0003-0175-1968, 117997, Россия, Москва, Островитянова, д. 1.
Бреслав Ирина Юрьевна, д.м.н., заведующая акушерским отделением патологии беременности, врач акушер-гинеколог, Клинический госпиталь MD GROUP, +7(495) 331-44-85, irina_breslav@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0245-4968, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24/1.
Колотилова Марина Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(903)201-75-31, Kolotilovaml@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7270-8671, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Барыкина Ольга Петровна, заведующая патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, Клинического госпиталя MD GROUP, +7(495)332-20-22, medslovar@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4943-0741, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24/1.
Скрябин Николай Викторович, врач-патологоанатом, Клинический госпиталь MD GROUP, +7(495)332-20-22, hranitelkr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8247-7563, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24/1.
Курбатская Ольга Николаевна, к.м.н., заведующая отделением патологии беременности, врач акушер-гинеколог, Клинический госпиталь «Лапино», +7(495)526-60-60, kuron682@gmail.com, 143081, Россия, Московская область, Одинцовский район, 1-е Успенское шоссе, Лапино, д. 111.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Юрьевна Бреслав, irina_breslav@mail.ru

Authors' information:
Mark A. Kurtser, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)719-78-96, m.kurtser@mcclinics.ru, https://orcid.org/0000-0003-0175-1968, 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia.
Irina Yu. Breslav, MD, PhD, Head of the Department of Pathology of Pregnancy, Hospital MD GROUP, +7(495)331-44-85, irina_breslav@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0245-4968, 24/1 Sevastopol Ave., Moscow, 111720, Russia.
Marina L. Kolotilova, MD, PhD, Professor at Human Pathology Department, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(903)201-75-31, Kolotilovaml@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7270-8671, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Olga P. Barykina, Head of the Department of Pathology, Pathologist, Hospital MD GROUP, +7(495)332-20-22, medslovar@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4943-0741, 24/1 Sevastopol Ave., Moscow, 111720, Russia.
Nikolay V. Scriabin, Pathologist at the Department of Pathology, Hospital MD GROUP, +7(495)332-20-22, hranitelkr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8247-7563, 24/1 Sevastopol Ave., Moscow, 111720, Russia.
Olga N. Kurbatskaya, MD, Head of the Department of Pathology of Pregnancy, Clinical hospital "Lapino", +7(495)526-60-60, kuron682@gmail.com, 111 1st Uspenskoe highway, Moscow region, Odintsovo district, 143081, Russia.
Corresponding author: Irina Yu. Breslav, irina_breslav@mail.ru

©Коллектив авторов, 2023

А.Е. ШКЛЯЕВ[1], А.Р. ФАТХИЕВА[1], А.Г. БЕССОНОВ[2], М.В. МЕЛЕШКИНА[2], С.Ю. ЗЫКОВ[2]

ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

[1]ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия
[2]БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Россия

Актуальность: *Противозачаточные средства являются важным компонентом охраны репродуктивного здоровья женщин, поскольку они не только сокращают количество нежелательных беременностей, но и улучшают репродуктивную функцию. Однако известно, что прием оральных контрацептивов может повышать риск венозной тромбоэмболии. Этот риск увеличивается при инфицировании вирусом COVID-19, который предрасполагает пациентов как к венозному, так и к артериальному тромбозу из-за чрезмерного воспаления, активации тромбоцитов, усугубления эндотелиальной дисфункции и застойных явлений. При наличии у данных пациенток наследственной тромбофилии риск венозных тромбоэмболий становится фатальным.*

Описание: *В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с тотальным тромбозом воротной вены, длительно принимавшей оральные контрацептивы и переболевшей новой коронавирусной инфекцией. При исследовании генов системы свертывания крови и фолатного цикла методом ПЦР была выявлена мутация в гене активаторе плазминогена (серпин). Продемонстрированы данные спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, а также динамика лабораторных показателей.*

Заключение: *Требуется взвешенный подход при назначении комбинированных оральных контрацептивов в условиях пандемии COVID-19, особенно у женщин с протромботическими мутациями.*

Ключевые слова: *тромбоз воротной вены, оральные контрацептивы, полиморфизм генов системы гемостаза, новая коронавирусная инфекция.*

Вклад авторов: Шкляев А.Е., Фатхиева А.Р., Бессонов А.Г., Мелешкина М.В., Зыков С.Ю. – сбор и обработка материала; Шкляев А.Е., Фатхиева А.Р. – написание текста; Шкляев А.Е. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Финансирование осуществлялось за счет средств авторов.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Фатхиева А.Р., Бессонов А.Г., Мелешкина М.В., Зыков С.Ю. Тромбоз воротной вены на фоне приема комбинированного орального контрацептива после перенесенной коронавирусной инфекции. Акушерство и гинекология. 2023; 2: 165-170
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.5

©A group of authors, 2023

A.E. SHKLYAEV[1], A.R. FATKHIEVA[1], A.G. BESSONOV[2], M.V. MELESHKINA[2], S.YU. ZYKOV[2]

PORTAL VEIN THROMBOSIS WHILE TAKING A COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE AFTER EXPERIENCED CORONAVIRUS INFECTION

[1]Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Russia
[2]First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Background: *Contraceptives are an important component of women's reproductive health care, as they not only reduce the number of unwanted pregnancies, but also improve reproductive function. However, oral contraceptives are known to increase the risk of venous thromboembolism. This risk is increased by infection with the COVID-19 virus that predisposes patients to both venous and arterial thrombosis as a result of excessive inflammation, platelet activation, aggravated endothelial dysfunction, and congestive events. If these patients have hereditary thrombophilia, the risk of venous thromboembolism becomes fatal.*

Case report: *The paper describes a clinical case of a patient with total portal vein thrombosis, who have been taking oral contraceptives for a long time and recovering from the novel coronavirus infection. Studying the blood coagulation system and folate cycle genes, by using PCR, has revealed a gene mutation in the plasminogen activator inhibitor (serpine). The authors demonstrate the data of spiral computed tomography of the abdominal organs, as well as changes in laboratory parameters.*

Conclusion: *A balanced approach is required when prescribing combined oral contraceptives during the COVID-19 pandemic, especially in women with prothrombotic mutations.*

Keywords: *portal vein thrombosis, oral contraceptives, gene polymorphism of the hemostatic system, novel coronavirus infection.*

Authors' contributions: Shklyaev A.E., Fatkhieva A.R., Bessonov A.G., Meleshkina M.V., Zykov S.Yu. – material collection and processing; Shklyaev A.E., Fatkhieva A.R. – writing the text; Shklyaev A.E. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: Funding was provided by the authors.
Patient Consent for Publication: The patient has signed an informed consent form to the publication of her data.

For citation: Shklyaev A.E., Fatkhieva A.R., Bessonov A.G., Meleshkina M.V., Zykov S.Yu. Portal vein thrombosis while taking a combined oral contraceptive after experienced coronavirus infection. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (2): 165-170 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.5

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – это обструкция ствола воротной вены и ее ветвей тромботическими массами, приводящая к нарушению кровотока в печени и желудочно-кишечном тракте. Существует множество приобретенных и наследственных факторов риска ТВВ. Среди приобретенных факторов часто отмечаются цирроз печени, солидный рак, миелопролиферативные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, беременность, применение оральных контрацептивов. Наследственные факторы риска ТВВ включают в себя дефицит протеинов С, S, антитромбина III. Реже всего встречаются лейденская мутация фактора V, мутация фактора II, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), мутация JAK2V617F [1, 2].

На протяжении всей своей жизни женщины подвержены воздействию эстрогенов не только естественным путем во время репродуктивного периода и беременности, но и из-за экзогенного введения эстрогенсодержащих лекарств, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [3]. Хоть и считается, что протромботические состояния редко встречаются среди здоровых женщин репродуктивного возраста (5–10 случаев на 10 000 женщин), однако имеются данные о влиянии КОК на риск тромбообразования путем воздействия эстрогенов на гемостатические факторы [4]. Использование КОК вызывает ряд изменений прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического путей. Повышается уровень циркулирующих в плазме прокоагулянтных факторов, таких как фибриноген, протромбин, факторы VII, VIII и X, а также снижается содержание прокоагулянтного фактора V. На антикоагулянтном пути в плазме снижается уровень естественных ингибиторов гемостаза, таких как антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора. На фибринолитическом пути наблюдаются повышенные уровни тканевого активатора плазминогена и плазминогена, а также пониженные уровни ингибитора 1 активатора плазминогена [3].

Развитие тромбоза на фоне заболевания новой коронавирусной инфекцией состоит из нескольких звеньев. Во-первых, это коагулопатия, связанная с повышением уровней фибриногена, D-димера и протромбина. Во-вторых, активируется воспалительный процесс с развитием «цитокинового шторма»: повышается уровень фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, -1β, что способствует нарушению свертываемости крови. В-третьих, вирус SARS-CoV-2 способен проникать в эндотелиоциты, что вызывает повреждение стенки сосуда с развитием эндотелиита [5].

Перечисленные процессы усугубляются у женщин с врожденной или приобретенной предрасположенностью к тромбозам (состояние гиперкоагуляции, тромбофилия) [3]. В качестве демонстрации данного положения приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 42 года, обратилась за помощью в дежурную хирургическую службу Первой Республиканской клинической больницы (1-й РКБ) Министерства здравоохранения Удмуртской Республики с жалобами на опоясывающие боли в животе спастического характера в течение дня, общую слабость, повышение температуры тела до 37,5°С.

Анамнез заболевания. Заболела остро 03.07.2021 г., когда на фоне полного здоровья появились нестерпимые, постоянные боли в животе нарастающего характера. Обратилась за помощью к терапевту, были назначены спазмолитики, 09.07.2021 г. выполнена фиброгастродуоденоскопия, в ходе которой выявлены геморрагический Нр-ассоциированный рефлюкс-гастрит, катаральный бульбит. Периодически отмечала повышение температуры до 37,5°С. Прием дротаверина не оказывал желаемого эффекта. В связи с усилением болевого синдрома обратилась в приемное отделение 1-й РКБ, где была осмотрена дежурным хирургом. С целью дифференциальной диагностики было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, выявлены признаки тромбоза воротной системы. Пациентке предложена госпитализация, от которой она отказалась. Рекомендована консультация сосудистого хирурга. Осмотрена сосудистым хирургом в приемном отделении Республиканского клинико-диагностического центра, рекомендовано лечение в хирургическом отделении. Пациентка повторно обратилась в 1-ю РКБ 10.07.2021 г., была госпитализирована в хирургическое отделение, где получала консервативное лечение до 22.07.2021 г. с диагнозом: Подострый флеботромбоз воротной вены на фоне приема КОК? Получала эноксапарин 0,6 мл 2 раза в день, кеторолак, оме-

празол, диклофенак, ацетилсалициловую кислоту, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). На фоне терапии наблюдалась положительная динамика: уменьшение болевого синдрома (уменьшилась потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) до 1 раза в сутки). В связи с отсутствием показаний к оперативному лечению, длительностью тромбоза вен, а также учитывая наличие коллатерального кровотока 22.07.2021 г. переведена в гастроэнтерологическое отделение 1 РКБ для продолжения консервативного лечения.

Из анамнеза известно, что в течение полугода принимает КОК (Мидиана). Пациентка замужем, в анамнезе 2 беременности, 1 роды, которые закончились рождением здорового ребенка, 1 аборт. Имеет отягощенную наследственность – у матери тромбофлебит, у бабушки тромбофлебит вен руки, тромбоэмболия легочной артерии. Перенесла COVID-19 3 месяца назад в легкой форме.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция нормостеническая. Состояние питания нормальное. Кожные покровы бледные, достаточной влажности, нормальной температуры. Запах кожных покровов физиологический. Зев чистый, миндалины в норме. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 88 в минуту, АД – 130/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Селезенка, почки не пальпируются. Периферических отеков нет.

В анализах крови выявлены гипохромная анемия, холестатический, цитолитический и воспалительный синдромы, активация гемокоагуляции (таблица).

При исследовании кала от 27.07.2021 г. обнаружено: положительная реакция на скрытую кровь (++++), перевариваемые мышечные волокна (++), неперевариваемые (+), неперевариваемая клетчатка (++), перевариваемая (++), крахмал (+++), яйца глистов не найдены. Токсины А и В *Clostridium difficile* не найдены. Фекальный кальпротектин (02.08.2021 г.) – 48 мкг/г.

Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов системы свертывания крови и фолатного цикла методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) от 23.07.2021 г. выявило у пациентки мутантную гомозиготу *PAI-1* – ген активатора плазминогена (серпин). ПЦР «real-time» на Jak-2 от 02.08.2021 г. – мутация не найдена.

При посеве крови и кала (02.08.2021 г.) роста патогенных микроорганизмов не обнаружено.

УЗИ органов брюшной полости от 12.07.2021 г.: Тромбоз портальной системы. Свободная жидкость в брюшной полости. Деформация желчного пузыря.

Таблица. Динамика лабораторных показателей

Показатель	11.07.2021	13.07.2021	19.07.2021	23.07.2021	02.08.2021
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	9,28	9,59	9,81	4,99	4,9
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,39	4,6	4,68	4,73	4,51
Гемоглобин, г/л	95	101	102	102	92
MCV, фл	71,8	74,8	75,0	74,8	67,2
MCH, пг	21,6	22,0	21,8	21,6	20,4
MCHC, мг/дл	30,2	29,4	29,1	28,8	30,4
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	361	422	599	347	333
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	15,1	44,33	35,99	35,46	17,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	14,4	41,85	42,17	31,46	15,2
Мочевина, ммоль/л	1,8	–	–	2,1	–
Щелочная фосфатаза, Ед/л	–	669,24	336,24	341,24	82,0
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/мл	–	74,28	46,29	50,37	–
Железо, мкмоль/л	–	–	–	4,0	–
Альбумин, г/л	–	–	32,99	34,68	–
С-реактивный белок, мг/л	–	96,12	56,1	60,0	50, 62
ЛДГ, Ед/л	–	–	–	560,09	454,38
Ферритин, нг/мл	–	–	–	19,1	–
Фолиевая кислота, нмоль/л	–	–	–	3,76	–
Фибриноген, г/л	6,02	5,42	5,0	4,08	3,1
D-димер, мг/л	–	–	4,639	3,031	2,470

Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией от 20.07.2021 г. (рис. 1, 2): КТ-картина тотального тромбоза портальной системы (воротная, селезеночная и брыжеечная вены). КТ-признаки формирования коллатерального портального кровотока в воротах печени, вторичного компенсаторного усиления артериального кровоснабжения печени. Признаки преходящих перфузионных нарушений в паренхиме печени. Спленомегалия. Дополнительная долька селезенки. Умеренное утолщение стенок тонкой кишки (вероятно, на фоне нарушения венозного оттока). Малый асцит.

Видеоколоноскопия от 28.07.2021 г.: Изъязвления подвздошной кишки, очаговая гиперплазия сигмовидной кишки, долихосигма.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования был выставлен окончательный диагноз:

Основной: Тотальный тромбоз вен портальной системы от 03.07.2021 г. смешанного генеза (мутация гена *PAI-1* активатора плазминогена (серпин) + прием КОК + постковидный синдром).

Рис. 1. СКТ органов брюшной полости с контрастированием. Тромбоз основного ствола воротной вены на всем протяжении

Рис. 2. СКТ органов брюшной полости с контрастированием. Развитие коллатерального венозного кровотока в воротах печени

Осложнения: Портальная гипертензия (расширение селезеночной вены, спленомегалия, малый асцит). Вторичный гепатит (на фоне тромбоза вен портальной системы), активность 1-й степени. Гепатоцеллюлярная недостаточность 1-й степени. Вторичный эрозивный терминальный илеит смешанной этиологии (НПВП-ассоциированный + нарушение венозного оттока). Полидефицитная (железо-, фолиеводефицитная) анемия 2-й степени.

Сопутствующий: Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* и дуоденогастральным рефлюксом, обострение. Очаговая гиперплазия сигмовидной кишки на фоне долихосигмы.

С 10.07.2021 г. по 23.07.2021 г. в хирургическом отделении пациентка получала следующее лечение: эноксапарин, кеторолак, омепразол, диклофенак, аспирин, УДХК, с 23.07.2021 г. по 03.08.2021 г. в гастроэнтерологическом отделении: дротаверин, кеторолак, адеметионин, омепразол, ацетилсалициловая кислота, УДХК, железа 3-гидроксидполимальтозат, фолиевая кислота, ребамипид.

Пациентка выписана 03.08.2021 г. с улучшением состояния. На фоне проведенной терапии наблюдались уменьшение абдоминального болевого синдрома, регресс лабораторных синдромов (цитолиза, холестаза, общевоспалительного), а также коагулопатии на фоне применения антикоагулянтов.

При выписке было рекомендовано: диспансерный учет у терапевта, наблюдение гематолога и гинеколога (с целью подбора метода контрацепции с учетом противопоказания для приема КОК), прием дабигатрана этексилата, ацетилсалициловой кислоты под контролем коагулограммы (протромбиновый индекс, D-димер, антитромбин-III 1 раз в месяц), ребамипида, железа 3-гидроксидполимальтозата (гемоглобин не менее 120 г/л), фолиевой кислоты. Начать прием витаминов группы В (цианокобаламин, пиридоксин, тиамин), при болях принимать гиосцина бутилбромид (при неэффективности метамизол натрия 500 мг однократно). Запланировать эрадикационную терапию 1-й линии не ранее чем через 6 месяцев: амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день, эзомепразол 20 мг 2 раза в день 14 дней с последующим контролем эффективности эрадикационной терапии путем сдачи кала на *Helicobacter pylori* через 2 месяца после эрадикационной терапии. Контрольное УЗИ органов брюшной полости с эластометрией печени и колоноскопия через 12 месяцев.

Обсуждение

Основная роль в развитии тромбозов редкой локализации принадлежит генетическим дефектам в системе гемостаза. Часто генетическим аномалиям сопутствуют приобретенные [6], что и описано в данном клиническом случае. У пациентки был диагностирован тотальный тромбоз вен портальной системы, который возник на фоне мутации гена *PAI-1* активатора плазминогена (серпин). Наличие наследственной тромбофилии усугубилось приемом КОК, содержащих в своем составе эстроген (этинилэстрадиол) и гестаген (дроспиренон). Эстрогены

обладают способностью к вазодилатации, что приводит к венозному застою. Кроме того, известно, что эстрогены увеличивают концентрацию VIII фактора, снижают уровень антитромбина III, протеина С и усиливают образование тромбина. Гестагены также оказывают существенное влияние на риск венозного тромбоза. Имеются данные об усилении ими тромботической активности эстрогенов [7].

Одним из клинически значимых нарушений у пациентов с COVID-19 является коагулопатия, характеризующаяся повышением концентрации фибриногена, протромбина и D-димера в плазме крови [8]. У описанной пациентки в анамнезе указывается новая коронавирусная инфекция, которая, очевидно, вызвала увеличение данных показателей и нарушения в системе гемостаза.

В условиях пандемии пациенткам, нуждающимся в контрацепции, но не желающим установить внутриматочную спираль, важно выбрать оптимальный метод регуляции репродуктивной функции. Существуют алгоритмы ведения женщин с диагнозом COVID-19, принимающих КОК, предложенные группой экспертов медицинских научных сообществ Испании. Согласно этим рекомендациям, при наличии факторов риска развития тромбоза (наследственная предрасположенность, сахарный диабет, пожилой возраст, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, продолжительный стаж курения и т.д.), рекомендуется перейти на препараты, содержащие в своем составе прогестаген, в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в профилактических дозах. Госпитализированным пациенткам, а также пациенткам в тяжелом состоянии рекомендуется прекратить прием КОК и начать использование НМГ в соответствии с протоколами лечения [9, 10].

Отсутствие полной ясности в понимании патогенеза абдоминальной (в том числе сосудистой) патологии у перенесших COVID-19, а также четкости в лечебных подходах при ТВВ предопределяет необходимость продолжения сбора клинических наблюдений данного состояния с целью разработки лечебно-диагностического алгоритма ведения таких больных [11, 12].

Заключение

Вопросы, касающиеся назначения КОК в условиях распространения инфекции COVID-19, до сих пор остаются нерешенными. Имеющиеся рекомендации вызывают сомнения в связи с недостаточной доказательной базой исследований. Рекомендации о продолжении приема КОК у пациенток с COVID-19 игнорируют тот факт, что при данном заболевании возможны нарушения свертывания крови, которые предполагают состояние гиперкоагуляции. Решение о продолжении применения КОК должно быть принято с учетом индивидуальных особенностей пациенток. Особого внимания при этом требуют пациентки с врожденными аномалиями системы гемостаза.

Литература/References

1. *Samant H., Asafo-Agyei K.O., Garfield K.* Portal vein thrombosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 14, 2021.
2. *Valeriani E., Riva N., Di Nisio M., Ageno W.* Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. Vasc. Health Risk Manag. 2019; 15: 449-61. https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S197732.
3. *Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T., Panayiotakopoulos G., Politou M.* Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2018; 24(2): 217-25. https://dx.doi.org/10.1177/1076029616683802.
4. *Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E.* A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 141(3): 287-94. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12455.
5. *Казанцев А.Н.* Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(4): 2931. [Kazantsev A.N. Thrombectomy vs conservative therapy in patients with COVID-19. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(4): 2931. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2931.
6. *Макацария А.Д., Акиньшина С.В.* Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8(2): 97-111. [Makatsariya A.D., Akinshina S.V. Thrombosis of unusual sites and thrombophilia. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2014; 8(2): 97-111 (in Russian)].
7. *Кузнецов М.Р., Папышева О.В.* Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбоэмболические осложнения: какова взаимосвязь? Доктор. Ру. 2019; 11: 68-73. [Kuznetsov M.R., Papysheva O.V. Menopausal hormone therapy and venous thromboembolic complications: what is the relationship? Doctor.Ru. 2019; (11): 68-73. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73.
8. *Маркелов М.И., Безнощенко О.С., Иванец Т.Ю., Пыregов А.В., Есаян Р.М., Гаврилова Т.Ю., Кречетова Л.В.* Особенности системы плазменного гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 138-44. [Markelov M.I., Beznoschenko O.S., Ivanets T.Yu., Pyregov A.V., Esayan R.M., Gavrilova T.Yu., Krechetova L.B. Features of the plasma hemostasis system in patients with the novel coronavirus infection COVID-19. Obstetrics and Gynecology. 2020; (9): 138-44. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.138-144.
9. *Лиманова О.А., Громова О.А., Федотова Л.Э.* Комбинированная оральная контрацепция и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): вопросы взаимодействия лекарственных средств. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2020; 3: 30-9. [Limanova O.A., Gromova O.A., Fedotova L.E. Combined oral contraception and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): drug interaction issues. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2020; (3): 30-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.37489/2587-7836-2020-3-30-39.
10. *Kow C.S., Mustafa Z.U., Hasan S.S.* The use of combined hormonal contraceptives amid the COVID-19 pandemic. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2021; 26(1): 85-6. https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2020.1849618.
11. *Шкляев А.Е., Фатхиева А.Р., Бессонов А.Г., Зыков С.Ю., Малахова И.Г.* Цирроз печени вследствие тромбоза воротной, верхней брыжеечной и селезеночной вен: пятилетняя динамика. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021; 16(4): 427-9. [Shklyaev A.E., Fatkhieva A.R., Bessonov A.G., Zykov S.Yu., Malakhova I.G. Liver cirrhosis due to thrombosis of the portal, superior mesenteric and splenic veins: a five-year dynamics. Medical News of North Caucasus. 2021; 16(4): 427-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2021.16104.

12. *Шкляев А.Е., Бессонов А.Г., Чушьялова Д.А., Михайлова М.Д., Мелешкина М.В.* Сочетание новой коронавирусной инфекции COVID-19 и псевдомембранозного колита в раннем послеродовом периоде: клиническое наблюдение. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 232-6. [Shklyaev A.E., Bessonov A.G., Chushyalova D.A., Mikhailova M.D., Meleshkina M.V. Features of the course of coronovirus infection against the background of pseudomembranous colitis in the early postpartum period: clinical observation. Obstetrics and Gynecology. 2021; (9): 232-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.232-236.

Поступила 12.01.2022
Принята в печать 26.01.2023
Received 12.01.2022
Accepted 26.01.2023

Сведения об авторах:
Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, +7(3412)52-62-01, shklyaevaleksey@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4479-508X, 426056, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
Фатхиева Алина Ранисовна, студент, Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, +7(922)509-42-66, alifathi98@mail.ru, 426056, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
Бессонов Алексей Геннадьевич, к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением, Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР, +7(3412)46-52-92, besson_alex@mail.ru, 426039, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57.
Мелешкина Мария Владимировна, врач-гастроэнтеролог, Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР, +7(3412)46-52-92, 426039, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57.
Зыков Сергей Юрьевич, врач-рентгенолог, Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР, +7(904)314-67-56, sergeyzykov1977@gmail.com, 426039, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57.
Автор, ответственный за переписку: Алина Ранисовна Фатхиева, alifathi98@mail.ru

Authors' information:
Alexey E. Shklyaev, Dr. Med. Sci., Professor, Professor at the Department of Faculty Therapy with courses of endocrinology and hematology, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(3412)52-62-01, shklyaevaleksey@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4479-508X, 426056, Russia, Izhevsk, Kommunarov str., 281.
Alina R. Fatkhieva, student, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(922)509-42-66, alifathi98@mail.ru, 426056, Russia, Izhevsk, Kommunarov str., 281.
Alexey G. Bessonov, PhD, Head of the Gastroenterology Department, First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, +7(3412)46-52-92, besson_alex@mail.ru, Russia, 426039, Izhevsk, Votkinskoe highway str., 57.
Maria V. Meleshkina, gastroenterologist, First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, +7(3412)46-52-92, 426039, Russia, Izhevsk, Votkinskoe highway str., 57.
Sergey Yu. Zykov, radiologist, First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, +7(904)314-67-56, sergeyzykov1977@gmail.com, 426039, Russia, Izhevsk, Votkinskoe highway str., 57.
Corresponding author: Alina R. Fatkhieva, alifathi98@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. **Статьи принимаются на двух языках: русском и английском.** Статья должна иметь официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью. Помимо документов сопровождения и самой статьи, оформленной в соответствии с правилами журнала, необходимо прислать статью без ФИО авторов, названия учреждения, сведений об авторах и другой идентифицирующей информации. Название файла «ослепленной» статьи должно содержать первое слово названия статьи и «для рецензии».

1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы. Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы могут быть направлены в отсканированном виде или обычной почтой.

1.2. На первой странице вначале пишут инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.

1.3. К каждой статье прилагается резюме. Резюме к оригинальной статье должно быть структурировано следующим образом: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. Резюме к обзорной статье должно содержать краткое изложение и соответствовать структуре статьи. Резюме к статье «Заметки из практики» включает актуальность, описание клинического наблюдения и заключение. После резюме следуют ключевые слова (при выборе ключевых слов рекомендуем руководствоваться словарем ключевых слов MeSH). Резюме и ключевые слова печатаются курсивом, без отступа, рубрики отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом, объемом 1500 знаков.

1.3.1. Реферат и аннотацию формируют по ГОСТ Р 7.0.99-2018 Реферат и аннотация. Общие требования. Объем реферата, как правило, не превышает 250 слов

Ключевые слова (словосочетания) должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Как правило, не применяют обобщенные и многозначные слова, а также словосочетания, содержащие причастные обороты.

Количество ключевых слов (словосочетаний), как правило, не должно превышать 10–15 слов (словосочетаний). Их приводят, предваряя словами «Ключевые слова:» («Keywords:») и отделяют друг от друга запятой. После ключевых слов точку не ставят.

1.4. После резюме должны быть представлены данные о каждом из авторов: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор; служебный почтовый адрес с индексом; телефон; e-mail (на русском и английском языке.

1.4.1. Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУВО, ПАО, АО и т. п.);
- адрес учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (город и страна);
- электронный адрес автора (e-mail);
- Открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации или учреждения, где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес и телефон автора приводят без слов «e-mail», «тел», после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет» (https://orcid.org/0000-0002-9166-9361). В конце ORCID точку не ставят.

Вариант 1

Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., заведующая лабораторией онкологической генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Olga V. Burmenskaya, Dr. Sci. (Bio), Head of the Laboratory of Oncological Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Вариант 2

Светлана Юрьевна Барсукова[1], Сергей Николаевич Левин [2]

[1] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия, svbars@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2696-4882

[2] Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия, levin.sergey.n@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3881-3579

Возможно приведение электронного адреса только одного автора, с которым планируется переписка, или отдельное указание автора для корреспонденции по форме: «Автор, ответственный за переписку:» («Corresponding author:»).

Это указание рекомендуется размещать после всех сведений об авторах на отдельной строке.

Пример

Автор, ответственный за переписку: Иван Васильевич Перов, ivp@mail.ru

Corresponding author: Ivan V. Perov, ivp@mail.ru

Авторам, публикующимся впервые, рекомендуется использовать стандарт BSI (Британский Институт Стандартов / British Standards Institution). Для транслитерации можно использовать сервис транслитерации на сайте https://translit.ru/ru/.

1.5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 12 стр., заметок из практики – 5. В статье должно быть не более 3 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.

1.6. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы. Для написания оригинальных статей используются рекомендации по представлению результатов конкретных видов исследований, размещенных в сети EQUATOR Network, например, CONSORT для рандомизированных испытаний, TRIPOD, STROBE и STARD для прогностических, обсервационных и диагностических исследований, соответственно, систематических обзоров и мета-анализов – стандарты PRISMA. Также рекомендуется воспользоваться учебным пособием Н.Г. Поповой, Н.Н Коптяевой «Академическое письмо: статьи IMRAD» (Попова Н.Г., Коптяева Н.Н. Академическое письмо: статьи IMRAD. Учебное пособие для аспирантов и научных сотрудников естественнонаучных специальностей. Екатеринбург: ИФиП УрО РАН, 2015. 160 с.).

Середа А.П., Андрианова М.А. Рекомендации по оформлению дизайна исследования. Травматология и ортопедия России. 2019;25(3):165-184. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184

- *Обратить внимание на введение, в частности, обоснование исследования*
- *Обратить внимание на представление методов исследования, в частности статистических*

1.7. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Не рекомендуем использовать сокращения в названии статьи.

1.8. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.
Статьи направлять в электронном виде: E-mail: aig@oparina4.ru

1.9. Названия микроорганизмов прописываются на латыни и курсивом.

1.10. Требования к представлению статистического анализа:

Методы статистического анализа, использованные в исследовании, должны быть описаны в подразделе «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы». Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. Описание и представление результатов статистического анализа должны соответствовать Руководству "Статистический анализ и методы в публикуемой литературе" (САМПЛ).

2. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. В оригинальных статьях цитируется не более 30 источников, в обзорах – не более 50.
   2.1. Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) (см. приложение).
   2.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.
   2.3. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.
   2.4. Ссылки на диссертации, рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.
3. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.
4. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается по тексту и отдельным файлом.
   4.1. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.
   4.2. Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.
   4.3. Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).
   4.4. Размер снимка должен быть не менее 1500*1500 пикселей.
   4.5. Объект съемки должен быть в фокусе.
5. Авторство.
   5.1. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами с указанием роли каждого.

Пример:

- Концепция и дизайн исследования– И.И. Иванов, С.С. Сидоров
- Сбор и обработка материала– П.П. Петров
- Статистическая обработка данных– П.П. Петров
- Написание текста– С.С. Сидоров
- Редактирование– И.И. Иванов

Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

   5.2. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICJME.
6. Корректура авторам не высылается.
7. Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.
8. Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан предоставить редактору копию цитируемой статьи.
9. Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации.
10. Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных (например, Хельсинская Декларация ВМА; политика НИЗ по проведению исследований на животных; директива ЕС по исследованиям на животных). Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.

Одобрение Этического комитета для всех статей с изучением людей. Авторы должны указать, что исследование было одобрено Этическим Комитетом организации/учреждения

11. Согласие пациентов на публикацию. Пациент(ы) подписал(и) информированное согласие на публикацию своих данных (и изображений).
    11.1. Благодарности. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи.
    11.2. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовки обзора или лекции (название выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
    11.3. Информация о конфликте интересов. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (см. рекомендации ICJME).
12. При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.
13. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Редакционная коллегия журнала при рассмотрении статьи может произвести проверку материала с помощью системы Антиплагиат. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.
14. При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), принципами EASE и «Singapore Statement on Research Integrity».
15. Авторам рекомендуем предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID.
16. При получении рецензии следует внимательно ознакомиться и отвечать по пунктам, вносить исправления в полученный от редакции вариант статьи и выделять цветом измененный фрагмент.
17. **Обмен исследовательскими данными.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.
18. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

Статьи направлять по адресу:

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»
E-mail: aig@oparina4.ru

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://presskiosk.ru

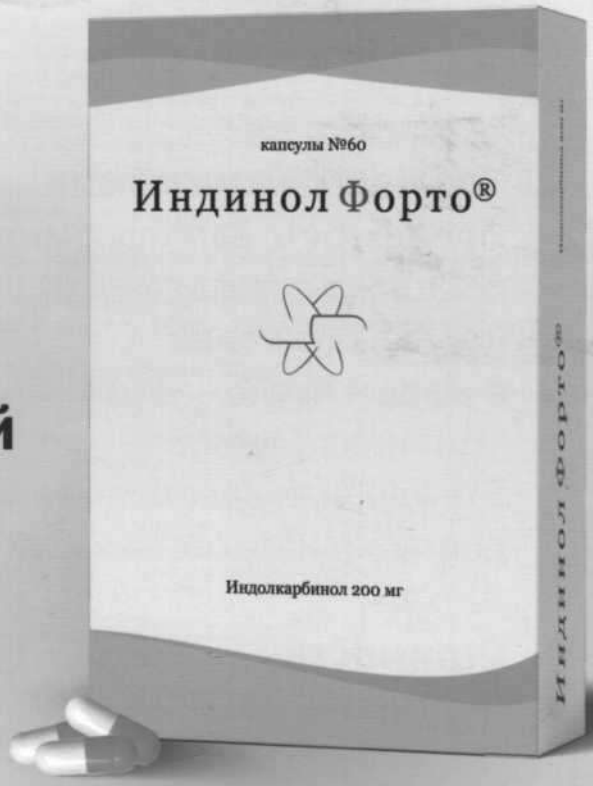
16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Индинол Форто®-

единственный назначаемый в России лекарственный препарат на основе индолкарбинола для лечения циклической масталгии и мастопатии[1]



- ✓ 1 капсула
- ✓ 2 раза в день
- ✓ 6 месяцев[2]

acino

РЕКЛАМА
INO/RU/062022/471

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИНДИНОЛ ФОРТО®
Регистрационное удостоверение: ЛП 002010- 260422. **Торговое наименование:** Индинол Форто®. **Группировочное наименование:** индолкарбинол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** 1 капсула содержит активное вещество – индолкарбинол (интринол) – 0,200 г. **Фармакотерапевтическая группа:** эстрогеновых рецепторов модулятор селективный. **Код АТХ:** G03XC. **Показания к применению.** Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы. **Способ применения и рекомендуемые дозы.** Внутрь, 2 раза в сутки по 200 мг. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Капсулы принимают перед едой. **Длительность курса лечения:** 6 месяцев. **Побочное действие.** Со стороны репродуктивной системы: нарушения менструального цикла в виде удлинения или укорочения. Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций (НР) усугубляются, или Вы заметили любые другие НР, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. **Условия отпуска из аптек:** отпускается по рецепту. **Срок годности:** 2 года. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИНДИНОЛ ФОРТО®.
Организация, принимающая претензии: ООО «Ацино Рус». 129110, Россия, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, пом. I. **Телефон:** +7 (495) 502-92-47. **E-Mail:** medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss, quality_rus@acino.swiss

1. Мониторинг гинекологов и маммологов. IPSOS. 2021.
2. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Индинол Форто®, номер РУ: ЛП-002010-260422.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОБРАТИТЕСЬ К СПЕЦИАЛИСТУ