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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология

1 /2023

Scientific and practical journal
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
(Moscow)

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

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

акушерство и гинекология

1 /2023

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»

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

Дата выхода 31.01.2023

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа Инновации»

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

Размещение рекламы:
ООО "Бионика Медиа Инновации"

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

Руководитель направления Женское здоровье: О.А. Михно

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

Арт-директор: М.А. Лындина

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

Корректор — Е.В. Селиверстова

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

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

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

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

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal

1 /2023

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

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

FOUNDERS

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

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

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

Date of issue 31.01.2023

PUBLISHER
Bionika Media Innovations Ltd.
Address for correspondence:
30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: O.O. Goryainova

Advertising
Bionika Media Innovations Ltd.
Head of the department of advertising in the medical press:
N.I. Divlekeeva
Head of direction Women's health:
O.A. Mikhno

The department of advertising in the medical press:
A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva
Art Director: M.A. Lyndina
Department of design and page-proofs:
M.N. Grigoryeva, M.I. Polyakova

Proof reader – E.V. Seliverstova

Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Open price
Indexes in Russian Post
ПР282 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed in LLC "Salon of operative printing", 300041, Tula region, Tula, Soifer str., house 6, letter D, office 2.16/fl.2

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

CLINICAL NOTES

ОБЗОРЫ

Л.И. МОСКВИЧЕВА

РОЛЬ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ ФОКУСИРОВАННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью в гинекологической практике и ведущей причиной выполнения гистерэктомии. Данная патология имеет клинические проявления у каждой третьей пациентки, способствует снижению качества жизни и уровня фертильности женщин репродуктивного возраста, а также в значительной степени влияет на объем человеческого потенциала любой страны. В настоящее время для лечения миомы матки могут быть применены различные медикаментозные, хирургические, интервенционные, абляционные методы, отличающиеся характером воздействия, критериями отбора пациенток, требуемым уровнем технической оснащенности и экономическими характеристиками. В связи с активным внедрением в широкую практику современных минимально травматичных локальных методов лечения особый интерес вызывает возможность проведения у больных миомой матки высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии – неинвазивного метода термической абляции солидных новообразований различной локализации. В литературном обзоре представлены возможности применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии у пациенток с миомой матки; выделены преимущества и недостатки данного вида локального термического воздействия при лечении доброкачественной опухолевой патологии матки; определены показания и противопоказания к высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии; описаны основные осложнения проведения ультразвуковой абляции и способы их предотвращения; выявлены критерии эффективности лечения как со стороны общих соматических характеристик организма женщины, так и биологических особенностей миоматозного узла и параметров проведения процедуры; продемонстрированы клинические результаты локального лечения (динамика размеров опухоли, уровня болевого синдрома, объема меноррагии) и его влияние на репродуктивные способности женщины.

Заключение: *На основании настоящего исследования показано, что высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия может быть рассмотрена в качестве доступного, эффективного, относительно безопасного способа лечения больных миомой матки.*

Ключевые слова: *бесплодие, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, дисменорея, миома матки, термическая абляция, HIFU.*

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Москвичева Л.И. Роль высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в лечении пациенток с миомой матки. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 5-12
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.240

L.I. MOSKVICHEVA

THE ROLE OF HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND TREATMENT IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Uterine myoma is the most common benign tumor in gynecological practice and the leading cause of hysterectomy. This pathology has clinical manifestations in every three female patients, decreases quality of life and level of fertility in reproductive-aged women, and also substantially affects the human potential of any country. Uterine fibroids can be now treated with various medical, surgical, interventional, and ablative methods that differ in the nature of their impact, in the criteria for selecting female patients, in the required level of technical equipment, and in economic characteristics. In connection with to the active introduction of modern minimally traumatic local treatments into wide practice, high-intensity focused ultrasound therapy, a non-invasive thermal ablation technique for solid neoplasms at various sites, is of particular interest to patients with uterine myoma. The literature

review presents the possibilities of using high-intensity focused ultrasound therapy in patients with uterine myoma; highlights the advantages and disadvantages of this type of local thermal effect in the treatment of a benign uterine tumor; determines indications for and contraindications to high-intensity focused ultrasound therapy; describes the main complications of ultrasound ablation and ways for their prevention; identifies criteria for the efficiency of treatment, as viewed from both the general somatic characteristics of a woman and the biological characteristics of a myomatous node and the parameters of the procedure; and demonstrates the clinical results of local treatment (the time course of changes in tumor sizes, pain syndrome level, menorrhagia volume) and its impact on female reproductive abilities.

Conclusion: *The present study has shown that high-intensity focused ultrasound therapy can be considered as an affordable, effective, relatively safe method to treat patients with uterine myoma.*

Keywords: *infertility, high-intensity focused ultrasound therapy, dysmenorrhea, uterine myoma, thermal ablation, HIFU.*

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

For citation: Moskvicheva L.I. The role of high-intensity focused ultrasound treatment in patients with uterine myoma. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 5-12 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.240

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью в гинекологической практике, частота встречаемости которой у женщин 50-летнего возраста достигает 70–80% [1]. В качестве основных факторов, оказывающих влияние на развитие данного заболевания, рассматривают расовую принадлежность, возраст, срок менархе, прием гормональных контрацептивов, кофеина и алкоголя, курение, семейный анамнез, репродуктивный статус [2]. В зависимости от морфологических характеристик данные опухоли могут быть представлены простой, пролиферирующей миомой, предсаркомой матки [3].

Клинические проявления миомы матки зависят от ее размера и расположения (подслизистая, интрамуральная, субсерозная). Данная опухоль является эстрогензависимой и может быть подвержена различным дегенеративным изменениям в процессе роста, что приводит к выраженной вариабельности ее структуры при использовании различных методов визуализации [4]. Симптомы наличия миомы матки наблюдаются у 30–40% пациенток и могут быть представлены меноррагией с развитием анемии, дисменореей, тазовыми болями, симптомами сдавления кишечника и мочевого пузыря (вздутие живота, ложные позывы к дефекации, учащенное мочеиспускание, недержание мочи), мочеточников (гидронефротическая трансформация почек), подвздошных сосудов [5].

Миоматозные узлы, значительно деформирующие контур полости матки, могут способствовать развитию бесплодия и повторных самопроизвольных абортов [6]. Основными механизмами снижения фертильности при миоме матки являются: анатомические нарушения и изменение функции эндометрия; повышение сократительной способности матки; нарушение кровоснабжения эндометрия и миометрия; локальные эндокринные и паракринные молекулярные изменения, затрудняющие транспорт гамет и имплантацию бластоцисты [7].

Кроме того, наличие миомы матки ассоциируется с преждевременными родами, первичным кесаревым сечением, тазовым предлежанием плода, низкой массой тела младенцев при рождении [8, 9].

В настоящее время для лечения миомы матки применяются различные методы: медикаментозный (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона), хирургический (гистерэктомия и миомэктомия лапаротомным, лапароскопическим, гистероскопическим доступами), интервенционный (эмболизация маточных артерий (ЭМА)), абляционный (радиочастотная и микроволновая абляция, криомиолиз, лазерная абляция, интерстициальная лазерная фотокоагуляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU-терапия)) [10]. Каждый из них характеризуется различными особенностями выполнения/проведения, строгими критериями отбора пациенток, определенным уровнем эффективности и безопасности, технической оснащенности и экономичности.

В связи с активным внедрением в практику минимально травматичных локальных методов воздействия особый интерес сегодня вызывает возможность проведения у больных миомой матки HIFU-терапии – неинвазивного метода термической абляции солидных новообразований различной локализации.

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия)

HIFU-терапия основана на развитии в ткани ряда биологических эффектов при фокусировке ультразвуковых лучей в одной зоне. Для достижения коагуляционного некроза интенсивность ультразвука во время процедуры достигает 10 000 Вт/см^2 [11]. Помимо непосредственного термического эффекта, при проведении HIFU-терапии в области воздействия возникают явления акустической кавитации, деструкция кровеносных сосудов диаметром менее 5 мм, активация коагуляционного каскада, иммуностимуляция [12–15].

Основными преимуществами данного метода абляции являются полная неинвазивность, деликатность воздействия, отсутствие влияния на окружающие целевую зону ткани и физиологические процессы в организме в целом, возможность многократного повторения процедуры и проведения лечения в амбулаторных условиях. К недостаткам HIFU-терапии могут быть отнесены значительная продолжительность лечения крупных очагов, ограниченное фокусное расстояние аппаратов, влияние на процесс абляции дыхательных движений, выраженное снижение эффективности лечения образований, расположенных вблизи крупных кровеносных сосудов, за счет эффекта теплоотведения, невозможность применения для терапии патологических образований газосодержащих органов [16–19].

В настоящее время HIFU-терапия миомы матки может быть выполнена под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ) (MRgFUS) или ультразвукового исследования (УЗИ) (USgHIFU); однако только первый вариант абляции был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (The Food and Drug Administration, FDA) для лечения данной патологии [16, 17]. В Российской Федерации возможность проведения MRgFUS у пациенток с миомой матки в качестве метода органосохраняющего лечения при наличии условий и отсутствии противопоказаний указана в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения по лечению данной патологии от 2020 г. с уровнем достоверности доказательств 4 [20]. Однако ввиду высокой стоимости оборудования в нашей стране данный метод не нашел широкого клинического применения.

Возможности применения HIFU-терапии у пациенток с миомой матки

Показанием к проведению HIFU-терапии миомы матки является симптоматическая форма болезни. Абсолютные противопоказания к неинвазивной термической абляции включают: подозрение на злокачественность процесса, беременность, острый воспалительный процесс органов брюшной полости, забрюшинного пространства или таза, отсутствие приемлемого акустического доступа к патологическому образованию, например, в результате расположения подпаянных петель кишки на пути ультразвукового пучка, декомпенсированная сопутствующая соматическая патология, невозможность длительного поддержания требуемого во время процедуры неподвижного положения тела, противопоказания к проведению МРТ (ферромагнитные имплантаты, кардиостимуляторы, металлические инородные тела) [21].

В качестве относительных противопоказаний к HIFU-терапии миомы матки рассматривают: наличие 5 и более миом, диаметр опухоли более 10 см, грубые рубцовые изменения на коже передней брюшной стенки в области акустического окна, расположение миоматозного узла вблизи крестца (более 12–13 см от кожи передней брюшной стенки), наличие субсерозной миомы на тонкой ножке в связи с риском повреждения питающей ножки, некроза и отделения опухоли (однако имеются единичные сообщения о безопасности проведения абляции при данном расположении узла), общие противопоказания к применению МР-контрастных средств, прием препаратов для экстренной контрацепции (улипристала ацетата), III тип миомы по Funaki, периферическая кальцификация опухоли [22, 23]. Если у пациентки стоит внутриматочная спираль, то ее удаляют до начала лечения.

В 2007 г. Funaki K. et al. предложили классифицировать миомы матки на 3 типа в зависимости от интенсивности сигнала на Т2-взвешенных МР-изображениях, по сравнению с нормальным миометрием: 1-й тип – гипоинтенсивные; 2-й тип – изоинтенсивные; 3-й тип – гиперинтенсивные. Отношение полученного объема некроза к общему объему миоматозного узла 3-го типа было самым низким среди всех вариантов ($P<0,01$). Авторы сделали вывод о том, что эффективность MRgFUS обратно коррелирует с интенсивностью сигнала Т2-взвешенных МР-изображений и наличие миомы матки 3-го типа является критерием исключения пациентов от проведения HIFU [24].

Кроме того, исследование Yeo S.Y. (2017) показало, что наличие в миоматозном узле периферического ободка с высокой интенсивностью сигнала на Т2-взвешенных изображениях, возникающего в результате расширения венозных или лимфатических сосудов и выраженного отека ткани, значительно снижает терапевтический ответ на MRgFUS [25].

В качестве основных осложнений HIFU-терапии миомы матки описывают боли в животе и пояснице, ожоги кожи, очаговый отек мягких тканей передней брюшной стенки, болевые ощущения и парестезии в нижних конечностях в результате временного раздражения или повреждения седалищного нерва, эндометрит, тромбоз глубоких вен, перфорацию кишечника [26, 27]. Проведение данного вида абляции в 58% случаев может способствовать появлению или увеличению объема нерегулярных маточных кровотечений в связи с изгнанием некротизированной ткани [28].

Наличие рубцов на коже передней брюшной стенки может ограничить акустический доступ и привести к термическому повреждению мягких тканей данной области. Для профилактики развития осложнений термического воздействия могут быть использованы накожные акустические патчи (водостойкие полиэтиленовые пластыри), изменение общего угла наклона излучающего комплекса, отключение части активных излучателей [29, 30]. Для минимизации риска повреждения нервных сплетений и костей таза при планировании лечения обращают внимание на расстояние между дорзальной поверхностью миоматозного узла и крестцом, которое не должно быть менее 4 см [31]. В случае расположения петель кишечника перед маткой их отводят посредством наполнения мочевого пузыря и/или прямой кишки физиологическим раствором,

а также использования эластичных баллонов с дегазированной водой [32].

Процедура HIFU-терапии состоит из трех основных этапов: разметки опухолевого очага и планирования воздействия, самой инсонации, контрольного обследования (УЗИ или контрастно-усиленной МРТ) для оценки объема полученной зоны абляции [11]. Само воздействие осуществляется под анальгезией и седацией на уровне 3–4 по шкале Ramsay. В настоящее время для проведения MRgFUS миомы матки используют аппараты ExAblate 2000 (InSightec, Haifa, Israel), ExAblate 2100 (InSightec, Haifa, Israel) и Sonalleve MR-HIFU (Philips Medical Systems, Vantaa, Finland); USgHIFU – JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System и JC 200 (Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd., China) [33, 34].

Критериями клинического успеха проведения HIFU-терапии у пациенток с миомой матки являются уменьшение объема патологического очага и выраженности симптомов заболевания, а также повышение качества жизни пациенток. По данным Peregrino P.F.M. et al. (2017), проведение MRgFUS позволяет получить уменьшение объема миомы матки в диапазоне от 9,3 до 90%, снижение выраженности клинической симптоматики по шкале оценки тяжести симптомов (Symptom Severity Score, SSS) на 32–74%, увеличить качество жизни, определяемое при помощи опросника UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire), на 20–47% [27]. Исследователи отмечают прямую корреляционную связь между значением коэффициента некровоснабжаемого объема (nonperfused volume, NPV – отношение объема полученной после лечения зоны абляции к общему объему миоматозного узла, выраженное в процентах) и степенью разрешения клинических симптомов; причем более выраженный терапевтический эффект имеет место у пациентов с NPV более 50–60% [35]. В работе Park M.J. (2014) было показано, что 3-месячный коэффициент уменьшения объема миомы матки достоверно выше у пациенток с NPV более 80% по сравнению с больными с NPV менее 80% (P=0,002); однако статистически значимой разницы в степени снижения выраженности симптомов болезни в данных группах отмечено не было (P=0,097) [36].

По данным ряда авторов, значение коэффициента NPV в наибольшей степени зависит от следующих признаков: диаметр и объем миомы матки, толщина подкожной жировой клетчатки и индекс массы тела пациентки, расстояние от кожи до вентральной поверхности опухоли, тип миомы по Funaki, положение миомы относительно анатомических частей и слоев матки, возраст пациентки [37–40]. Энергия ультразвука в значительной степени ослабляется подкожным жировым слоем, что влияет на эффективность нагрева целевой области и увеличивает время инсонации. Увеличение расстояния от кожи до опухоли приводит к удлинению пути распространения ультразвуковых волн и выраженному затуханию энергии. Кроме того, глубина расположения опухоли влияет на достижимость миомы, так как терапевтические преобразователи в аппаратах HIFU имеют фиксированное фокусное расстояние [39]. Миоматозные узлы, расположенные в области дна антевертированной матки, характеризуются высокой доступностью для неинвазивной абляции, а положение миомы в непосредственной близости от мочевого пузыря (наличие дизурических явлений у пациентки) является благоприятным фактором с точки зрения эффективности терапии в связи с минимальными явлениями затухания ультразвука при прохождении через наполненный мочевой пузырь [39, 41].

В своем исследовании Mindjuk I. et al. (2015) отмечают отсутствие клинического эффекта или ухудшение симптоматики после проведения MRgFUS, требующее реализации других методов лечения у 12,7% пациенток с миомой матки при среднем периоде наблюдения в 19,4 месяца [42]. По данным Funaki K. (2009), частота реинтервенции зависит от типа миомы матки в зависимости от интенсивности МР-сигнала на T2WI. Частота проведения повторного лечения за 2-летний период наблюдения у больных с низкой и средней интенсивностью сигнала миомы матки составляет 14,0%, с высокой – 21,6% [43]. Выраженную необходимость в проведении повторных вмешательств отметил и Froeling V. (2013) при оценке отдаленных результатов проспективного сравнительного исследования эффективности MRgFUS у 36 больных и ЭМА у 41 пациентки с симптоматической миомой матки. При медиане наблюдения, равной 61,9 месяца в группе рентгенэндоваскулярного вмешательства и 60,7 месяца в группе HIFU, частота реинтервенции составила 12,2 и 66,7% соответственно (P<0,001). При этом степень уменьшения симптомов болезни и улучшения качества жизни была достоверно выше у больных группы эмболизации (P=0,019 и P=0,049 соответственно) [44].

В 2018 г. Lozinski T. et al. продемонстрировали тенденцию к увеличению показателей эффективности лечения больных с симптоматической миомой матки при использовании комбинации MRgFUS и окситоцина. Больным исследуемой группы вводили 40МЕ окситоцина, разведенного в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия в течение всей процедуры внутривенно со скоростью 5 мл/мин. Все пациенты получали MRgFUS на аппарате Sonalleve. Среднее время процедуры составляло 220 минут, время инсонации – 111 минут. Авторы отметили статистически достоверную разницу NPV через 6 месяцев после процедуры у пациентов, получающих окситоцин во время HIFU-терапии, в сравнении с больными группы самостоятельного локального лечения (76,2% против 62,8%, P=0,0019). Однако изменение объема миоматозных узлов не имело достоверных различий и составило 38,2 и 51,7% в контрольной и опытной группах соответственно (P=0,103) [32].

В работе Cui Y. (2019) показано отсутствие влияния HIFU на чувствительность эндометрия и уровень половых гормонов у пациенток с миомой матки. В исследование вошли 143 пациентки, которым была выполнена USgHIFU, и 123 пациента контрольной группы миомэктомии. Индексы

пульсации и сопротивления маточных артерий, а также значения сывороточных лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола не имели статистически достоверных различий в пред- и послеоперационном периоде в каждой группе и между группами (P>0,05) [45].

Сравнение эффективности, безопасности, энергетической эффективности параметров и времени проведения процедур MRgFUS и USgHIFU у пациенток с миомой матки проведено Wang Y. et al. в 2018 г. Полная абляция миомы (NPV=100%) была отмечена у 23,3% (10/43) больных группы МР-наведения и 43,1% (22/51) пациенток группы УЗ-контроля; однако среднее значение объема деструкции не имело достоверной разницы и составило 127,8 см^3 и 118,9 см^3 (P=0,632). Для получения полной абляции средний коэффициент энергетической эффективности для MRgFUS составил 5,1 Дж/мм^3, для USgHIFU – 4,7 Дж/мм^3 (P=0,165), при этом авторами выявлена отрицательная линейная корреляция между коэффициентом энергетической эффективности и объемом абляции при лечении миомы матки в обеих группах (P=0,016 и P=0,001 соответственно). Среднее время проведения процедур составило 174,5 и 114,4 минут в группах MRgFUS и USgHIFU (P=0,021), а средняя акустическая мощность – 310,2 и 391,6 Вт соответственно (P=0,048). Частота развития и характер осложнений не имели достоверной разницы между группами. Средняя величина редукции объема миомы составила 59,1 и 52,7% в группах MRgFUS и USgHIFU соответственно, а средний уровень тяжести симптомов по шкале SSS снизился с 26,6 до 14,6 в группе MRgFUS и с 25,3 до 15,1 в группе USgHIFU (P>0,05) [46].

В 2010 г. Rabinovici J. et al. описали исходы беременности у 51 пациентки с симптоматической миомой матки, получавших MRgFUS в 13 медицинских центрах 7 стран, включая США, Великобританию, Германию, Израиль и Японию. Среди них у 45% была одиночная миома, у 37% – 2–6 опухолей, у 14% – более 6 миом, у 4% – сочетанная с аденомиозом патология. Двадцать пациенток (39%) были старше 40 лет, 30 (58%) – не имели детородного анамнеза. Средний период времени от окончания лечения до момента зачатия составил 8 месяцев, живорождения имели место в 41% случаев беременности, а частота родов через естественные родовые пути составила 64%. Авторы отметили отсутствие каких-либо осложнений HIFU-терапии у пациенток во время беременности и родов [47].

По данным Zou M. et al. (2017), при проведении USgHIFU у больных миомой матки, планирующих беременность, частота ее наступления достигает 19,2%. В исследовании приняли участие 406 женщин, средний возраст которых составил 34,5 года. В 47% случаев на предоперационном этапе были диагностированы одиночные миомы, в 53% – множественные. Количество миоматозных узлов колебалось от 1 до 29, максимальный диаметр опухоли составил 16 см, средний – 5,4 см. Часть миом (9%) располагались субсерозно, 78,2% – интрамурально, 9% – в подслизистом слое, 3,8% – имели смешанный тип роста. HIFU-терапия проводилась под седацией препаратами фентанил и мидазолам. Во время лечения расстояние между зоной воздействия и нормальным эндометрием/серозной оболочкой поддерживалось на уровне 15 мм и более, средняя акустическая мощность воздействия составила 400 Вт. После HIFU средняя продолжительность до наступления беременности составила 5,6 месяца: 3 месяца и менее – у 7,5%, 3–6 месяцев – у 16,3%, более 6 месяцев – у 76,2% пациенток. Среди всех беременностей 95% являлись естественными, 5% – путем экстракорпорального оплодотворения. Среди 71 случая родов 19,2% проходили через естественные родовые пути, 80,8% – путем кесарева сечения, 95,8% являлись своевременными и 4,2% – преждевременными. Среднее время гестации составило 38,1 недели [48].

По результатам исследования Li J.S. (2017), проведение USgHIFU миомы матки на аппарате JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System позволило достичь частоты наступления беременности у 69,3% (131/189) пациенток, а самопроизвольного зачатия – у 95,4% (125/131) больных. Роды при доношенной беременности наблюдались у 76,3% (87/114) пациенток, а частота кесарева сечения составила 72,0% (67/93). Частота развития осложнений во время беременности и родов достигала 10,8 и 7,5% соответственно. Среди данных нежелательных явлений были выявлены плацентарная недостаточность, предлежание плаценты, внутрипеченочный холестаз, преждевременный разрыв плодных оболочек, аномальное увеличение кист яичников в III триместре беременности, истмико-цервикальная недостаточность, маточные кровотечения в 3-м периоде родов [49].

По данным ряда авторов, внедрение в широкую практику как MRgFUS, так и USgHIFU позволяет снизить общие затраты на лечение пациенток с миомой матки благодаря невысокому числу осложнений, возможности проведения лечения в амбулаторном режиме либо во время короткой госпитализации, ускоренному сроку реабилитации больных [50–54].

По данным O'Sullivan A.K. et al. (2009), ЭМА, MRgFUS, миомэктомия, гистерэктомия и фармакотерапевтическое лечение демонстрировали сопоставимые результаты по числу качественных лет жизни (QALYs) пациенток с диагнозом миомы матки – 17,39, 17,36, 17,31, 17,18 и 16,7 года соответственно. Однако фармакотерапия являлась наименее дорогостоящей стратегией (9200 долларов США на пациента), за ней следовали гистерэктомия (19 800 долларов), MRgFUS (27 300 долларов), ЭМА (28 900 долларов) и миомэктомия (35 100 долларов). Общие затраты на каждый полученный QALY составили 21 800 долларов США для гистерэктомии, 41 400 долларов США для MRgFUS и 54 200 долларов США для ЭМА. Миомэктомия была более дорогостоящей и менее эффективной, чем MRgFUS и ЭМА [51].

В исследовании Borah B.J. et al. (2014) продемонстрирована экономическая сопоставимость MRgFUS, миомэктомии и ЭМА при оценке прямых затрат на лечение 14 426 больных миомой матки в течение одного года. Скорректированная средняя

стоимость всех видов лечения в течение года была самой низкой для MRgFUS (19 763 доллара США, n=14); вторую позицию занимала миомэктомия (20 407 долларов, n=10320) и третью – ЭМА (25 019 долларов, n=4092). При этом полученные результаты не имели статистически значимых различий [52].

Аналогичные данные были получены в работе Cain-Nielsen A.H. et al. (2014), в которой экономическая эффективность была рассчитана в пересчете на доллары США за год жизни с поправкой на ее качество (QALY) в течение 5 лет. Были рассчитаны два типа затрат: только прямые и сумма прямых и косвенных затрат (производительность). В результате миомэктомия, MRgFUS и ЭМА имели следующую среднюю стоимость одного QALY: 15 459,957 доллара США; 15 274,953 доллара и 18 653,943 доллара соответственно. При учете затрат на производительность средние затраты на MRgFUS составили 21 232 доллара США, миомэктомию – 22 599 долларов, ЭМА – 22 819 долларов [53].

В 2018 г. Chen J. et al. продемонстрировали сравнительный анализ клинической эффективности, безопасности, а также денежных затрат на проведение USgHIFU, миомэктомии и гистерэктомии у пациенток с миомой матки. В группу USgHIFU вошли 1353 пациентки, гистерэктомии – 472 человека, миомэктомии – 586 больных. Почти половина (48%) миомэктомий была выполнена лапароскопическим доступом, 40% – посредством лапаротомии, 12% – трансвагинально. Из 472 гистерэктомий 53% были осуществлены открытым доступом, 20% – лапароскопическим, 27% – трансвагинальным. Процедуры USgHIFU проводили на аппарате JC 200. Авторы отметили развитие основных и второстепенных (незначительных) нежелательных явлений, возникающих в течение 30 дней после лечения. Первые наблюдались у 0,2% пациенток группы USgHIFU, 10,2% – миомэктомии, 15,5% – гистерэктомии; вторые – у 24,8, 68,2 и 67,7% больных соответственно. Среди основных осложнений процедуры USgHIFU были выявлены только ожоги 2-й степени (0,2%); наиболее частые второстепенные осложнения были представлены болью в спине и/или крестце (11,1%), кровянистыми маточными выделениями (6,5%), онемением, слабостью, болевыми ощущениями в нижних конечностях (3,2%), тошнотой и рвотой (1,6%), болью или чувством распирания в промежности (0,8%), гематурией (0,2%). Основные нежелательные явления в группах оперативного вмешательства были представлены интраоперационной кровопотерей более 400 мл, гемотрансфузией, лихорадкой более 38°С, инфекционными осложнениями, тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

В течение 1 года после лечения 14 (1%) пациенткам группы USgHIFU было выполнено повторное лечение: вторая процедура HIFU – у 1, миомэктомия – у 12, гистерэктомия – у 1 больного. В группах хирургического лечения выполнение повторного вмешательства в течение данного времени не потребовалось. Показатели выраженности симптомов миомы матки и качества жизни имели положительную динамику как в группе USgHIFU, так и миомэктомии; однако неинвазивная абляция характеризовалась статистически достоверным преимуществом по данным параметрам через 6 и 12 месяцев наблюдения (P<0,05).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 3,6 дня в группе USgHIFU, 9 дней – миомэктомии и 10,5 дня – гистерэктомии. Срок полного возвращения трудоспособности был достоверно ниже в группе неинвазивного вмешательства (P<0,001) и составил 4,1, 24,0 и 29,5 дня для описанных групп соответственно. Средние затраты (прямые и косвенные) на лечение пациенток с миомой матки методом USgHIFU составили 1953 доллара США (курс на 2013 г.), миомэктомии – 2146, гистерэктомии – 2524 (P<0,001) [54].

Заключение

Таким образом, HIFU-терапия может быть рассмотрена в качестве доступного, эффективного, относительно безопасного способа лечения больных миомой матки. Неинвазивная термическая абляция удовлетворительно переносится пациентами и способствует быстрому восстановлению трудоспособности больных. Данный метод требует строгого соблюдения критериев отбора пациентов, их качественной подготовки к лечению, постпроцедурного контроля за течением заболевания, а также наличия специального дорогостоящего медицинского оборудования. Низкая частота развития осложнений HIFU-терапии, связанная с ее неинвазивностью, короткий срок пребывания пациентов в стационаре и сопоставимая со стандартными методами лечения терапевтическая результативность делают данную методику перспективной для дальнейшего изучения.

Литература/References

1. *Ikhena D.E., Bulun S.E.* Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function. Reprod. Sci. 2018; 25(5): 635-43. https://dx.doi.org/10.1177/1933719117725827.
2. *Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R.* Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2017; 124(10): 1501-12. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640.
3. *Сидорова И.С., Агеев М.Б.* Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13(6): 34-8. [Sidorova I.S., Ageev M.B. The clinical and morphological features of simple and proliferating uterine myoma. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013; 13(6): 34-8. (in Russian)].
4. *Ierardi A.M., Savasi V., Angileri S.A., Petrillo M., Sbaraini S., Pinto A.* et al. Percutaneous high frequency microwave ablation of uterine fibroids: systematic review. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 2360107. https://dx.doi.org/10.1155/2018/2360107.
5. *Al-Hendy A., Myers E.R., Stewart E.* Uterine fibroids: burden and unmet medical need. Semin. Reprod. Med. 2017; 35(6): 473-80. 10.1055/s-0037-1607264.
6. *Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C.* Infertility and uterine fibroids. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016; 34: 66-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.
7. *Galliano D., Bellver J., Días-Garcia C., Simón C., Pellicer A.* ART and uterine pathology: how revelant is the maternal side for implantation. Hum. Reprod. Update. 2015; 21: 13-38. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu047.

8. *Parazzini F., Tozzi L., Bianchi S.* Pregnancy outcome and uterine fibroids. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016; 34: 74-84. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.

9. *Blitz M.J., Rochelson B., Augustine S., Greenberg M., Sison C.P., Vohra N.* Uterine fibroids at routine second-trimester ultrasound survey and risk of sonographic short cervix. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016; 14: 1-7. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1131261.

10. *Donnez J., Dolmans M.M.* Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum. Reprod. Update. 2016; 22(6): 665-86. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw023.

11. *Siedek F., Yeo S.Y., Heijman E., Grinstein O., Bratke G., Heneweer C.* et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (Part 1). Rofo. 2019; 191(6): 522-30. https://dx.doi.org/10.1055/a-0817-5645.

12. *Maresca D., Lakshmanan A., Abedi M., Bar-Zion A., Farhadi A., Lu G.J.* et al. Biomolecular ultrasound and sonogenetics. Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng. 2018; 9: 229-52. https://dx.doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084034.

13. *van den Bijgaart R.J.E., Eikelenboom D.C., Hoogenboom M., Fütterer J.J., den Brok M.H., Adema G.J.* Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. Cancer Immunol. Immunother. 2017; 66(2): 247-58. https://dx.doi.org/10.1007/s00262-016-1891-9.

14. *Deng Z., Xiao Y., Pan M., Li F., Duan W., Meng L.* et al. Hyperthermia-triggered drug delivery from iRGD-modified temperature-sensitive liposomes enhances the anti-tumor efficacy using high intensity focused ultrasound. J. Control. Release. 2016; 243: 333-41. https://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.10.030.

15. *Boissenot T., Bordat A., Fattal E., Tsapis N.* Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: From theoretical considerations to practical applications. J. Control. Release. 2016; 241: 144-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.026.

16. *Elhelf I.A.S., Albahar H., Shah U., Oto A., Cressman E., Almekkawy M.* High intensity focused ultrasound: the fundamentals, clinical applications and research trends. Diagn. Interv. Imaging. 2018; 99(6): 349-59. https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2018.03.001.

17. *Москвичева Л.И.* Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 67-76. https://dx.doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-6. [Moskvicheva L.I. High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer. Research and Practical Medicine Journal. 2018; 5(3): 67-76. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-6.

18. *Курашвили Ю.Б., Козловская С.Л., Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В.* Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с миомой матки после МРТкФУЗ (данные литературы, собственный опыт). Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009; 6: 57-62. [Kurashvili Yu.B., Kozlovskaya S.L., Nazarenko T.A., Dubnitskaya L.V. Reproductive outcome following MGR FUS therapy of uterine fibroids (literature review, own results). Vestnik RUDN. Series: Medicine. 2009; 6: 57-62. (in Russian)].

19. *Максутова Д.Ж., Самойлова Т.Е., Коков Л.С., Куринов С.Б., Сметник В.П., Волобуев А.И.* Сравнительная клиническая эффективность и безопасность фокусированной ультразвуковой абляции и эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 2: 44-9. [Maksutova D.Zh., Samoilova T.E., Kokov L.S. et al. Comparative clinical efficacy and safety of focused ultrasound ablation and embolization of uterine arteries in uterine leiomyoma. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2008; 2: 44-9. (in Russian)].

20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Миома матки. 2020. Доступно по: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/02/mioma-matki.pdf?ysclid=lb91x2ai3d287940916 Дата обращения: 04.12.2022. [Ministry of Health of the Russian Federation. Uterine fibroids. Clinical guidelines. 2020. Available at: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/02/mioma-matki.pdf?ysclid=lb91x2ai3d287940916 Date of application: 04.12.2022. (in Russian)].

21. *Park H., Yoon S.W., Kim K.A., Jung Kim D., Jung S.G.* Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine fibroids: a preliminary report. J. Vasc. Interv. Radiol. 2012; 23(12): 1589-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.08.018.

22. *David M., Matzko M.* MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment–results of the 3rd radiological-gynecological expert meeting. Rofo. 2017; 189(6): 515-8. https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-108994.

23. *Duc N.M., Keserci B.* Review of influential clinical factors in reducing the risk of unsuccessful MRI-guided HIFU treatment outcome of uterine fibroids. Diagn. Interv. Radiol. 2018; 24(5): 283-91. https://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.18111.

24. *Funaki K., Fukunishi H., Funaki T., Sawada K., Kaji Y., Maruo T.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196(2): 184. e1-184. e1846. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.08.030.

25. *Yeo S.Y., Kim Y.S., Lim H.K., Rhim H., Jung S.H., Hwang N.Y.* Uterine fibroids: Influence of "T2-Rim sign" on immediate therapeutic responses to magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation. Eur. J. Radiol. 2017; 97: 21-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.006.

26. *Kröncke T., David M.* MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment - results of the 4th radiological-gynecological expert meeting. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019; 79(7): 693-6. https://dx.doi.org/10.1055/a-0893-4752.

27. *Peregrino P.F.M., de Lorenzo Messina M., Dos Santos Simões R., Soares-Júnior J.M., Baracat E.C.* Review of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. Clinics (SaoPaulo). 2017; 72(10): 637-41. https://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017(10)08.

28. *Wang W., Wang Y., Wang T., Wang J., Wang L., Tang J.* Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. Eur. Radiol. 2012; 22(11): 2553-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2517-z.

29. *Zhu Y., Keserci B., Viitala A., Wei J., Yang X., Wang X.* Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation to treat uterine fibroids through the abdominal scars using scar patch: a case report. J. Ther. Ultrasound. 2016; 4: 20. https://dx.doi.org/10.1186/s40349-016-0064-9.

30. *Keserci B., Nguyen D.* Volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids through abdominal scars: the impact of a scar patch on therapeutic efficacy and adverse effects. J. Ther. Ultrasound. 2017; 5: 22. https://dx.doi.org/10.1186/s40349-017-0100-4.

31. *Sridhar D., Kohi M.P.* Updates on MR-guided focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. Semin. Intervent. Radiol. 2018; 35(1): 17-22. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1636516.

32. *Lozinski T., Filipowska J., Krol P., Kubaty A., Wegrzyn P.* Oxytocin administration in high-intensity focused ultrasound treatment of myomata. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 7518026. https://dx.doi.org/10.1155/2018/7518026.

33. *Mashiach R., Inbar Y., Rabinovici J., Mohr Sasson A., Alagem-Mizrachi A., Machtinger R.* Outcome of magnetic resonance–guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for FIGO class 1 fibroids. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 221: 119-22. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.025.

34. *Курашвили Ю.Б., Лядов К.В., Коган Е.А.* Неинвазивная хирургия миом матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 58(5): 115-6. [Kurashvili Yu.B., Lyadov K.V., Kogan E.A. Noninvasive surgery of uterine fibroids. Zhurn. akush. i zhen. bol./ Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2009; 58(5): 115-6. (in Russian)].

35. *Mikami K., Murakami T., Okada A., Osuga K., Tomoda K., Nakamura H.* Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. Radiat. Med. 2008; 26(4): 198-205. https://dx.doi.org/10.1007/s11604-007-0215-6.

36. *Park M.J., Kim Y.S., Rhim H., Lim H.K.* Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. J. Vasc. Interv. Radiol. 2014; 25(2): 231-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.11.011.

37. *Gorny K.R., Borah B.J., Brown D.L., Woodrum D.A., Stewart E.A., Hesley G.K.* Incidence of additional treatments in women treated with MR-guided focused US for symptomatic uterine fibroids: review of 138 patients with an average follow-up of 2.8 years. J. Vasc. Interv. Radiol. 2014; 25(10): 1506-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2014.05.012.
38. *Napoli A., Alfieri G., Andrani F., Scipione R., Manganaro L., Pecorini F., Catalano C.* Uterine Myomas: Focused Ultrasound Surgery. Semin. Ultrasound. CT MR. 2021; 42(1): 25-36. https://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.001.
39. *Suomi V., Komar G., Sainio T., Joronen K., Perheentupa A., Blanco Sequeiros R.* Comprehensive feature selection for classifying the treatment outcome of high-intensity ultrasound therapy in uterine fibroids. Sci. Rep. 2019; 9(1): 10907. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47484-y.
40. *Fan H.J., Zhang C., Lei H.T., Cun J.P., Zhao W., Huang J.Q., Zhai Y.* Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. Medicine (Baltimore). 2019; 98(10): e14566. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000014566.
41. *Keserci B., Duc N.M.* Magnetic resonance imaging parameters in predicting the treatment outcome of high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids with an immediate nonperfused volume ratio of at least 90. Acad. Radiol. 2018; 25(10): 1257-69. https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2018.01.022.
42. *Mindjuk I., Trumm C.G., Herzog P., Stahl R., Matzko M.* MRI predictors of clinical success in MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre. Eur. Radiol. 2015; 25(5): 1317-28. https://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3538-6.
43. *Funaki K., Fukunishi H., Sawada K.* Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009; 34(5): 584-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.7455.
44. *Froeling V., Meckelburg K., Schreiter N.F., Scheurig-Muenkler C., Kamp J., Maurer M.H.* et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. Eur. J, Radiol. 2013; 82(12): 2265-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045.
45. *Cui Y., Dong Y., Guo B., Xing C., Gao X., Su D.* Effect of HIFU on endometrial receptivity and sex hormone level in uterine fibroid patients and analysis of influencing factors for its treatment rate. Exp. Ther. Med. 2019; 17(3): 2291-7. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.7194.
46. *Wang Y., Wang Z.B., Xu Y.H.* Efficacy, efficiency, and safety of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for ablation of uterine fibroids: comparison with ultrasound-guided method. Korean J. Radiol. 2018; 19(4): 724-32. https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.724.
47. *Rabinovici J., David M., Fukunishi H., Morita Y., Gosstout B.S., Stewart E.A.* Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. Fertil. Steril. 2010; 93(1): 199-209. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.001.
48. *Zou M., Chen L., Wu C., Hu C., Xiong Y.* Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. BJOG. 2017; 124(Suppl. 3): 30-5. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14742.
49. *Li J.S., Wang Y., Chen J.Y., Chen W.Z.* Pregnancy outcomes in nulliparous women after ultrasound ablation of uterine fibroids: A single-central retrospective study. Sci. Rep. 2017; 7(1): 3977. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-04319-y.
50. *Babashov V., Palimaka S., Blackhouse G., O'Reilly D.* Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) for treatment of symptomatic uterine fibroids: an economic analysis. Ont. Health Technol. Assess. Ser. 2015; 15(5): 1-61.
51. *O'Sullivan A.K., Thompson D., Chu P., Lee D.W., Stewart E.A., Weinstein M.C.* Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. Int. J. Technol. Assess. Health Care. 2009; 25(1): 14-25. https://dx.doi.org/10.1017/S0266462309090035.
52. *Borah B.J., Carls G.S., Moore B.J., Gibson T.B., Moriarty J.P., Stewart E.A.* Cost comparison between uterine-sparing fibroid treatments one year following treatment. J. Ther. Ultrasound. 2014; 2: 7. https://dx.doi.org/10.1186/2050-5736-2-7.
53. *Cain-Nielsen A.H., Moriarty J.P., Stewart E.A., Borah B.J.* Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. J. Comp. Eff. Res. 2014; 3(5): 503-14. https://dx.doi.org/10.2217/cer.14.32
54. *Chen J., Li Y., Wang Z., McCulloch P., Hu L., Chen W.* Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study. BJOG. 2018; 125(3): 354-64. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14689.

Поступила 07.10.2022
Принята в печать 05.12.2022
Received 07.10.2022
Accepted 05.12.2022

Сведения об авторе:
Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, +7(916)469-87-30, ludamed16@mail.ru, SPIN-код: 8321-3464, https://orcid.org/0000-0002-5750-8492, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Author's information:
Liudmila I. Moskvicheva, oncologist at the Ultrasound Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, ludamed16@mail.ru, SPIN: 8321-3464, https://orcid.org/0000-0002-5750-8492, 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkin passage, 3.

В.Б. ЦХАЙ[1], А.И. ПАШОВ[2], Л.А. АШРАФЯН[3], В.В. РАЧКОВСКАЯ[2]

САРКОМА МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

[1]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Россия

В научном обзоре рассматривается такая гинекологическая патология, как саркома матки. В статье приведены основные определения гинекологической патологии, статистические данные по распространенности данного заболевания, описаны актуальные классификации, затронуты этиологические и патогенетические аспекты саркомы матки. Проведен обзор актуальных зарубежных и отечественных источников литературных данных по встречаемости саркомы матки при беременности, а также проанализированы исходы беременностей. Также рассмотрены общие принципы хирургического лечения данной онкопатологии, описаны возможные объемы проводимого оперативного вмешательства, отмечены целесообразность и принципы проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии. Подробно описаны клинические исходы и выживаемость женщин после проведенного хирургического вмешательства различной сложности и объема. Большое внимание уделено встречаемости саркомы матки у женщин фертильного возраста, которые заинтересованы в сохранении своей репродуктивной функции в дальнейшем. Описаны варианты лечения саркомы матки (приведены клинические случаи) с возможностью сохранения дальнейшей репродуктивной функции женщины — органосохраняющие операции.

Заключение: *Органосохраняющие операции у женщин фертильного возраста при обнаруженной саркоме матки являются экспериментальной процедурой. Однако данные о выживаемости пациенток с эндометриальной стромальной саркомой низкой степени злокачественности после органосохраняющих операций являются более обнадеживающими. Из этого следует, что органосохраняющие операции могут быть предложены и проведены женщинам, которые заинтересованы в сохранении своей репродуктивной функции.*

Ключевые слова: *саркома матки, рак тела матки, беременность, опухоль, родоразрешение.*

Вклад авторов: Цхай В.Б., Пашов А.И., Ашрафян Л.А. — концепция и дизайн исследования; Пашов А.И., Цхай В.Б., Рачковская В.В. — сбор и обработка материала; Рачковская В.В. — статистическая обработка данных; Ашрафян Л.А., Пашов А.И., Цхай В.Б. — написание текста; Рачковская В.В., Пашов А.И. — редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Источники финансирования отсутствуют.

Для цитирования: Цхай В.Б., Пашов А.И., Ашрафян Л.А., Рачковская В.В. Саркома матки и беременность: современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 13-19
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.231

V.B. TSKHAY[1], A.I. PASHOV[2], L.A. ASHRAFYAN[3], V.V. RACHKOVSKAYA[2]

UTERINE SARCOMA AND PREGNANCY: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

[1]Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia
[2]Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia
[3]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The scientific review considers a gynecological disease, such as uterine sarcoma. The paper presents the main definitions of the gynecological disease, provides statistical data on the prevalence of this disease, describes its current classifications, and touches upon the etiological and pathogenetic aspects of uterine sarcoma. It reviews the current foreign and Russian sources of literature data on the incidence of uterine sarcoma during pregnancy and analyzes the outcomes of pregnancies. The authors also discuss the general principles of surgical treatment for this type of cancer, give an account of the possible volumes of surgical intervention, and highlight the expediency and principles of radiation therapy and adjuvant chemotherapy. They detail clinical outcomes and survival rates in women after surgical intervention of varying complexity and volume. Much attention is paid to the incidence of uterine sarcoma in women of childbearing age who are interested in maintaining their reproductive function in the

future. The paper describes treatment options for uterine sarcoma (presents clinical cases), by preserving further female reproductive function, namely organ-sparing operations.

Conclusion: *Organ-sparing operations in women of childbearing age with detected uterine sarcoma are an experimental procedure. However, the data on survival rates are more encouraging in patients with low- and moderate-grade endometrial stromal sarcoma (LMGESS) after organ-sparing surgery. From this it is inferred that organ-sparing surgery can be proposed and performed in women who are interested in maintaining their reproductive function.*

Keywords: *uterine sarcoma, corpus uteri cancer, pregnancy, tumor, delivery.*

Authors' contributions: Tskhay V.B., Pashov A.I., Ashrafyan L.A. – concept and design of the investigation; Pashov A.I., Tskhay V.B., Rachkovskaya V.V. – material collection and processing; Rachkovskaya V.V. – statistical data processing; Ashrafyan L.A., Pashov A.I., Tskhay V.B. – writing the text; Rachkovskaya V.V., Pashov A.I. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: There are no funding sources.

For citation: Tskhay V.B., Pashov A.I., Ashrafyan L.A., Rachkovskaya V.V. Uterine sarcoma and pregnancy: modern view on the problem. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 13-19 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.231

Саркомы матки – это злокачественные мезенхимальные опухоли, на долю которых приходится примерно 3–5% всех злокачественных новообразований матки [1, 2]. Большинство из них имеют крайне агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Саркомы матки составляют примерно 83% всех гинекологических сарком [3]. По данным G. Yadav et al. (2021), наиболее распространенной патологией среди злокачественных новообразований матки, выявленных случайно, во время миомэктомии и гистерэктомии, были стромальные саркомы эндометрия, за которыми следовала лейомиосаркома (ЛМС) [4].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2003 г., гладкомышечные опухоли матки, которые не могут быть окончательно диагностированы как доброкачественные или злокачественные, следует называть гладкомышечными опухолями неопределенного злокачественного потенциала (ГОНЗП) [5]. ГОНЗП – это редкие новообразования с клиническим поведением между доброкачественными лейомиомами (ЛМ) и откровенно злокачественной ЛМС. У пациенток с ЛМ, ГОНЗП и ЛМС наблюдаются сходные клинические симптомы, которые включают аномальное маточное кровотечение, тазовую боль и тазовое давление [6]. Предоперационный диагноз основывается на обнаружении увеличенной матки при бимануальном осмотре и/или ультрасонографии. Традиционное хирургическое лечение ГОНЗП включает в себя консервативную миомэктомию или гистерэктомию [7].

В 2014 г. ВОЗ усовершенствовала предложенную в 2003 г. морфологическую классификацию, согласно которой, все мезенхимальные опухоли тела матки делятся на две большие группы: 1) I группа – мезенхимальные опухоли: 1-я подгруппа – гладкомышечные опухоли; 2-я подгруппа – эндометриальные стромальные и родственные опухоли; 2) II группа – смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли [8].

Последняя классификация ВОЗ в 2020 г. разделила эндометриальные стромальные саркомы (ЭСС) на 4 группы: эндометриальный стромальный узел (ЭСУ), ЭСС низкой степени злокачественности (ЭССНС3), ЭСС высокой степени злокачественности (ЭССВС3) и недифференцированная саркома матки (НСМ). Согласно последней классификации опухолей ВОЗ, ЭСС относятся к общей категории стромальных и родственных опухолей эндометрия. Спектр простирается от полностью доброкачественных, то есть ЭСУ с хорошо очерченными краями и клетками, напоминающими клетки эндометриальной стромы пролиферативной фазы, до злокачественных, ЭССВС3, которые демонстрируют деструктивный рост с инвазией в окружающий миометрий, до высокоагрессивных, НСМ с высокоатипичными цитологическими признаками, но без специфического типа дифференцировки [8].

F. Multinu et al. в 2019 г. провели популяционное исследование, включающее все гистерэктомии, выполненные по поводу доброкачественных заболеваний матки, в период с 1 января 1999 г. по 31 декабря 2013 г. Эксперт-патологоанатом изучил гистологические образцы каждой саркомы, чтобы убедиться в точности диагноза. За исследуемый период было выполнено в общей сложности 4232 гистерэктомий. Среди них было выявлено 16 сарком, из которых 11 (69%) были заподозрены до операции, а 5 (31%) были неожиданными находками. Все саркомы являлись ЛМС. Частота неожиданной саркомы матки у женщин с миомой матки составила 0,39%, или 1 из 256 операций. Авторы пришли к выводу, что женщины в пери- и постменопаузе, а также женщины с большими размерами миомы матки и в возрасте ⩾45 лет являлись группой риска по развитию саркомы матки [9].

ЭСС – редкие мезенхимальные новообразования матки с разнообразными гистопатологическими, иммуногистохимическими и молекулярными характеристиками [10, 11]. Известно, что ЭСС развиваются из стромальных клеток эндометрия. Морфологически эти опухоли напоминают стромальные клетки эндометрия в пролиферативной фазе менструального цикла. При этом опухоль может быть не связана с эндометрием и развиваться

из стромальных клеток эндометрия очага внутреннего эндометриоза, в том числе замурованных в миоматозный узел [12].

ЛМС, редкий подтип опухоли, составляет 1% всех злокачественных новообразований матки, но вносит значительный вклад в смертность от рака матки. Хирургическое лечение считается основой лечения сарком всех локализаций, включая маточные варианты. Однако ЛМС матки трудно диагностируется до операции и может имитировать доброкачественные ЛМ матки [13].

Современная классификация включает ЛМС, наиболее распространенный гистологический подтип (63%), ЭСС (21%) и высокодифференцированную и недифференцированную саркому матки (16%) [10]. Из всех видов злокачественных опухолей тела матки саркомы составляют 3–7%, а ЛМС – 25–30% из всех сарком матки [11, 13]. ЛМС может возникать в матках, в которых также имеются типичные доброкачественные ЛМ [14].

Морцелляция при удалении опухолей матки является распространенной методикой и дополнением к лапароскопическим операциям, хотя не исключены минимальные шансы распространения злокачественности при наличии саркомы матки, связанные с ее использованием [15, 16]. В последнее время опасения в этом отношении возросли, поскольку хирурги неосознанно для выполнения миомэктомии использовали процедуру морцелляции при наличии скрытой саркомы матки [4]. Эти опасения связаны с тем, что внутрибрюшная дисперсия скрытых злокачественных новообразований матки может привести к перитонеальной диссеминации и ухудшению исходов [17]. Тем не менее тщательные предоперационные исследования могут свести к минимуму эти шансы [4].

В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США выпустило предупреждение против использования морцелляции (power morcellator) для удаления миомы матки. Однако доля неожиданного выявления саркомы на момент гистерэктомии при предполагаемой доброкачественной ЛМ остается неясной [9].

Данные норвежских специалистов, основанные на большом клиническом материале (4791 женщина; 1957 лапароскопических процедур, морцелляция была использована в 1846 случаях), подтвердили данные других специалистов о том, что риск непреднамеренной морцелляции саркомы тела матки после предоперационного отбора женщин с миомой, по-видимому, очень низок [18].

Эндометриальные стромальные саркомы и беременность

Частота возникновения саркомы матки во время беременности неизвестна, хотя систематический обзор 40 случаев гинекологических сарком у беременных показал, что большинство из них (37,5%) имеют маточное происхождение [19]. Y.Z. Gu et al. сообщили о результатах шестилетнего наблюдения за пациенткой с диагнозом ЭССНСЗ IB стадии, у которой в возрасте 28 лет была произведена щадящая операция при срочном родоразрешении операцией кесарева сечения (КС). Без какого-либо адъювантного лечения у нее была отмечена успешная повторная беременность, закончившаяся срочными родами путем операции КС через 45 месяцев после первой операции. Оба ребенка здоровы. Даже когда опухоль рецидивировала через 6 лет, была выполнена только гистероскопическая резекция с целью сохранения фертильности. В ходе дальнейшего наблюдения в течение более 8 лет отмечается безрецидивный статус без проведения какой-либо адъювантной терапии [20].

J.E. Campbell et al. (2016) описали случай успешной беременности у 41-летней женщины с длительным анамнезом миомы матки после постановки диагноза ГОНЗП [21]. По результатам физикального обследования матка была увеличена до 20 недель беременности. По данным ультразвукового исследования на передней стенке матки визуализировался миоматозный узел размерами 7,8×7,1 см, пролабирующий в полость матки. В ходе лапаротомической миомэктомии было удалено два узла диаметрами 10 см и 4 см. Результаты гистологического исследования узла диаметром 4 см показали наличие ГОНЗП. Через 6 месяцев после миомэктомии наступила спонтанная беременность, благополучно закончившаяся на 37-й неделе путем повторного КС. Через 2 года после первоначального диагноза ГОНЗП и через год после родов пациентка перенесла тотальную абдоминальную гистерэктомию без осложнений. Интраоперационные результаты исследования органов малого таза показали отсутствие признаков метастатического поражения. Окончательное гистологическое исследование не выявило остаточных данных ГОНЗП. Таким образом, хорошие клинические результаты как для матери, так и для ребенка возможны после органосохраняющей миомэктомии и благополучной беременности у пациентки, у которой предварительно диагностирована ГОНЗП [21].

Лейомиосаркома и беременность

Диагноз ЛМС матки во время беременности встречается редко, и в англоязычной литературе описано только 11 таких случаев [22].

B. Bodner-Adler et al. (2008) сообщили о случае первичной ЛМС матки в сочетании с атипичной менингиомой головного мозга, диагностированной во время беременности. Пациентка родила ребенка путем КС на 34-й неделе беременности. Во время КС был удален миоматозный узел на ножке, а также выполнена полная резекция опухоли головного мозга. Гистопатологическая диагностика обеих опухолей выявила атипичную менингиому головного мозга и ЛМС матки. В дальнейшем пациентка перенесла гистерэктомию и получила 6 курсов адъювантной химиотерапии [23].

Ранее был описан случай ЛМС матки, которая была неожиданно обнаружена во время операции КС. Опухоль, так же, как и в предыдущем случае, представляла собой одиночный узел на ножке без

признаков распространения опухоли за пределы матки. Лечение этой пациентки из-за ее возраста, низкого паритета и желания в дальнейшем иметь детей было консервативным. Через 3 года после КС признаков рецидива заболевания не было [24].

C. Lauren et al. в 2017 г. представили пример случайно диагностированной ЛМС после гистерэктомии, которая была выполнена при операции КС по поводу подозрения на врастание плаценты у 33-летней женщины с полным ее предлежанием. Диагноз ЛМС был подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований. Во время последующего визита через 3 недели после операции мать и ребенок чувствовали себя хорошо. Пациентке сделали компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, живота и таза, которая не выявила ни местных, ни отдаленных метастазов. Дальнейшее лечение включало двустороннюю сальпингоовариоэктомию и удаление оставшейся части шейки матки. При КТ грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза через 13 месяцев после операции не выявлено никаких новообразований, но обнаружено пять новых двусторонних легочных узелков, самый большой из которых составлял 1,2 см. При видеоассистированной торакоскопии с клиновидной биопсией легкого подтвержден метастатический характер новообразований через 16 месяцев после операции. Пациентке был назначен курс химиотерапии гемцитабином и доцетакселом [22].

K. Matsuo et al. (2009) представили данные крупного систематического обзора, целью которого являлось определение клинических характеристик генитальной саркомы во время беременности. Было установлено, что средний возраст пациенток составил 27,8±7,0 года. Распределение в дебюте симптомов имело два пика: I триместр (27,5%) и III триместр (50,0%). Увеличение массы тела (42,5%), боль в животе (30,0%) и вагинальное кровотечение (22,5%) были тремя наиболее распространенными симптомами. Случайный диагноз был поставлен в 22,5% случаев и включал в себя КТ (12,5%) и плановое обследование органов малого таза (7,5%). Случаи, изначально не вызывавшие подозрений на злокачественность, составили 42,5%. В 30 случаях (82,5%) рождались доношенные до срока живорожденные дети. Средняя масса новорожденных составляла 2843±791 г. Младенцы мужского пола встречались более часто (66,7%). Задержка внутриутробного развития наблюдалась в 12,5% случаев. Медиана выживаемости составила 2,5 года (95% доверительный интервал 1,9–3,1). Двух-, трех- и пятилетняя кумулятивная выживаемость составила 60, 38 и 17% соответственно. Таким образом, 5-летняя выживаемость была аналогична выживаемости при саркоме на поздней стадии у небеременных женщин [19].

Основным методом лечения, даже на ранней стадии ЭСС матки, независимо от ее гистологического варианта, является тотальная гистерэктомия. До настоящего времени является спорным то, что сальпингоовариоэктомия обеспечивает преимущество выживания при ЭСС. В тех ситуациях, при которых заболевание ограничивается маткой, рутинная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия не рекомендуется. Удаление увеличенных лимфатических узлов показано при диссеминированном или рецидивирующем заболевании, где стандартом лечения считается операция по удалению опухоли [25].

Было установлено, что для ЛМС и ЭСС риск метастазирования в лимфатические узлы составлял соответственно 3% и <10%; поэтому рутинная лимфаденэктомия обычно не рекомендуется на ранних стадиях заболевания (если подозрительная лимфаденопатия не отмечена по данным дооперационной визуализации или в виде интраоперационных находок) для снижения заболеваемости [26].

Ретроспективная оценка 1010 пациенток с ЭСС, проведенная B. Barney et al. (2009), показала, что только возраст, степень опухоли и стадия заболевания по классификации FIGO оказывали негативное влияние на выживаемость при многофакторном анализе. Добавление лимфаденэктомии к гистерэктомии и двусторонняя сальпингоовариоэктомия не изменило показатели выживаемости [27].

В последнее время при ограниченном поражении матки у пациенток с ЭСС настоятельно рекомендуется удаление единым блоком с интактной резекцией опухоли «en bloc resection» (без использования морцелляции). При запущенной стадии заболевания стандартным хирургическим лечением является адекватная циторедукция с метастазэктомией [28].

Некоторые авторы полагают, что хорошая выживаемость у пациентов с болезнью 1-й и 2-й степени всех стадий подтверждает концепцию о том, что эти опухоли значительно отличаются от опухолей 3-й степени. Щадящие операции на яичниках могут быть рассмотрены у молодых пациенток с ранней стадией заболевания [29, 30].

В последнее время большое внимание уделяется вопросам сохранения фертильности и возможности выполнения органосберегающих операций у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями [31, 32]. Учитывая, что ЭССНС3 ассоциирована с заметно более благоприятным прогнозом по сравнению с другими саркомами матки, лечение, сохраняющее фертильность у молодых нерожавших женщин, вполне возможно [29, 33–35]. R. Dong et al. (2014) сообщили о случае ЭССНС3, которая первоначально была ошибочно диагностирована как субмукозная миома по данным ультразвукового исследования. После первичной гистероскопической операции у пациентки был диагностирован ЭСУ, а при последующей лапаротомии – ЭССНС3. Желаемый результат был достигнут: пациентка успешно зачала и родила здорового ребенка после повторного местного иссечения и гормональной терапии [36].

Однако M. Koskas et al. (2009) ранее сообщали о случае 34-летней женщины с диагнозом ЭССНС3, которая перенесла тяжелый перитонеальный рецидив после успешного рождения здорового ребенка [37]. N. Li et al. (2008) также выявили, что хирургическое вмешательство с сохранением яичников увеличивает риск рецидива заболевания, по сравнению с теми пациентками, у которых яичники были удалены [38].

Китайские специалисты оценили целесообразность органосберегающего оперативного лечения с целью сохранения фертильности у пяти пациенток с ЭССНСЗ. Эти пациентки находились в возрасте 28–36 лет. Всем пациенткам были выполнены консервативные операции, ограниченные локальной резекцией опухоли и реконструкцией матки. Затем им всем назначали адъювантную эндокринную терапию мегестрола ацетатом (160–320 мг/сут) или триптореліном (3,75 мг внутримышечно через 28 дней) в течение 5–6 месяцев. Последующее наблюдение продолжалось 21–55 месяцев. Все пациентки выжили. У трех из них в последующем наблюдалась неосложненная беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка путем операции КС. У одной пациентки произошел рецидив заболевания во время лечения мегестрола ацетатом, по поводу чего была произведена гистерэктомия. Авторы считают, что щадящее лечение с сохранением фертильности возможно при тщательном отборе молодых женщин с ЭССНСЗ. Адъювантная эндокринная терапия рекомендуется в течение примерно 6 месяцев после операции [34].

В другом исследовании наблюдались 17 пациенток с ЭССНСЗ I стадии после щадящих операций (IA стадия, n=6; IB стадия, n=11). Все пациентки получали адъювантную гормональную терапию. При медиане наблюдения 39 месяцев (диапазон 4–106 месяцев) у 10 пациенток (58,8%) развился рецидив. Все 10 пациенток имели IB стадию заболевания. После проведенного лечения 5/8 (62,5%) пациенток, пытавшихся забеременеть, родили здоровых детей. Авторы считают, что операция по сохранению фертильности может быть рассмотрена для молодых пациенток с ЭССНСЗ IA стадии, желающих сохранить свою фертильность [35, 36].

В то же время Q. Dai et al. (2021) на основании результатов проведенного ретроспективного анализа исходов заболевания у 56 пациенток с рецидивирующей ЭССНСЗ установили, что частота 5-летнего интервала без прогрессирования заболевания и общей смертности составила 30,0 и 75,0% соответственно. Авторы считают, что пациенткам с рецидивирующей ЭССНСЗ не следует с целью сохранения фертильности проводить щадящее лечение и/или сохранение яичников [39].

Следует отметить, что из-за редкости заболевания опыт консервативного лечения при ЭССНСЗ в настоящее время ограничен небольшим количеством наблюдений [39, 40]. До 2019 г. в литературе было зарегистрировано 34 случая консервативного ведения ЭСС; из них у 17 пациентов (50%) наступила беременность; отмечено 15 случаев рецидива заболевания после медианы наблюдения в течение 15 месяцев (диапазон 3–52) с единственным случаем смерти [25].

Наиболее эффективным методом лечения ЛМС матки является хирургическое иссечение, включающее гистерэктомию, двустороннюю сальпингоовариоэктомию или без нее, удаление опухоли и удаление увеличенных лимфатических узлов [41]. Сохранение яичников является разумной стратегией ведения женщин в репродуктивном возрасте с ранней стадией заболевания низкой степени тяжести, поскольку существенной разницы в выживаемости без заболевания или общей выживаемости не наблюдается [32]. При этом лучевая терапия и адъювантная химиотерапия не поддерживаются в качестве стандартного лечения пациентов с ранними стадиями заболевания [41, 42].

Из-за агрессивной биологии опухоли и относительной резистентности к химиотерапии и лучевой терапии эффективность методов лечения для достижения длительной выживаемости или излечения у пациентов с ЛМС матки как на ранней, так и на поздней стадии непредсказуема [13].

Органосберегающая хирургия у женщин с ЛМС матки с целью сохранения репродуктивной функции не подкреплена убедительными доказательствами; в то время как имеющиеся данные о щадящем лечении ЭСС являются более перспективными [10].

Результаты исследования H. Şahin et al. (2019) свидетельствуют о том, что органосберегающие подходы возможны у пациентов с ГОНЗП, заинтересованных в деторождении, несмотря на возможные рецидивы [43]. Частота рецидивов была одинаковой у женщин с ГОНЗП, перенесших миомэктомию, и у перенесших гистерэктомию. Рецидивирующие ГОНЗП наблюдались у 7 пациенток из 57, а ЛМС через 14 месяцев – у одной. Наличие маточной локализации опухоли (субсерозная или интрамурально-субмукозная) статистически значимо влияло на частоту рецидивов (ОШ 5,72; 95% ДИ 1,349–24,290; p=0,018). Десять из 27 пациенток, перенесших миомэктомию, имели дальнейшие репродуктивные планы. Согласно проведенному обзору литературы в 2019 г., на тот момент было зарегистрировано 7 случаев беременности у пациенток с ГОНЗП [43, 44].

Заключение

Таким образом, из-за отсутствия убедительных доказательств и агрессивного характера ЛМС органосохраняющая хирургия с целью сохранения фертильности у женщин с этой опухолью матки по-прежнему является экспериментальной процедурой и не должна быть рекомендована до получения дополнительных убедительных доказательств. Однако данные о выживаемости пациентов с ЭССНСЗ после органосохраняющих операций являются более обнадеживающими, поэтому щадящие операции могут рассматриваться как один из вариантов у нерожавших женщин, заинтересованных в сохранении своей репродуктивной функции.

Послеоперационная диагностика злокачественных новообразований у женщин, перенесших операцию по доброкачественным показаниям, представляет большие проблемы для лечащего хирурга. Оккультные злокачественные новообразования должны быть исключены путем тщательной предоперационной оценки, особенно у женщин групп высокого риска.

Литература/References

1. *Amant F., Coosemans A., Debiec-Rychter M., Timmerman D., Vergote I.* Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. 2009; 10(12): 1188-98. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70226-8.

2. *Francis M., Dennis N.L., Hirschowitz L., Grimer R., Poole J., Lawrence G., Nordin A.* Incidence and survival of gynecologic sarcomas in England. Int. J. Gynecol. Cancer. 2015; 25(5): 850-7. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000443.
3. National Cancer Intelligence Network. Gynaecological sarcoma surgical treatment. 2014. Available at: http://www.ncin.org.uk/view?rid=2755
4. *Yadav G., Rao M., Goyal S.B., Singh P., Kathuria P., Gothwal M.* Risk of incidental genital tract malignancies at the time of myomectomy and hysterectomy for benign conditions. Obstet. Gynecol. Sci. 2021; 64(2): 209-15. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.20199.
5. *Hendrickson M.R., Tavassoli F.A., Kempson R.L.* Mesenchymal tumors and related lesions. In: Tavassoli F.A., Devilee P., eds. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003; vol.2: 236-43.
6. *Libertini M., Hallin M., Thway K., Noujaim J., Benson C., van der Graaf W., Jones R.L.* Gynecological sarcomas: molecular characteristics, behavior, and histology-driven therapy. Int. J. Surg. Pathol. 2021; 29(1): 4-20. https://dx.doi.org/10.1177/1066896920958120.
7. *Vilos G.A., Marks J., Ettler H.C.* Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges ad therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. J. Minim. Invasive Gynecol. 2012; 19(3): 288-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.12.025.
8. *Micci F., Heim S., Panagopoulos I.* Molecular pathogenesis and prognostication of "low-grade" and "high-grade" endometrial stromal sarcoma. Genes Chromosomes Cancer. 2021; 60(3): 160-7. https://dx.doi.org/10.1002/gcc.22907.
9. *Multinu F., Casarin J., Tortorella L., Huang Y., Weaver A., Angioni S.* et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220(2): 179. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1086.
10. *Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R.* et al. Uterine neoplasms, version 1. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2018; 16(2): 170-99. https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006.
11. *Gojnic M., Likic I., Pervulov M., Petkovic S., Fazlagic A., Vasiljevic B.* The significance of Doppler flow in early detection of uterine sarcoma in older primigravida pregnancies. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2005; 26(3): 291-3.
12. *Akaev I., Yeoh C.C., Rahimi S.* Update on endometrial stromal tumours of the uterus. Diagnostics (Basel). 2021; 11(3): 429. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11030429.
13. *Ricci S., Stone R.L., Fader A.N.* Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. Gynecol. Oncol. 2017; 145(1): 208-16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.019.
14. *Friedrich M., Riffel B., Schillinger H., Schweizer J., Mink D., Reitnauer K.* et al. Uterine leiomyosarcoma with subsequent pregnancy. Zentralbl. Gynakol. 1998; 120(7): 341-6.
15. *Cheung V.Y., Pun T.C.* Contained morcellation for laparoscopic myomectomy within a specially designed bag. J. Minim. Invasive Gynecol. 2016; 23(1): 139-40. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.004.
16. *Буянова С.Н., Логутова Л.С., Шукина Н.А., Волощук И.Н., Бабунашвили Е.Л., Барто Р.А., Юдина Н.В., Гукасян С.А.* Паразитарные миомы и аденомиомы после миомэктомии. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 241-7. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.241-247. [Buyanova S.N., Logutova L.S., Shchukina N.A., Voloshchuk I.N., Babunashvili E.L., Barto R.A., Yudina N.V., Gukasyan S.A. Parasitic myomas and adenomyomas after myomectomy. Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 241-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.241-247.
17. *Cui R.R., Wright J.D.* Risk of occult uterine sarcoma in presumed uterine fibroids. Clin. Obstet. Gynecol. 2016; 59(1): 103-18. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000163.
18. *Lieng M., Berner E., Busund B.J.* Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. J. Minim. Invasive Gynecol. 2015; 22(3): 410-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.10.022.
19. *Matsuo K., Eno M.L., Im D.D., Rosenshein N.B.* Pregnancy and genital sarcoma: a systematic review of the literature. Am. J. Perinatol. 2009; 26(7): 507-18. https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215428.
20. *Gu Y.Z., Duan N.Y., Cheng H.X., Xu L.Q., Meng J.L.* Fertility-sparing surgeries without adjuvant therapy through term pregnancies in a patient with low-grade endometrial stromal sarcoma: A case report. World J. Clin. Cases. 2021; 9(4): 983-91. https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i4.983.
21. *Campbell J.E., Knudtson J.F., Valente P.T., Robinson R.D., Kost E.R.* Successful pregnancy following myomectomy for uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A case report and review of the literature. Gynecol. Oncol. Rep. 2016; 15: 1-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2015.07.005.
22. *Hand L.C., Gimovsky A.C., Chan J.S.Y., Rosenblum N.G., Kim C.H.* Incidental leiomyosarcoma found at the time of cesarean hysterectomy for morbidly adherent placenta. Gynecol. Oncol. Rep. 2017; 20: 127-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2017.04.007.
23. *Bodner-Adler B., Lozano P., Bodner K., Zeisler H.* Primary uterine leiomyosarcoma and primary atypical meningioma diagnosed during pregnancy. Anticancer Res. 2008; 28(5B): 3083-5.
24. *Younis J.S., Okon E., Anteby S.O.* Uterine leiomyosarcoma in pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. 1990; 247(3): 155-60.
25. *Ghirardi V., Bizzarri N., Francesco Guida F., Vascone C., Costantini B., Scambia G., Fagotti A.* Role of surgery in gynaecological sarcomas. Oncotarget. 2019; 10(26): 2561-75. https://dx.doi.org/10.1016/0006-2944(75)90147-7.
26. *Benson C., Miah A.B.* Uterine sarcoma - current perspectives. Int. J. Womens Health. 2017; 9: 597-606. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S117754.
27. *Barney B., Tward J.D., Skidmore T., Gaffney D.K.* Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? Int. J. Gynecol. Cancer. 2009; 19(7): 1232-8. https://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b33c9a.
28. *Capozzi V.A., Monfardini L., Ceni V., Cianciolo A., Butera D., Gaiano M., Berretta R.* Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2020; 46(11): 2221-36. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14436.
29. *Chan J.K., Kawar N.M., Shin J.Y., Osann K., Chen L.M., Powell C.B., Kapp D.S.* Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. Br. J. Cancer. 2018; 99(8): 1210-5. https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604527.
30. *Schick U., Bolukbasi Y., Thariat J., Abdah-Bortnyak R., Kuten A., Igdem S.* et al. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012; 82(5): 757-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.005.
31. *Кириллова А.О., Буняева Е.С., Ковальская Е.В., Камалетдинов Н.С., Хабас Г.Н., Фармаковская М.Д., Сироткина Е.А., Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Абубакиров А.Н.* Сохранение фертильности у пациенток с диагностированным во время беременности онкологическим заболеванием. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 59-64. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.59-64. [Kirillova A.O., Bunyaeva E.S., Koval'skaya E.V., Kamaletdinov N.S., Khabas G.N., Farmakovskaya M.D, Sirotkina E.A., Mishieva N.G., Nazarenko T.A., Abubakirov A.N. Fertility preservation in patients diagnosed with cancer during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2020; 4: 59-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.59-64.
32. *Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Бирюкова А.М., Кириллова А.О., Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г., Буняева Е.С.* Характеристика и тактика ведения онкологических больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 93-9. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.93-99. [Nazarenko T.A., Ashrafyan L.A., Biryukova A.M., Kirillova A.O., Martirosyan Ya.O., Dzhanashvili L.G., Bunyaeva E.S. Characteristics and management of cancer patients who wish to preserve their reproductive capacity. Obstetrics and Gynecology. 2020; 11: 93-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.93-99.

33. *Delaney A.A., Gubbels A.L., Remmenga S., Tomich P., Molpus K.* Successful pregnancy after fertility-sparing local resection and uterine reconstruction for low-grade endometrial stromal sarcoma. Obstet. Gynecol. 2012; 120(2, Pt 2): 486-9. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825a7397.

34. *Yan L., Tian Y., Fu Y., Zhao X.* Successful pregnancy after fertility-preserving surgery for endometrial stromal sarcoma. Fertil. Steril. 2010; 93(1): 269.e1-e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.024.

35. *Jin Y., Li Y., Deng C.Y., Tian Q.J., Chen H., Pan L.Y.* Fertility-sparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(4): 5818-21.

36. *Dong R., Pang Y., Mao H., Yang N., Liu P.* Successful pregnancy following conservative management of low-grade endometrial stromal sarcoma: A case report. Oncol. Lett. 2014; 7(4): 1039-42. https://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.1858.

37. *Koskas M., Morice P., Yazbeck C., Duvillard P., Walker F., Madelenat P.* Conservative management of low-grade endometrial stromal sarcoma followed by pregnancy and severe recurrence. Anticancer Res. 2009; 29(10): 4147-50.

38. *Li N., Wu L.Y., Zhang H.T., An J.S., Li X.G., Ma S.K.* Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. Gynecol. Oncol. 2008; 108(2): 306-11. https://dx.doi.org/1016/j.ygyno.2007.10.023.

39. *Dai Q., Xu B., Wu H., You Y., Wu M., Li L.* The prognosis of recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective cohort study. Orphanet J. Rare Dis. 2021; 16(1): 160. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01802-8.

40. *Xie W., Cao D., Yang J., Jiang X., Shen K., Pan L.* et al. Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. Oncotarget. 2017; 8(6): 10602-8. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12491.

41. *Stadsvold J.L., Molpus K.L., Baker J.J., Michael K., Remmenga S.W.* Conservative management of a myxoid endometrial stromal sarcoma in a 16-year-old nulliparous woman. Gynecol. Oncol. 2005; 99(1): 243-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.06.039.

42. *Roque D.R., Taylor K.N., Palisoul M., Wysham W.Z., Milam B., Robison K.* Gemcitabine and docetaxel compared with observation, radiation, or other chemotherapy regimens as adjuvant treatment for stage I-to-IV uterine leiomyosarcoma. Int. J. Gynecol. Cancer. 2016; 26(3): 505-11. https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000634.

43. *Şahin H., Karatas F., Coban G., Özen Ö., Erdem Ö., Onan M.A., Ayhan A.* Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: fertility and clinical outcomes. J. Gynecol. Oncol. 2019; 30(4): e54. https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e54.

44. *Hyman D.M., Grisham R.N., Hensley M.L.* Management of advanced uterine leiomyosarcoma. Curr. Opin. Oncol. 2014; 26(4): 422-7. https://dx.doi.org/10.1097/CCO.0000000000000094.

Поступила 04.10.2022
Принята в печать 01.12.2022
Received 04.10.2022
Accepted 01.12.2022

Сведения об авторах:
Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, +7(923)287-21-34, tchai@yandex.ru, 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1.
Пашов Александр Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, +7(911)461-49-98, pachov@mail.ru, 236016, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14.
Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, директор института онкогинекологии и маммологии, +7(495)531-44-44, levaa2004@yahoo.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Балтийский федеральный университет имени И. Канта», +7(952)117-48-18, losevavaleria2104@mail.ru, 236016, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14.
Автор, ответственный за переписку: Валерия Валентиновна Рачковская, losevavaleria2104@mail.ru

Authors' information:
Vitaly B. Tskhay, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Prof. VF. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministyr of Health of Russia, +7(923)287-21-34, tchai@yandex.ru, 660022, Russia, Krasnoyarsk, P. Zheleznyak str., 1.
Alexander I. Pashov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, +7(911)461-49-98, pachov@mail.ru, 236016, Russia, Kaliningrad, A. Nevsky str., 14.
Lev A. Ashrafyan, Academician of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, +7(495)531-44-44, levaa2004@yahoo.com, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Valeria V. Rachkovskaya, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, +7(952)117-48-18, losevavaleria2104@mail.ru, 236016, Russia, Kaliningrad, A. Nevsky str., 14.
Corresponding author: Valeria V. Rachkovskaya, losevavaleria2104@mail.ru

Н.В. МИХАНОШИНА, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, Г.Р. БАЙРАМОВА

РОЛЬ LACTOBACILLUS INERS И АССОЦИИРОВАННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ МИКРООРГАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА

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

Цель: *Обобщение литературных данных об использующихся на сегодняшний день критериях оценки состояния микробиоты влагалища женщин репродуктивного возраста, принципах ее классификации и экзогенных и эндогенных факторах, влияющих на микробную структуру. В обзор включены данные публикаций, представленных в базах данных MedLine и РИНЦ. Описаны основные отличительные особенности вида Lactobacillus iners от других видов вагинальных лактобацилл, в том числе особенности культивирования, тинкториальные свойства и наличие фактора патогенности. Приведены данные о частоте встречаемости этого вида в микробиоте женщин репродуктивного возраста и пояснена необходимость выделения и идентификации в микробиологических лабораториях любого уровня для постановки правильного диагноза. Представлены данные об особенностях микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе, обусловленные разнообразием микрофлоры, в том числе видовым разнообразием Gardnerella spp. Освещается роль полимикробной биопленки в патогенезе бактериального вагиноза. Затронут вопрос актуальности дальнейшего изучения взаимодействия видов Gardnerella spp. и L. iners, а также эффективности использования комплексного подхода в оценке состояния микробиоты влагалища с использованием результатов классических и молекулярно-биологических методов исследования.*

Заключение: *L. iners является одной из наиболее часто встречающихся лактобацилл в микробиоте женщин репродуктивного возраста. Роль данного вида в функциональной стабильности вагинальной микробиоты до настоящего времени не определена. Требуется дальнейшее изучение вида для установления штаммового разнообразия. Необходимо внедрение в повседневную практику методов исследования, позволяющих выделять L. iners в микробиологических лабораториях всех уровней.*

Ключевые слова: *лактобациллы, микробиота влагалища, Lactobacillus iners, бактериальный вагиноз, обзор.*

Вклад авторов: Миханошина Н.В., Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р. – концепция и дизайн исследования; Миханошина Н.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Миханошина Н.В., Припутневич Т.В., Байрамова Г.Р. Роль Lactobacillus iners и ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в формировании микробиоты влагалища. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 20-22
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.246

N.V. MIKHANOSHINA, T.V. PRIPUTNEVICH, G.R. BAIRAMOVA

THE ROLE OF LACTOBACILLUS INERS AND BACTERIAL VAGINOSIS-ASSOCIATED MICROORGANISMS IN MAKING UP THE VAGINAL MICROBIOTA

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

Objective: *To summarize the data available in the literature on the currently used criteria for evaluating the vaginal microbiota in reproductive-aged women, the principles of its classification, and the exogenous and endogenous factors influencing the microbial structure. The review includes data from the publications presented in the MedLine and Russian Science Citation databases. The review describes the key distinguishing features of the species Lactobacillus iners from other vaginal lactobacillus species, including cultivation features, tinctorial properties, and pathogenicity power. It presents data on the frequency of this species in the microbiota of reproductive-aged women and elucidates the need for its isolation and identification in the microbiological laboratories of any level in order to make a correct diagnosis. There are data on the characteristics of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, which are due to a variety of the microflora, including the species diversity of*

Gardnerella spp. The review highlights the role of a polymicrobial biofilm in the pathogenesis of bacterial vaginosis. It touches upon the relevance of a further study of the interaction of Gardnerella spp. and L. iners species, as well as the effectiveness of an integrated approach to evaluating the vaginal microbiota, by using the results of classical and molecular biological methods.

Conclusion: *L. iners is one of the most common lactobacilli in the microbiota of reproductive-aged women. The role of this species in the functional stability of the vaginal microbiota has not yet been defined to date. Further investigation of the species is required to establish strain diversity. There is a need for routine practice introduction of research methods allowing the isolation of L. iners in the microbiological laboratories of all levels.*

Keywords: *lactobacilli, vaginal microbiota, Lactobacillus iners, bacterial vaginosis, review.*

Authors' contributions: Mikhanoshina N.V., Priputnevich T.V., Bairamova G.R. – concept and design of the investigation; Mikhanoshina N.V. – material collection and processing, writing the text; Priputnevich T.V., Bairamova G.R. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared without financial support

For citation: Mikhanoshina N.V., Priputnevich T.V., Bairamova G.R. The role of Lactobacillus iners and bacterial vaginosis-associated microorganisms in making up the vaginal microbiota. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 20-22 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.246

Итоги проекта «Микробиом человека» («The Human Microbiom Project»), проведенного в 2007–2016 гг., позволяют судить о том, что микробиота оказывает значительное влияние на состояние здоровья. В настоящее время геном человеческого тела рассматривается в совокупности с геномом всех микроорганизмов, его населяющих (голобионт). Понятие «здоровая микробиота» постоянно обновляется. В настоящее время этот термин подразумевает микробиоту биотопов человека, обладающую способностью к динамическому равновесию, или «динамическому здоровью» [1–4].

На протяжении многих лет репродуктивное здоровье женщин рассматривается в аспекте состояния вагинальной микробиоты [1, 2]. С учетом анатомических, физиологических и поведенческих особенностей женщин, биотопу влагалища присущи высокие риски инвазии патогенов. Микробиота женского урогенитального тракта при кажущейся простоте достаточно сложна. Несмотря на ежедневное воздействие мочи и экскретов желез, а также близко расположенного резервуара кишечных микроорганизмов (прямая кишка), микробиота вагинального биотопа остается относительно стабильной; количество постоянно присутствующих микроорганизмов составляет в среднем не более 10 различных видов. Сложность связана с варьированием количественных и качественных параметров в зависимости от фазы менструального цикла, возраста и различных внешних факторов. Таксономическое разнообразие микроорганизмов велико – от бактерий и простейших до грибов и вирусов.

Слизистая влагалища имеет многослойную структуру, представленную плоским эпителием, и периодически обновляется (в среднем за 4–5 суток). Микробиота также постоянно претерпевает структурные преобразования.

Способность некоторых микроорганизмов (хламидии, вирусы) к внутриклеточному персистированию определяет необходимость использования для их детекции молекулярно-биологических методов. Однако для получения исчерпывающей информации о составе микробиоты молекулярно-биологические методы исследования микробиоты целесообразно использовать в комплексе с классическими культуральными методами. Выделение чистой культуры микроорганизмов необходимо для изучения фенотипических и молекулярно-биологических характеристик представителей микрофлоры человека с целью успешного поиска микроорганизмов – кандидатов в пробиотики, определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам, проведения эпидемиологических расследований.

Классификация микробиоты влагалища

Вагинальная микробиота – это сложная и динамичная экосистема, которая постоянно подвергается колебаниям в течение женского менструального цикла и всей жизни женщины. Общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом здоровой женщины репродуктивного возраста составляет 6–8 КОЕ/мл и представлено разнообразными видами. Основную часть микробиоты влагалища женщин репродуктивного возраста (от 60 до 90%) составляют *Lactobacillus spp.* Кроме лактобацилл в состав микробиоты репродуктивного тракта могут входить *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria spp.*, *Neisseria spp.*, *Gardnerella spp.*, *Enterobacterales spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Veillonellae spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Candida spp.*

Вагинальная микробиота в значительной степени отличается у разных женщин, и различия могут быть обусловлены вариациями сексуальной активности [5], особенностями личной гигиены [6], психоэмоциональным статусом [7], климатогеографической [8] и расовой принадлежностью [1], а также другими факторами. Ранняя классификация по степени чистоты и типам биоценоза основывается на методах традиционной световой микроскопии и классической микробиологии. В данных классификациях учитывается выраженность лейкоцитарной реакции (количе-

ство лейкоцитов в поле зрения), характер эпителиальных клеток (поверхностный, промежуточный, парабазальный, базальный, цитолиз), морфология микроорганизмов, качественный и количественный состав микробиоты. Расширение представлений о составе микробиоты с помощью молекулярно-биологических методов исследования (секвенирование по Сэнгеру, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, различные варианты метагеномного секвенирования) позволило типировать микробиоту влагалища в зависимости от соотношения бактериальных составляющих.

По результатам проекта «Микробиом человека», при проведении которого использовалось секвенирование бактериальной 16s рРНК, сделан вывод о том, что микробиота влагалища подразделяется на 5 типов (CST – type of community status – тип состояния сообщества). Согласно данной классификации, в CST I, II, III и V доминируют *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* соответственно; тогда как CST IV присуще высокое разнообразие микробного сообщества, характеризующееся наличием облигатных анаэробных бактерий. CST I, II, III и V присущи 89,7% белых женщин и 80,2% азиатских женщин, в меньшей степени – чернокожим и испаноязычным женщинам (61,9 и 59,6% соответственно) [9]. Однако последние исследования по изучению микробиоты женского репродуктивного тракта с помощью полногеномного высокопроизводительного секвенирования нового поколения позволяют предполагать, что данная классификация по типам характерна не для всех региональных и социально-культурных групп. Так, проведенное продольное исследование здоровых датских женщин репродуктивного возраста показало отсутствие CST II (с преобладанием *L. gasseri*) и CST V (с преобладанием *L. jensenii*) в исследуемой группе [10]. Таким образом, в настоящее время нет устойчивой общепринятой классификации микробиоты влагалища, и данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Роль *Lactobacillus* в микробиоте влагалища женщин репродуктивного возраста

Критериями, которые позволяют отнести микроорганизм к облигатной (резидентной) микробиоте, являются встречаемость почти у 100% популяции женщин и отсутствие факторов патогенности. Таким условиям удовлетворяют *Lactobacillus spp.*

Род *Lactobacillus* превалирует в микробиоте влагалища, и его представители продуцируют различные антимикробные соединения, такие как молочная кислота, перекись водорода и бактериоцины, тем самым способствуя оптимальному состоянию и определяя колонизационную резистентность биотопа. Виды *Lactobacillus* являются основными продуцентами L- и D-изомеров молочной кислоты, поддерживающей значение pH среды биотопа ниже 4,5 [11, 12]; тогда как эпителиальные клетки слизистой влагалища продуцируют лишь около 20% L-изомера молочной кислоты [13].

Значение перекиси водорода (H_2O_2), продуцируемой лактобациллами вагинальной микробиоты, продолжает изучаться. Некоторые исследования показали, что H_2O_2 оказывает положительное влияние на ингибирование чрезмерного роста патогенных микробов [14, 15]. O'Hanlon D.E. et al. опубликовали данные о том, что H_2O_2 при физиологических уровнях продукции не обладает бактерицидным действием на патогенные микроорганизмы, тогда как при высоких концентрациях проявляет большую антимикробную активность в отношении *Lactobacillus spp.* [16].

Lactobacillus также синтезируют бактериоцины – тип антимикробных пептидов, которые могут разрушать клеточную мембрану неиндигенных микроорганизмов [17]. Кроме того, *Lactobacillus* адгезируются на эпителиальных клетках влагалища и конкурируют с другими микробными клетками за сайты связывания [18]. Этот вывод важен, поскольку адгезия патогена к эпителиальным клеткам является первым шагом формирования биопленки как предпосылки инфекционного процесса [19, 20]. Примечательно, что доминирующие виды лактобацилл определяют степень защиты влагалищной экосистемы. Считается, что дисбиотические нарушения и низкая стабильность микробиоты обычно связаны с доминированием вида *L. iners*. Напротив, оптимальное состояние и стабильность вагинальной микробиоты усиливаются видом *L. crispatus*, который обеспечивает необходимый уровень D- и L-изомеров молочной кислоты [21].

Факторы, влияющие на состояние микробиоты влагалища

В экосистеме «человек–микроорганизмы» существует обратная гомеостатическая и мутуалистическая связь между микробиотой и ее хозяином. Хозяин обеспечивает оптимальные условия для обитания микроорганизма (влажность, питательный субстрат, температурный режим), а резидентная микробиота – колонизационную резистентность за счет выработки антимикробных и противовоспалительных факторов. Этот баланс динамически не стабилен и может быть нарушен внутренними или внешними факторами. К внутренним факторам относят гормональный статус [22], возраст [23] и состояние иммунной системы [24]. Внешние воздействия, такие как антибиотики [25], инфекции, передаваемые половым путем, и воздействие микрофлоры, привносимой извне (смена половых партнеров), также влияют на состав микробиоты и являются потенциальными факторами риска заболеваний. Снижение разнообразия микрофлоры в кишечной экосистеме связано с заболеваниями как воспалительного (колиты), так и общего характера, связанного с нарушением обменных процессов [26]. В то же время выраженное разнообразие во влагалищной экосистеме является предиктором патологических процессов. Например, у женщин репродуктивного возраста – это бактериальный вагиноз (БВ) [27–29].

Отличительные особенности *L. iners*

Основным оценочным критерием трансформации здоровой вагинальной микробиоты в патологическую является видовой и количественный состав лакто-

бацилл. Влагалище одновременно могут колонизировать до пяти видов лактобацилл, но доминирует один [30]. *L. crispatus* доминирует у женщин с долей лактобацилл в микробиоте влагалища 80% и более. *L. jensenii* и *L. gasseri* доминируют у женщин с долей лактобацилл от 20 до 80% (данные варианты рассматриваются как умеренный дисбиоз). *L. iners* как доминирующий вид выделяется при любых вариантах микробиоценоза, но по мере снижения общей доли нормофлоры в микробиоте увеличивается частота его обнаружения как единственного вида лактобацилл. При доле лактобацилл менее 20% (выраженном дисбиозе) *L. iners*, как правило, остается единственным определяемым видом [31].

L. iners впервые выделена из влагалищного биотопа в 1999 г. Это трудно культивируемый микроорганизм, и на селективном агаре для лактобацилл (MRS-агаре) не растет. Для его выделения используют среды с добавлением 5% крови и культивирование в микроаэрофильных или анаэробных условиях [30, 31]. Колонии, выросшие через 24 ч инкубации, – мелкие, гладкие, круглые, полупрозрачные, непигментированные.

Ранее *L. iners* характеризовали как грамположительную, факультативно-анаэробную палочку [32]. Затем появились сообщения о том, что, в отличие от других видов лактобацилл, *L. iners* грамвариабельна и имеет коккобациллярную, а не бациллярную морфологию [33]. Действительно, морфология этого вида может варьировать от длинной вытянутой палочки до коккобациллы. Японские ученые опубликовали сообщение том, что *L. iners* визуализируется как грамотрицательная короткая палочка и обладает слабой кислотоустойчивостью, поскольку теряет жизнеспособность в среде с уровнем pH=3 [34]. Эта особенность объясняет причину ошибочных заключений об отсутствии лактобацилл в исследуемой микробиоте при проведении классических культуральных исследований и микроскопии. С помощью просвечивающей электронной микроскопии показано, что слой пептидогликана в клеточной стенке *L. iners* тонкий, не прокрашивается анилиновым красителем (генциан виолет), и, фактически являясь грамположительной, эта лактобацилла субъективно воспринимается как грамотрицательная [35].

Морфологию и тинкториальные свойства *L. iners* необходимо учитывать, поскольку широко используемая шкала Nugent, включающая оценку окраски по Граму вагинальных мазков, остается распространенным диагностическим инструментом при оценке вагинальной микробиоты. Полиморфность, а также способность к плотной адгезии на эпителиоцитах («ложноключевые клетки») «маскируют» факт наличия у пациенток лактобацилл при микроскопии, что может привести к ошибочному диагнозу БВ, для которого характерно истощение видов *Lactobacillus* [36]. Это может объяснить, почему до 50% женщин с диагнозом БВ, поставленным по результату микроскопии, не имеют характерных симптомов заболевания [37].

Идентификация *L. iners* осуществляется с помощью молекулярно-биологических методов. До настоящего времени не определена функция этого вида лактобацилл в микробиоте влагалища. В отличие от других видов лактобацилл этот вид продуцирует инеролизин – холестеринзависимый цитолизин, то есть обладает фактором патогенности. Инеролизин по аминокислотной последовательности на 68% идентичен ваголизину *Gardnerella vaginalis*, однако между этими токсинами имеются принципиальные различия. Инеролизин теряет свою активность в щелочной среде, а ваголизин – в кислой. Уровень активности в отношении клеточных мембран у инеролизина не зависит от содержания в ней холестерина, а ваголизин активен в отношении клеточных мембран, богатых холестерином. Кроме того, инеролизин активен в отношении как прокариотических, так и эукариотических клеток [38].

В отличие от других видов *Lactobacillus*, *L. iners* не может генерировать D-изомер молочной кислоты, который играет более важную роль в создании оптимального уровня pH влагалища, чем L-изомер [39]. Наличие в микробиоте влагалища *L. iners*, являющейся, по современным представлениям, одной из самых часто встречающихся лактобацилл, не может однозначно указывать на неблагоприятные прогнозы для здоровья пациенток. Неизвестно, различаются ли культуральные свойства и генетическая структура штаммов, выделяемых у пациентов с нормоценозом и дисбиотическим состоянием микробиоты влагалища.

По данным разных исследований, *L. iners* выделяется у женщин репродуктивного возраста с частотой от 17 до 58,3% [40] и является вторым доминирующим видом после *L. crispatus* [10]. Способность данного вида доминировать при нормоценозе и сохраняться при дисбиотических состояниях с повышенным уровнем pH может свидетельствовать о высоком адаптивном потенциале *L. iners* и способности обеспечить реколонизацию влагалища другими видами лактобацилл после устранения инициирующего фактора дисбиоза [41]. Описаны результаты исследования, доказывающие ингибирующую роль в отношении *L. iners* бактериоцинов, вырабатываемых *L. paragasseri* (штамм K7), и высказаны предложения о целесообразности разработки препаратов на основе штамма K7 с целью элиминации *L. iners* из микробиоты влагалища [42]. Но единого мнения о роли этого вида лактобацилл до сих пор нет.

Особенности микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе

Описанный как неспецифический вагинит [43], БВ характеризуется изменением состава вагинальной микрофлоры с резким истощением пула *Lactobacillus* из-за значительного избыточного роста облигатных или факультативных анаэробов, которые ранее составляли незначительную часть биотопа влагалища. Истинная этиология БВ, несмотря на многочисленные работы, до сих пор неизвестна. БВ влияет на неблагоприятные исходы беременности, сопряжен с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, вирусом папилломы человека и воспалительными заболеваниями органов малого таза. БВ широко распространен среди женщин репродуктивного возраста во всем мире.

БВ диагностируют у 23–29% женщин репродуктивного возраста ежегодно, и на симптоматическое лечение БВ ежегодно тратится 4,8 млрд долларов во всем мире. Для микробиоты влагалища при БВ характерны элиминация или резкое снижение общего количества лактобацилл и 100–1000-кратное увеличение концентрации факультативных или облигатных анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Bifidobacterium*, *Sneathia*, *Leptotrichia*. Серьезной проблемой является хроническое течение БВ с множественными рецидивами. Стандартная антибактериальная терапия метронидазолом или клиндамицином часто неэффективна; при этом частота рецидивов в первые полгода после лечения составляет 50% [44–47].

Высокое разнообразие вагинальной микрофлоры у больных с БВ описано еще в 1921 г.; а в 1955 г. Герман Гарднер открыл *Haemophilus vaginalis* – грамотрицательную палочку и представил ее как этиологический агент неспецифического бактериального вагинита [46]. Позже она была переименована в *Gardnerella vaginalis*.

Клетки *G. vaginalis* грамвариабельны, плеоморфны и неподвижны. Вид не обладает оксидазной и каталазной активностью. На агаре с добавлением 5% бараньей крови образует небольшие круглые полупрозрачные (иногда сероватые) колонии, без зоны гемолиза вокруг. Оптимальные условия культивирования анаэробные, но некоторые штаммы способны расти в микроаэрофильных условиях.

G. vaginalis продуцирует порообразующий токсин ваголизин, протеолитические ферменты, способные расщеплять белки и декарбоксилазы, отщепляющие карбоксильную группу аминокислот с выделением аминов во влагалищный секрет. Соединения аминов придают влагалищному секрету неприятный рыбный запах, который используется в качестве одного из лабораторных тестов на БВ – «аминный тест». Впоследствии органические кислоты и бактериальные полиамины оказывают цитотоксическое действие, и, как следствие, происходит массовая десквамация эпителия, обуславливающая появление выделений из влагалища. Кроме того, данный микроорганизм колонизирует поверхность эпителиоцитов («ключевые» клетки), конкурируя за адгезию с *Lactobacillus*.

Роль представителей рода *Gardnerella* при БВ остается спорной, поскольку различные его штаммы присутствуют как в здоровой микробиоте влагалища, так и при БВ [47]. Прогресс молекулярно-биологических исследований расширил понимание о видовом разнообразии рода *Gardnerella*. Влагалище здоровых женщин может быть колонизировано разными видовыми вариантами гарднерелл, тогда как в развитии БВ участвуют вирулентные штаммы. К основным факторам вирулентности *G. vaginalis* относят цитотоксичность, способность продуцировать сиалидазу, адгезию к эпителиальным клеткам и способность образовывать бактериальные пленки. Видовые варианты обладают разным уровнем вирулентности; и, возможно, все работы, посвященные *G. vaginalis*, предшествующие исследованиям, представленным Vaneechoutte M. et al., не относятся конкретно к *G. vaginalis*, а скорее, к *Gardnerella spp.* [48].

Биопленки, образующиеся на вагинальном эпителии, играют решающую роль в патогенезе БВ. Вид *G. vaginalis* считается первичным колонизатором, который может создавать основу для прикрепления других микробов, ассоциированных с БВ, что способствует дальнейшему развитию полимикробных биопленок. Установлено, что некоторые из изучаемых образцов биопленок *G. vaginalis* имеют пониженную метаболическую активность и более низкий уровень фактора вирулентности (ваголизин), что важно для длительной персистенции. Биопленки *G. vaginalis* могут присутствовать в образцах фаллопиевых труб и эндометрии, что, видимо, указывает на то, что биопленки *G. vaginalis* перемещаются в верхние отделы репродуктивного тракта и могут быть причиной неблагоприятных исходов беременности.

Atopobium vaginae, являющийся строгим анаэробным микроорганизмом, часто выделяется при БВ и усиливает экспансию *G. vaginalis* слизистой влагалища. Также в состав бактериальной пленки при БВ часто входят анаэробные бактерии *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium*, *Veillonellae*, *Bacteroides*. Но результаты исследований состава биопленок показывают, что при типичной клинической форме БВ основную долю составляют *Gardnerella spp.* [49].

L. iners способна к выживанию в щелочной среде, присущей БВ, и действительно часто выделяется дуэтом с *G. vaginalis*. Однако характер взаимодействия этих микроорганизмов еще предстоит изучить. Известно, что геном *L. iners* содержит гены, определяющие возможность реагировать на быстро изменяющиеся условия окружающей среды, включая систему CRISPR-CAS для защиты от фагов и опероны для расщепления гликогена, маннозы и мальтозы. В условиях БВ происходит активная экспрессия именно этих генов [50]. Этот вид лактобацилл обладает пониженной метаболической активностью, но самым быстрым адаптационным и восстановительным потенциалом.

Заключение

На сегодняшний день вид *L. iners* изучается только в крупных научных учреждениях. В рутинной практике, как правило, выделению данного вида не уделяется должного внимания. Оптимальным условием для постановки верного диагноза является интегральный подход к оценке микробиоты влагалища, сочетающий классические и инновационные методы исследования. Однако даже при наличии технической возможности пациенткам далеко не всегда назначаются классические культуральные и молекулярно-биологические методы исследования одновременно. Молекулярно-биологические методы исследования все еще остаются дорогими по стоимости и доступны не во всей стране. При использовании только классического культурального метода может быть выдано заключение об отсутствии лактобацилл и назначены пробиотические препараты, направленные на восполнение их дефицита, которого в действительности нет. Тем самым может нарушаться хрупкое равновесие компонентов микробиоты, необходимое именно в данном случае и именно этому пациенту. В этой связи, а также с целью

избегания ошибочного диагноза БВ возникла потребность в разработке питательной среды, позволяющей выделять прихотливые виды лактобацилл в повседневной деятельности микробиологических лабораторий различного уровня.

С появлением новых методов исследования расширяется наше понимание о структуре микробиоты различных полостей. Но значение ее компонентов для разных людей не одинаково, и, безусловно, предстоит проделать долгий научно-практический путь от общего понимания до персонифицированного подхода.

Литература/References

1. *Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S.K., McCulle S.L.* et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(Suppl. 1): 4680-7. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002611107.
2. *Fettweis J.M., Brooks J.P., Serrano M.G., Sheth N.U., Girerd P.H., Edwards D.J.* et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. Microbiology (Reading). 2014; 160(Pt 10): 2272-82. https://dx.doi.org/10.1099/mic.0.081034-0.
3. *Forsythe P., Kunze W.A.* Voices from within: gut microbes and the CNS. Cell. Mol. Life Sci. 2013; 70(1): 55-69. https://dx.doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z.
4. *Frank D.N., Pace N.R.* Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. Curr. Opin. Gastroenterol. 2008; 24(1): 4-10. https://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8.
5. *Noyes N., Cho K.-C., Ravel J., Forney L.J., Abdo Z.* Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis. PLoS One. 2018; 13(1): e0191625. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191625.
6. *Schwebke J.R.* Diagnostic methods for bacterial vaginosis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1999; 67(Suppl. 1): S21-3. https://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(99)00134-4.
7. *Culhane J.F., Rauh V., McCollum K.F., Elo I.T., Hogan V.* Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 187(5): 1272-6. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.127311.
8. *Gupta S.* Microbiome: Puppy power. Nature. 2017; 543(7647): S48-9. https://dx.doi.org/10.1038/543S48a.
9. *Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L.* Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb. Cell Fact. 2020; 19(1): 203. https://dx.doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4.
10. *Krog M.C., Madsen M.E., Bliddal S., Bashir Z., Vexø L.E., Hartwell D.* et al. The microbiome in reproductive health: protocol for a systems biology approach using a prospective, observational study design. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022(2): hoac015. https://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac015.
11. *Witkin S.S., Mendes-Soares H., Linhares I.M., Jayaram A., Ledger W.J., Forney L.J.* Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. mBio. 2013; 4(4): e00460-13. https://dx.doi.org/10.1128/mBio.00460-13.
12. *Witkin S.S., Linhares I.M.* Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? BJOG. 2017; 124(4): 606-11. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14390.
13. *Boskey E.R., Cone R.A., Whaley K.J., Moench T.R.* Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. Hum. Reprod. 2001; 16(9): 1809-13. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.9.1809.
14. *Pararas M.V., Skevaki C.L., Kafetzis D.A.* Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2006; 25(9): 562-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10096-006-0190-3.
15. *Atassi F., Servin A.L.* Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain Lactobacillus johnsonii NCC933 and vaginal strain Lactobacillus gasseri KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated patho. FEMS Microbiol. Lett. 2010; 304(1): 29-38. https://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01887.x.
16. *O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A.* In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 200. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-200.
17. *Stoyancheva G., Marzotto M., Dellaglio F., Torriani S.* Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal Lactobacillus strains. Arch. Microbiol. 2014; 196(9): 645-53. https://dx.doi.org/10.1007/s00203-014-1003-1.
18. *Neeser J.R., Granato D., Rouvet M., Servin A., Teneberg S., Karlsson K.A.* Lactobacillus johnsonii La1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria. Glycobiology. 2000; 10(11): 1193-9. https://dx.doi.org/10.1093/glycob/10.11.1193.
19. *Zárate G., Nader-Macías M.E.* Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. Lett. Appl. Microbiol. 2006; 43(2): 174-80. https://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.01934.x.
20. *Ribet D., Cossart P.* How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. Microbes Infect. 2015; 17(3): 173-83. https://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.01.004.
21. *Petrova M.I., Lievens E., Malik S., Imholz N., Lebeer S.* Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front. Physiol. 2015; 6: 81. https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00081.
22. *Pekmezovic M., Mogavero S., Naglik J.R., Hube B.* Host-pathogen interactions during female genital tract infections. Trends Microbiol. 2019; 27(12): 982-96. https://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2019.07.006.
23. *Uchihashi M., Bergin I.L., Bassis C.M., Hashway S.A., Chai D., Bell J.D.* Influence of age, reproductive cycling status, and menstruation on the vaginal microbiome in baboons (Papio anubis). Am. J. Primatol. 2015; 77(5): 563-78. https://dx.doi.org/10.1002/ajp.22378.
24. *Ma W., Mishra S., Gajanayaka N., Angel J.B., Kumar A.* HIV-1 Nef inhibits lipopolysaccharide-induced IL-12p40 expression by inhibiting JNK-activated NFκB in human monocytic cells. J. Biol. Chem. 2012; 287(1): 804. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.A111.710013.
25. *Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A.* The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol. 2008; 6(11): e280. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280.
26. *Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L.* et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. Gut. 2006; 55(2): 205-11. https://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.073817.
27. *Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M.* Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N. Engl. J. Med. 2005; 353(18): 1899-911. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043802.
28. *Javed A., Parvaiz F., Manzoor S.* Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns. Microb. Pathog. 2019; 127: 21-30. https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.046.
29. *Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V.* High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Sex. Transm. Dis. 2019; 46(5): 304-11. https://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972.
30. *Мелкумян А.Р. Припутневич Т.В.* Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе. Акушерство и гинекология. 2013; 7: 18-23. [Melkumyan A.R. Priputnevich T.V. Vaginal lactobacilli – modern approaches to species identification and the study of their role in the microbial community. Obstetrics and Gynecology. 2013; 7: 18-23. (in Russian)].
31. *Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э.* Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2017; 2: 42-7. [Voroshilina E.S., Zornikov D.L.,

Plotko E.E. The normal state of vaginal microbiocenosis: an assessment from a subjective, expert and laboratory point of view. Bulletin of the Russian State Medical University. 2017; 2: 42-7. (in Russian)].

32. *Falsen E., Pascual C., Sjödén B., Ohlén M., Collins M.D.* Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel Lactobacillus species from human sources: description of Lactobacillus iners sp. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 1999; 49(Pt 1): 217-21. https://dx.doi.org/10.1099/00207713-49-1-217.
33. *Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C.J.* Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2008; 72(4): 728-64, Table of Contents. https://dx.doi.org/10.1128/MMBR.00017-08.
34. *Yoshimura K., Ogawa M., Saito M.* In vitro characteristics of intravaginal Lactobacilli; why is L. iners detected in abnormal vaginal microbial flora? Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 302(3): 671-7. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05634-y.
35. *Kim H., Kim T., Kang J., Kim Y., Kim H.* Is Lactobacillus gram-positive? A case study of Lactobacillus iners. Microorganisms. 2020; 8(7): 969. https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8070969.
36. *Vaneechoutte M.* Lactobacillus iners, the unusual suspect. Res. Microbiol. 2017; 168(9-10): 826-36.
37. *Klebanoff M.A., Schwebke J.R., Zhang J., Nansel T.R., Yu K.-F., Andrews W.W.* Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet. Gynecol. 2004; 104(2): 267-72. https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.09.003.
38. *Ragaliauskas T., Plečkaitytė M., Jankunec M., Labanauskas L., Baranauskiene L., Valincius G.* Inerolysin and vaginolysin, the cytolysins implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. Sci. Rep. 2019; 9(1): 10606. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47043-5.
39. *Amabebe E., Anumba D.O.C.* The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 181. https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00181.
40. *Будиловская О.В.* Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 96(4): 34-43. [Budilovskaya O.V. Modern ideas about lactobacilli of the vagina of women of reproductive age. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016; 96(4): 34-43. (in Russian)].
41. *Macklaim J.M., Gloor G.B., Anukam K.C., Cribby S., Reid G.* At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(Suppl. 1): 4688-95. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000086107.
42. *Nilsen T., Swedek I., Lagenaur L.A., Parks T.P.* Novel selective inhibition of Lactobacillus iners by Lactobacillus-derived bacteriocins. Appl. Environ. Microbiol. 2020; 86(20): e01594-20. https://dx.doi.org/10.1128/AEM.01594-20.
43. *Bretelle F., Rozenberg P., Pascal A., Favre R., Bohec C., Loundou A.* et al. High Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis vaginal loads are associated with preterm birth. Clin. Infect. Dis. 2015; 60(6): 860-7. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu966.
44. *Piot P., van Dyck E., Goodfellow M., Falkow S.* A taxonomic study of Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis) Gardner and Dukes 1955. J. Gen. Microbiol. 1980; 119(2): 373-96. https://dx.doi.org/10.1099/00221287-119-2-373.
45. *Rosca A.S., Castro J., Sousa L.G.V., Cerca N.* Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol. Rev. 2020; 44(1): 73-105. https://dx.doi.org/10.1093/femsre/fuz027.
46. *González Pedraza Avilés A., Ortíz Zaragoza M.C., Irigoyen Coria A.* Bacterial vaginosis a "broad overview". Rev. Latinoam. Microbiol. 1999; 41(1): 25-34.
47. *Zozaya-Hinchliffe M., Lillis R., Martin D.H., Ferris M.J.* Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. J. Clin. Microbiol. 2010; 48(5): 1812-9. https://dx.doi.org/10.1128/JCM.00851-09.
48. *Vaneechoutte M., Guschin A., Van Simaey L., Gansemans Y., Van Nieuwerburgh F., Cools P.* Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2019; 69(3): 679-87. https://dx.doi.org/10.1099/ijsem.0.003200.
49. *Castro J., Rosca A.S., Cools P., Vaneechoutte M., Cerca N.* Gardnerella vaginalis enhances Atopobium vaginae viability in an in vitro model. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 83. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00083.
50. *Macklaim J.M., Fernandes A.D., Di Bella J.M., Hammond J.-A., Reid G., Gloor G.B.* Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by Lactobacillus iners in health and dysbiosis. Microbiome. 2013; 1(1): 12. https://dx.doi.org/10.1186/2049-2618-1-12.

Поступила 13.10.2022
Принята в печать 06.12.2022
Received 13.10.2022
Accepted 06.12.2022

Сведения об авторах:
Миханошина Наталья Владимировна, врач-бактериолог, заведующая лабораторией по сбору и хранению биоматериалов института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)546-47-80, mikhanoshina.natalya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-0867, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Припутневич Татьяна Валерьевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(910)414-56-16, priput1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4126-9730, 117997, Россия, Москва ул. Академика Опарина, д. 4.
Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-18-66 (доб. 1489), bayramova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4826-661X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Миханошина Наталья Владимировна, mikhanoshina.natalya@yandex.ru

Authors' information:
Natalya V. Mikhanoshina, bacteriologist, Head of Biomaterials Collection and Storage Laboratory, Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)546-47-80, mikhanoshina.natalya@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-0867, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Tatiana V. Priputnevich, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(910)414-56-16, priput1@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4126-9730, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Guldana R. Bairamova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Professional Education, Head of Clinical Work of the Scientific Polyclinic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495) 438-18-66 (ex. 1489), bayramova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4826-661X, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Corresponding author: Natalya V. Mikhanoshina, mikhanoshina.natalya@yandex.ru

Г.Е. ЧЕРНУХА, В.А. ПРОНИНА

КОМОРБИДНОСТЬ ЭНДОМЕТРИОЗА И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

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

Коморбидность является одной из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, в том числе – гинекологии. С точки зрения диагностики эндометриоза оценка сопутствующей патологии является одним из эффективных и доступных методов первичного скрининга данной группы пациенток. Однако в реальной клинической практике преимущественно оцениваются жалобы пациенток, клиническая картина и наличие гинекологических заболеваний; в то время как соматический анамнез оценивается не полно, а иногда и вовсе остается без внимания. Тем не менее взаимосвязь эндометриоза с негинекологической патологией может иметь важное клиническое значение. В современных отечественных и зарубежных источниках литературы достаточно широко обсуждается вопрос коморбидности эндометриоза с патологией щитовидной железы, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, фиброзно-кистозной болезнью, онкозаболеваниями. Однако остается без внимания широкий спектр сопутствующей негинекологической патологии, которая, тем не менее, достаточно часто встречается и прогностически значима для диагностики эндометриоза.

В обзоре представлены данные, демонстрирующие общность этиологии и патогенеза эндометриоза с низким индексом массы тела (ИМТ), акне, мигренью и синдромом раздраженного кишечника (СРК). Коморбидность эндометриоза с низким ИМТ и акне недостаточно изучена ввиду отсутствия полноценной доказательной базы данной взаимосвязи. Тем не менее эти коморбидные состояния являются не только простыми для диагностики в рамках первичного амбулаторного приема, но и обладают достаточной степенью специфичности для выявления женщин группы риска развития эндометриоза наравне с такими широко известными заболеваниями, как мигрень и СРК.

Заключение: *Информация о коморбидности эндометриоза как с гинекологическими, так и с негинекологическими заболеваниями может служить основой правильного консультирования пациенток на начальном этапе обследования. Это будет способствовать сокращению времени до постановки диагноза и минимизации применения инвазивных методов исследования.*

Ключевые слова: *эндометриоз, коморбидность, индекс массы тела, акне, мигрень, синдром раздраженного кишечника.*

Вклад авторов: Пронина В.А. – сбор и обработка материала; Пронина В.А., Чернуха Г.Е. – написание текста; Чернуха Г.Е. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Финансирование данной работы отсутствует.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Коморбидность эндометриоза и ее клиническое значение. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 27-34
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.252

G.E. CHERNUKHA, V.A. PRONINA

ENDOMETRIOSIS COMORBIDITY AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

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

Comorbidity is one of the urgent interdisciplinary problems of modern medicine, including gynecology. From the standpoint of diagnosing endometriosis, the assessment of the comorbidity is one of the most effective and affordable methods of primary screening for this group of female patients. However, patient complaints, clinical presentations, and gynecological diseases are mainly evaluated in real clinical practice, while a somatic history is not fully assessed and sometimes completely ignored. Nevertheless, the relationship of endometriosis to a non-gynecological disease may be of great clinical significance. The modern Russian and foreign literature sources rather widely discuss the comorbidity of endometriosis with thyroid, cardiovascular, and fibrocystic diseases, and cancers. However, a wide range of concomitant non-gynecological diseases, which is, nevertheless, quite common and is of prognostic significance for the diagnosis of endometriosis, remains unaddressed.

The review presents the data demonstrating the common etiology and pathogenesis of endometriosis with low body mass index (BMI), acne, migraine, and irritable bowel syndrome (IBS). The comorbidity of endometriosis with low BMI and acne has been insufficiently studied due to lack of a strong evidence base for this relationship.

Nevertheless, these comorbidities are not only easy to diagnose at a primary outpatient visit, but they also have a sufficient degree of specificity to identify women at risk for the disease along with well-known disorders, such as migraine and IBS.

Conclusion: *Information about the comorbidity of endometriosis with both gynecological diseases and non-gynecological ones can serve as the basis for appropriate patient counseling at the initial examination stage. This will assist in reducing the time to diagnosis and in minimizing the use of invasive research methods.*

Keywords: *endometriosis, comorbidity, body mass index, acne migraine, irritable bowel syndrome.*

Authors' contributions: Pronina V.A. – material collection and processing; Pronina V.A., Chernukha G.E. – writing the text; Chernukha G.E. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: This investigation has not been sponsored.

For citation: Chernukha G.E., Pronina V.A. Endometriosis comorbidity and its clinical significance. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 27-34 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.252

Эндометриоз рассматривается как хроническое гормоно- и иммунозависимое воспалительное заболевание, диагностируемое преимущественно среди женщин репродуктивного возраста. Частота встречаемости данного заболевания в общей популяции составляет около 10%, среди женщин с бесплодием она достигает 50%, а среди пациенток с хронической тазовой болью (ХТБ) – 90% [1–3]. На сегодняшний день одним из наиболее актуальных направлений исследований является оптимизация неинвазивной диагностики заболевания, в том числе – поиск фенотипических маркеров и коморбидных состояний, связанных с эндометриозом. Это обусловлено задержкой постановки диагноза, которая варьирует от 6 до 8 лет [4]. Несвоевременная диагностика заболевания оказывает негативное влияние на качество жизни пациенток, поскольку приводит к развитию более тяжелых форм эндометриоза, а также к возникновению центральной сенситизации – феномена, характеризующегося повышенной чувствительностью и реактивностью ноцицептивных нейронов центральной нервной системы в ответ на нормальную или подпороговую стимуляцию [5, 6]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что женщины с эндометриозом имеют повышенный риск возникновения сопутствующих гинекологических (миома матки, бесплодие, кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза), негинекологических заболеваний и состояний (низкий индекс массы тела (ИМТ), интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника (СРК), мигрень и др.) [2, 7–9]. В связи с этим важность определения наиболее клинически значимых состояний, сопутствующих эндометриозу, не вызывает сомнений.

Индекс массы тела

Глобальный консорциум исследователей эндометриоза (ГКИЭ) относит вопрос изучения фенотипических проявлений заболевания к числу высокоприоритетных. В одной из последних деклараций ГКИЭ было заявлено о целесообразности «проведения исследования по изучению взаимосвязи между фенотипическими маркерами, включая ИМТ, и эндометриозом» [10]. Следует отметить, что многие исследователи обращали внимание на взаимосвязь между антропометрическими параметрами и частотой эндометриоза. В крупном проспективном Датском исследовании, включавшем 171 447 женщин, изучалось влияние массы тела при рождении, ИМТ и роста в возрасте 7–13 лет на риск возникновения эндометриоза в будущем. Было обнаружено, что более низкий ИМТ и высокий рост были связаны с повышенным риском развития эндометриоза как в целом, так и его отдельных фенотипов – перитонеального и яичникового. Авторы предположили, что одним из возможных механизмов, который бы объяснял полученные результаты, является влияние эстрогенов на ускорение линейного роста, которое происходит в период полового созревания, что согласуется с концепцией эндометриоза как эстроген-зависимого заболевания [11]. Эти результаты подтверждаются более ранним исследованием, где изучались размеры тела (соматотип, по классификации Sorensen et al., 1983) и рост в возрасте 8 лет, в период менархе и в 20–25 лет. Было установлено, что соматотип (в баллах от 1 до 8) обратно пропорционален риску возникновения эндометриоза для всех возрастных групп. Наиболее высокие женщины (занимающие самые верхние квартили роста) имели значительно большие риски развития эндометриоза по сравнению с женщинами в самых низких квартилях (<158 см) (162–164 см: отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,46; ⩾165 см: ОШ 1,33; 95% ДИ 1,18–1,49, P<0,0001) [12]. Результаты других исследований демонстрируют, что женщины с низким ИМТ и коэффициентом соотношения окружности талии и бедер <0,60, имеют более высокий риск развития эндометриоза [13, 14]. В исследовании по сравнению антропометрических данных пациенток с эндометриозом и здоровых женщин контрольной группы было обнаружено, что вероятность наличия заболевания при одинаковом росте больше при меньших значениях следующих показателей: массы тела (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88); толщины кожной складки под лопаткой (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,65–0,98); окружности талии и бедер (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,64–0,98 и ОШ 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94 соответственно); общей площади плеча и мышц плеча (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94 и отношение рисков (ОР) 0,74;

95% ДИ 0,59–0,93 соответственно) и ИМТ (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93) [15]. Метаанализ, включающий результаты 11 работ (2 когортных и 9 исследований случай-контроль), показал, что более высокий ИМТ коррелирует с более низким риском эндометриоза. Общий анализ продемонстрировал снижение риска эндометриоза на 33% на каждые 5 кг/м^2 увеличения ИМТ [16].

Несмотря на имеющиеся исследования, демонстрирующие взаимосвязь ИМТ, соматотипа и роста с эндометриозом, убедительных данных, которые бы объясняли эту ассоциацию, получено не было. Более того, известно, что на формирование соматотипа в детстве влияют не только эстрогены, но и целый ряд других факторов, включая генетическую предрасположенность, социальный статус семьи, характер питания, подверженность инфекциям, гормональный профиль и другие [12]. Тем не менее в литературе можно найти ряд возможных объяснений указанной взаимосвязи. Так, есть предположение, что низкий ИМТ связан с относительно более низким внутрибрюшным давлением. Это облегчает обратную регургитацию менструальной крови из полости матки, что является базовой патогенетической концепцией развития эндометриоза. Другим объяснением могут служить классические симптомы эндометриоза – дисменорея, ХТБ, которые наряду с нередко сопутствующими желудочно-кишечными расстройствами (тошнота, диарея) могут привести к потере аппетита и ограничению приема пищи [14]. Данные литературы демонстрируют также, что эндометриоз может влиять на ИМТ за счет воздействия на адипоциты и жировой обмен. Так, в экспериментальном исследовании на мышах с индуцированным эндометриозом было показано, что при эндометриозе имеют место снижение прибавки массы тела и наличие меньшего количества жировой ткани в организме, по сравнению с контрольными животными, которым было выполнено «ложное» хирургическое вмешательство. Исследователи установили повышение экспрессии 4 генов – *Cyp2r1, Fabp4, Mrc1* и *Rock2*, связанных с потерей веса, и снижение экспрессии 2 генов, связанных с ожирением, – *Igfbp1* и *Mmd2*. Это указывает на возможное влияние эндометриоза на метаболические изменения в организме, способствующие снижению массы тела [17]. В другом исследовании на животных подобные фенотипические проявления объяснялись уменьшением числа клеток-предшественников адипоцитов, что могло препятствовать увеличению количества жировой ткани у мышей [18]. Высказываются предположения, что у женщин с эндометриозом имеются изменения и на уровне самих адипоцитов. Обнаружено, что ингибирование микроРНК Let-7b, наблюдаемое при эндометриозе, способно влиять на экспрессию метаболических генов жировых клеток и снижение их пролиферативной способности [18]. Известно, что избыточная экспрессия мРНК Let-7b ассоциирована с развитием инсулинорезистентности и нарушением толерантности к глюкозе [19]. Таким образом, изменение экспрессии ряда микроРНК, наряду с влиянием генетических факторов, может рассматриваться в качестве возможных механизмов, отражающих связь эндометриоза с низким ИМТ.

При эндометриозе наблюдается повышение уровня некоторых адипокинов в сыворотке крови, в частности, лептина – пептидного гормона, секретирующегося преимущественно в белой жировой ткани, участвующего в регуляции энергетического обмена и подавлении аппетита [20]. Данные литературы демонстрируют, что при эндометриозе могут диагностироваться более высокие уровни лептина, хотя четкая взаимосвязь со степенью его распространения не прослеживается [21–23]. Так, в одном из исследований более низкие концентрации лептина наблюдались при распространенном процессе в сравнении с ранними стадиями заболевания, что не имело патогенетического обоснования, но объяснялось авторами широкой вариабельностью значений сывороточного уровня лептина [22]. В другом исследовании, схожем по дизайну, куда были включены женщины с одинаковым ИМТ, было выявлено прогрессивное увеличение концентрации лептина от I к IV стадии эндометриоза [23].

Стоит отметить, что лептин, помимо своей основной функции – влияния на энергетический обмен, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [24, 25], а также в повышении митотической активности эутопического и эктопического эндометрия, что наблюдается и при эндометриозе [26]. Как показали исследования, лептин может синтезироваться не только в адипоцитах, но и в ткани яичников, плаценте и эндометрии [27]. По некоторым данным, в образцах ткани эндометрием экспрессия лептина достигала 100%, в то время как в нормальном эндометрии этот показатель составлял лишь 59,5%. Это дает возможность предположить, что эндометриоидная ткань может служить дополнительным источником продукции этого пептида. Выявлено также, что при эндометриозе, независимо от ИМТ и стадии заболевания, повышена экспрессия рецепторов к лептину (72,7% – при эндометриозе и 33,3% – в группе контроля) [28]. На основании этого можно высказать предположение, что у женщин с эндометриозом даже при низких или нормальных концентрациях лептина может наблюдаться его избыточное влияние, ассоциированное с низкими показателями ИМТ. Хотя при ожирении высокие уровни сывороточного лептина не оказывают подобного эффекта, что во многом объясняется феноменом лептинорезистентности [29]. Данные систематического обзора и метаанализа, опубликованного коллективом ученых из разных стран Европы в 2021 г., демонстрируют, что у пациенток с эндометриозом выявляются более высокие концентрации лептина и в перитонеальной жидкости, в сравнении с контролем [27]. Таким образом, уточнение антропометрических данных пациенток с эндометриозом и изучение показателей жирового обмена представляются важными с клинической точки зрения для совершенствования подходов к ранней диагностике этого заболевания.

Акне

Acne vulgaris является полиэтиологическим заболеванием, в генезе которого важную роль играют хроническое воспаление, избыток андроге-

нов, а также изменение состава микробиоты кожи со сдвигом в сторону увеличения бактерий рода *Cutibacterium* [30]. Пациентки с эндометриозом часто имеют кожные проявления андрогенизации в виде акне и себореи. В литературе имеется ряд исследований, демонстрирующих эту взаимосвязь. Так, было установлено, что у подростков с акне тяжелой степени риск развития эндометриоза был на 20% выше в сравнении со здоровыми девушками (ОР 1,20; 95% ДИ 1,08–1,32) [31]. В недавнем исследовании, проведенном в Италии, были получены данные о двукратном повышении частоты акне среди пациенток с эндометриозом (ОР 2,5; 95% ДИ 1,1–5,7; p=0,025). Результаты многомерного логистического регрессионного анализа показали, что наличие акне в подростковом возрасте связано с повышенным риском развития эндометриоза наравне с такими хорошо известными клиническими проявлениями заболевания, как ХТБ, диспареуния ⩾3 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и дисхезия. Авторами этого исследования была разработана модель предикции эндометриоза, имеющая чувствительность 90,2% и специфичность 75% [32]. Ассоциацию эндометриоза и акне можно объяснить близостью расположения на хромосоме 8q24 полиморфного локуса rs4133274, связанного с тяжелым проявлением акне у подростков (ОШ 4,01; 95% ДИ 2,37–6,82) [33] и гена *c-MYC*, связанного с клеточной пролиферацией эндометриоидной ткани [34, 35]. При этом полиморфный локус rs4133274 расположен всего на 72 тысячи пар нуклеотидов выше гена *MYC* на хромосоме 8q24 [33], что может указывать на возможное сцепленное наследование обоих признаков. Связь эндометриоза с акне объясняют также и с других позиций. Полагают, что лептин может участвовать в патогенезе акне за счет усиления продукции интерлейкина-6, -8 и ряда других провоспалительных цитокинов в себоцитах [36]. Таким образом, несмотря на отсутствие убедительной патогенетической взаимосвязи эндометриоза и акне, их наличие, наряду с низким ИМТ, можно рассматривать в качестве возможных фенотипических маркеров эндометриоза, обосновывающих поиск других характерных признаков данного заболевания.

Мигрень

Эндометриоз часто ассоциирован с мигренью, о чем свидетельствуют данные большого числа научных исследований. Мигрень, как и эндометриоз, достаточно распространенное генетически-детерминированное заболевание, частота которого варьирует от 2,6 до 21,7%, составляя в среднем 12% в популяции [37]. Установлено, что риск эндометриоза значительно выше у женщин с мигренью (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,43–4,79) [38]; более тяжелые формы эндометриоза встречаются в 4,6 раза чаще (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,7–8,1), а аденомиоз – в 5 раз чаще [39].

Стоит отметить наличие общих факторов риска возникновения этих заболеваний, таких как ранний возраст менархе, обильные менструальные кровотечения, циклический характер болей и связь с менструальным циклом [40–42]. Исследование, проведенное в группе подростков, продемонстрировало, что при эндометриозе ранний возраст менархе (⩽11 лет) был характерен для 51,2% девушек с мигренью и для 39,6% – при ее отсутствии. В противоположность этому при позднем менархе (⩾14 лет) в сравнении с ранним мигрень выявлялась на 70% реже (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,12–0,92) [43]. Известна также связь мигрени с менструальным циклом. Так, около 50% женщин с мигренью сообщают о возникновении приступов головной боли в дни менструации [44]. Результаты одного из исследований показали, что в когорте пациенток с мигренью эндометриоз встречается в 20% случаев при менструально-ассоциированной мигрени, в 17% – при истинной менструальной мигрени и лишь в 12% – при неменструальной мигрени [45]. Роль женских половых гормонов в генезе мигренозной головной боли подтверждается данными об уменьшении ее частоты и интенсивности во время беременности [42], фактом негативного влияния комбинированных оральных контрацептивов как на возникновение, так и на усугубление уже имеющейся головной боли [46] и положительного влияния прогестагенов на интенсивность приступов мигрени [47].

Крупные исследования на близнецах демонстрируют, что наследуемость мигрени составляет от 30 до 60% [48], а эндометриоза – около 50% [49], что говорит о существенном вкладе генетических факторов в этиологию обоих заболеваний. В другом исследовании, включающем 815 монозиготных и 457 дизиготных пар близнецов женского пола, были получены данные о том, что при эндометриозе вероятность развития мигрени повышалась примерно в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,12–2,21; P=0,009). При этом между эндометриозом и мигренью отмечалась значительная аддитивная генетическая корреляция (r_G=0,27; 95% ДИ 0,06–0,47) и двумерная наследуемость (h^2=0,17; 95% ДИ 0,08–0,27) в отсутствие достоверных доказательств влияния факторов окружающей среды [50]. С учетом и других имеющихся данных о возможной коморбидности эндометриоза и мигрени [38, 39, 51], встает вопрос о существовании общих аллелей или генов, наличием которых можно было бы объяснить столь частое их сочетание. Для подтверждения этой гипотезы было проведено исследование, определено 196 генов, потенциально связанных как с эндометриозом, так и с мигренью. Были определены однонуклеотидные полиморфизмы, характерные для обоих заболеваний, кодирующие такие характеристики менструального цикла, как возраст наступления менархе и менопаузы, продолжительность менструального цикла и другие. При этом авторы выделили 3 потенциальных гена-кандидата – *ARL14EP* (локус 11p14.1), *TRIM32* (локус 9q33.1) и *SLC35G6* (локус 17p13.1), роль которых в коморбидности мигрени и эндометриоза ранее не была определена [52]. В рамках другого исследования обнаружены однонуклеотидные полиморфизмы в генах рецепторов эстрогена 1-го и 2-го типов (*ESR1* и *ESR2*) – rs2234693 (Pvull), rs9340799 (Xbal) и rs4986938 (AluI), предположительно связанные с обоими заболеваниями [53].

Ведущим клиническим проявлением мигрени и эндометриоза является болевой синдром. Одним из значимых механизмов формирования боли, характерной для обоих заболеваний, является центральная сенситизация. Роль центральных механизмов в генезе тазовой боли наглядно демонстрируется при проведении магнитно-резонансной томографии. У пациенток с симптомным эндометриозом можно визуализировать связь передних отделов островка – области, где происходит обработка боли, – с другими областями головного мозга, а также обнаружить более высокий уровень нейротрансмиттеров, способствующих усилению связи между передним островком и медиальной префронтальной корой, являющейся зоной модуляции боли [54]. С помощью шкалы центральной сенситизации (ШЦС) было установлено, что у пациенток с эндометриозом и мигренью балл ШЦС был значительно выше по сравнению с группой контроля с отсутствием мигрени (39,49±2,096 против 26,21±1,872; $p<0,001$), а также был более выраженным болевой синдром (дисменорея 97,3 и 65,86%, $p=0,001$; диспареуния 51,4 и 29,3%, $p=0,056$; ХТБ 13,88 и 2,44% 0,001, индекс тазовой боли 3,0054±1,19 и 1,17±1,03, $p=0,03$) в отсутствие статистически значимой разницы между формами эндометриоза [55]. Подводя итоги вышесказанному, можно заключить, что наличие жалоб на головные боли по типу мигрени может служить обоснованным поводом для выявления эндометриоза, в особенности при наличии сопутствующей клинической симптоматики заболевания.

Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство, проявляющееся периодической абдоминальной болью, связанной с актом дефекации или изменениями частоты и характера стула. Учитывая достаточно широкую распространенность СРК в популяции (9,8–12,8%), в 1992 г. были разработаны римские критерии, позволяющие диагностировать данное патологическое состояние клинически. СРК устанавливается при частоте вышеуказанных симптомов не менее 1 раза в неделю в течение последних 3 месяцев, при этом вышеуказанные жалобы должны быть выявлены не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза [56]. По данным литературы, СРК диагностируется более чем в 3 раза чаще у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [57], а среди подростков вероятность наличия СРК увеличивается до 5 раз (95% ДИ 2,13–13,0) [58]. Этиология СРК остается до конца не изученной. Считается, что это мультифакторное заболевание, в развитии которого играют роль хроническое воспаление, дисбиоз, изменение проницаемости кишечника с транслокацией бактериальных эндотоксинов в просвет кишки, нарушение иммунной регуляции, дисфункция оси мозг-кишечник и ряд других механизмов [59]. Дисбиотические нарушения и липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий способствуют продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста, что является одним из патогенетических механизмов формирования как СРК, так и эндометриоза [60, 61]. В основе взаимосвязи СРК и эндометриоза могут лежать не только воспалительные, но и гормональные нарушения ввиду присутствия ГнРГ-содержащих нейронов и рецепторов ЛГ в кишечнике. Об этом может свидетельствовать более частое обострение желудочно-кишечных симптомов во время менструации и преимущественная распространенность СРК среди женщин по сравнению с мужчинами [62, 63].

Другим патогенетическим механизмом, объясняющим связь эндометриоза с СРК, является наличие висцеральной гиперчувствительности. Известно, что существует тесная взаимосвязь между висцеральными органами и их иннервацией за счет конвергенции афферентных путей на уровне спинного мозга и в высших мозговых структурах. Эта конвергенция способствует перекрестной реактивности, ввиду чего клинически сложно разделить ХТБ и СРК, а также определить исходную локализацию болевого синдрома [64]. Установлено, что перерастяжение стенки кишечника, характерное для СРК, приводит к активации афферентных нервных волокон, что может давать болевой синдром даже у пациенток в отсутствие глубокого и колоректального эндометриоза. Это может объяснять, почему женщины без распространенного патологического процесса часто жалуются на выраженные симптомы, несоразмерные степени их заболевания [65]. Установлено, что у подростков с тяжелой ациклической тазовой болью СРК встречается в 35,7 раза чаще в сравнении с контрольной группой (95% ДИ 4,67–272,6). Увеличение показателя ациклической боли на 1 балл по ВАШ повышало вероятность наличия СРК на 31% (скорректированное ОШ 1,31; 95% ДИ 1,18–1,47) [58].

Эндометриоз нередко сопряжен не только с СРК, но и такими желудочно-кишечными симптомами, как вздутие живота, тошнота, рвота, имеющими тенденцию к прогрессированию во время менструации [62]. Данные научных исследований демонстрируют, что подобная симптоматика нередко сопряжена с глубоким и колоректальным эндометриозом [66], и в этих случаях можно говорить об органической природе этих проявлений. При инфильтрации стенки кишки эндометриоидными очагами возникает локальное простагландин-опосредованное воспаление, иногда – механическая кишечная непроходимость и/или рецидивирующие микрокровоизлияния [62]. Таким образом, несмотря на наличие коморбидности эндометриоза и СРК, важное значение имеют дифференциальная диагностика последнего, в том числе с использованием римских критериев и дополнительных неинвазивных методов обследования, а также – скрининг на тяжелые формы эндометриоза при наличии желудочно-кишечных симптомов.

Заключение

Информация о коморбидности эндометриоза как с гинекологическими заболеваниями, так и с негинекологическими, наиболее значимые из которых послужили темой для обсуждения в данном обзоре, является важной не только для гинекологов, но и для врачей других специальностей, поскольку

может служить основой правильного консультирования пациенток на начальном этапе обследования. Это будет способствовать сокращению времени до постановки диагноза и минимизации применения инвазивных методов исследования. Коморбидность эндометриоза с мигренью и СРК указывает на важность проведения «двойного скрининга» на выявление эндометриоза при наличии хотя бы одного из перечисленных сопутствующих состояний. Акцентирование внимания врачей на ИМТ пациенток с эндометриозом и проявлениях клинической гиперандрогении может определить «окно ранних возможностей», что позволит оптимизировать тактику ведения для снижения риска развития тяжелых форм заболевания за счет своевременного начала терапии.

Литература/References

1. *Meuleman C., Vandenabeele B., Fieuws S., Spiessens C., Timmerman D., D'Hooghe T.* High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. Fertil. Steril. 2009; 92(1): 68-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.
2. *Choi E.J., Cho S.B., Lee S.R., Lim Y.M., Jeong K., Moon H.S., Chung H.* Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. Obstet. Gynecol. Sci. 2017; 60(6): 579-86. https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.579.
3. *Giudice L.C.* Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362(25): 2389-98. https://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1000274.
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. Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. Fertil. Steril. 2019; 112(4, Suppl. 1): e137-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.082.
5. *Chapron C., Lafay-Pillet M.C., Santulli P., Bourdon M., Maignien C., Gaudet-Chardonnet A. et al.* A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. EClinicalMedicine. 2022; 44: 101263. https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101263.
6. *Бахтадзе М.А., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Проскуряков К.В., Качановский М.С.* Русскоязычная версия опросника для оценки центральной сенситизации: оценка валидности и надежности при хронической неспецифической боли в шее и спине. Российский журнал боли. 2021; 19(3): 12-20. [Bakhtadze M.A., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Proskuryakov K.V., Kachanovsky M.S. Russian language version of the Central sensitization inventory: validity and reliability of the questionnaire for chronic nonspecific neck and back pain. Russian journal of pain. 2021; 19(3): 12-20. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/pain20211903112.
7. *Surrey E.S., Soliman A.M., Johnson S.J., Davis M., Castelli-Haley J., Snabes M.C.* Risk of developing comorbidities among women with endometriosis: a retrospective matched cohort study. J. Womens Health (Larchmt). 2018; 27(9): 1114-23. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2017.6432.
8. *Knific T., Vouk K., Vogler A., Osredkar J., Gstöttner M., Wenzl R., Rižner T.L.* Models including serum CA-125, BMI, cyst pathology, dysmenorrhea or dyspareunia for diagnosis of endometriosis. Biomark. Med. 2018; 12(7): 737-47. https://dx.doi.org/10.2217/bmm-2017-0426.
9. *Eisenberg V.H., Decter D.H., Chodick G., Shalev V., Weil C.* Burden of endometriosis: infertility, comorbidities, and healthcare resource utilization. J. Clin. Med. 2022; 11(4): 1133. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11041133.
10. *Rogers P.A., Adamson G.D., Al-Jefout M., Becker C.M., D'Hooghe T.M., Dunselman G.A.* et al.; WES/WERF Consortium for Research Priorities in Endometriosis. Research priorities for endometriosis. Reprod. Sci. 2017; 24(2): 202-26. https://dx.doi.org/10.1177/1933719116654991.
11. *Aarestrup J., Jensen B.W., Ulrich L.G., Hartwell D., Trabert B., Baker J.L.* Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. Ann. Hum. Biol. 2020; 47(2): 173-80. https://dx.doi.org/10.1080/03014460.2020.1727011.
12. *Farland L.V., Missmer S.A., Bijon A., Gusto G., Gelot A., Clavel-Chapelon F.* et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. Hum. Reprod. 2017; 32(8): 1732-42. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex207.
13. *Kim H.J., Lee H.S., Kazmi S.Z., Hann H.J., Kang T., Cha J.* et al. Familial risk for endometriosis and its interaction with smoking, age at menarche and body mass index: a population-based cohort study among siblings. BJOG. 2021; 128(12): 1938-48. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16769.
14. *Holdsworth-Carson S.J., Dior U.P., Colgrave E.M., Healey M., Montgomery G.W., Rogers P.A., Girling J.E.* The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. J. Endometr. Pelvic Pain Disord. 2018; 10(2): 79-87. https://dx.doi.org/10.1177/2284026518773939.
15. *Backonja U., Hediger M.L., Chen Z., Lauver D.R., Sun L., Peterson C.M., Buck Louis G.M.* Beyond body mass index: using anthropometric measures and body composition indicators to assess odds of an endometriosis diagnosis. J. Womens Health (Larchmt). 2017; 26(9): 941-50. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2016.6128.
16. *Liu Y., Zhang W.* Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(29): 46928-36. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14916.
17. *Goetz L.G., Mamillapalli R., Taylor H.S.* Low body mass index in endometriosis is promoted by hepatic metabolic gene dysregulation in mice. Biol. Reprod. 2016; 95: 1-8. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.142877.
18. *Zolbin M.M., Mamillapalli R., Nematian S.E., Goetz L., Taylor H.S.* Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression. Reprod. Biol. Endocrinol. 2019; 17(1). https://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0480-0.
19. *Zhu H., Shyh-Chang N., Segrè A.V., Shinoda G., Shah S.P., Einhorn W.S.* et al. DIAGRAM Consortium; MAGIC Investigators, Altshuler D, Daley GQ. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. Cell. 2011; 147(1): 81-94. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033.
20. *Picó C., Palou M., Pomar C.A., Rodríguez A.M., Palou A.* Leptin as a key regulator of the adipose organ. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2022; 23(1): 13-30. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5.
21. *Gonçalves H.F., Zendron C., Cavalcante F.S., Aiceles V., Oliveira M.A., Manaia J.H., Babinski M.A., Ramos C.F.* Leptin, its receptor and aromatase expression in deep infiltrating endometriosis. J. Ovarian Res. 2015; 8: 53. https://dx.doi.org/10.1186/s13048-015-0180-0.
22. *Zhao Z., Wu Y., Zhang H., Wang X., Tian X., Wang Y.* et al. Association of leptin and adiponectin levels with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Gynecol. Endocrinol. 2021; 37(7): 591-9. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1878139.
23. *Hussein S.S., Farhan F.S., Ibrahim Ali A.* Serum leptin as a marker for severity of endometriosis. Obstet. Gynecol. Int. 2020; 2020: 6290693. https://dx.doi.org/10.1155/2020/6290693.
24. *Kiernan K., MacIver N.J.* The role of the adipokine leptin in immune cell function in health and disease. Front. Immunol. 2021; 11: 622468. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.622468.
25. *Bedaiwy M.A., Falcone T., Goldberg J.M., Sharma R.K., Nelson D.R., Agarwal A.* Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. Hum. Reprod. 2006; 21(3): 788-91. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei376.
26. *Wu M.H., Chuang P.C., Chen H.M., Lin C.C., Tsai S.J.* Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation. Mol. Hum. Reprod. 2002; 8(5): 456-64. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/8.5.456.

27. *Kalaitzopoulos D.R., Lempesis I.G., Samartzis N., Kolovos G., Dedes I., Daniilidis A.* et al. Leptin concentrations in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. J. Reprod. Immunol. 2021; 146: 103338. https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2021.103338.

28. *Choi Y.S., Oh H.K., Choi J.H.* Expression of adiponectin, leptin, and their receptors in ovarian endometrioma. Fertil. Steril. 2013; 100(1): 135-41.e1-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.019.

29. *Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C.* Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? Nutrients. 2019; 11(11): 2704. https://dx.doi.org/10.3390/nu11112704.

30. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации «Акне вульгарные». 2020. [Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Clinical guidelines "Acne vulgaris". 2020. (in Russian)].

31. *Xie J., Kvaskoff M., Li Y., Zhang M., Qureshi A.A., Missmer S.A., Han J.* Severe teenage acne and risk of endometriosis. Hum. Reprod. 2014; 29(11): 2592-9. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu207.

32. *Ricci G., Castelpietra E., Romano F., Di Lorenzo G., Zito G., Ronfani L.* et al. Case-control study to develop and validate a questionnaire for the secondary prevention of endometriosis. PLoS One. 2020; 15(3): e0230828. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230828.

33. *Zhang M., Qureshi A.A., Hunter D.J., Han J.* A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. Hum. Genet. 2014; 133(3): 259-64. https://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1374-4.

34. *Pellegrini C., Gori I., Achtari C., Hornung D., Chardonnens E., Wunder D.* et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. Fertil. Steril. 2012; 98(5): 1200-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.056.

35. *Khan M.A., Sengupta J., Mittal S., Ghosh D.* Genome-wide expressions in autologous eutopic and ectopic endometrium of fertile women with endometriosis. Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 10: 84. https://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-84.

36. *Törőcsik D., Kovács D., Camera E., Lovászi M., Cseri K., Nagy G.G.* et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. Br. J. Dermatol. 2014; 171(6): 1326-35. https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13229.

37. *Yeh W.Z., Blizzard L., Taylor B.V.* What is the actual prevalence of migraine? Brain Behav. 2018; 8(6): e00950. https://dx.doi.org/10.1002/brb3.950.

38. *Maitrot-Mantelet L., Hugon-Rodin J., Vatel M., Marcellin L., Santulli P., Chapron C., Plu-Bureau G.* Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. Cephalalgia. 2020; 40(6): 606-13. https://dx.doi.org/10.1177/0333102419893965.

39. *Wu Y., Wang H., Chen S., Lin Y., Xie X., Zhong G., Zhang Q.* Migraine is more prevalent in advanced-stage endometriosis, especially when Co-occuring with adenomoysis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022; 12: 814474. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.814474.

40. *Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K., Dyb G., Holmen T., Stovner L.* Increased headache prevalence in female adolescents and adult women with early menarche. The Head-HUNT Studies. Eur. J. Neurol. 2011; 18(2): 321-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03143.x.

41. *Tietjen G.E., Conway A., Utley C., Gunning W.T., Herial N.A.* Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. Headache. 2006; 46(2): 422-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00290.x.

42. *Petrovski B.É., Vetvik K.G., Lundqvist C., Eberhard-Gran M.* Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: A longitudinal population-based study. J. Headache Pain. 2018; 19(1): 27. https://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0853-3.

43. *Miller J.A., Missmer S.A., Vitonis A.F., Sarda V., Laufer M.R., DiVasta A.D.* Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. Fertil. Steril. 2018; 109(4): 685-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.016.

44. *Karlı N., Baykan B., Ertaş M., Zarifoğlu M, Siva A, Saip S, Ozkaya G.* Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal A.E. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. J. Headache Pain. 2012; 13(7): 557-65. https://dx.doi.org/10.1007/s10194-012-0475-0.

45. *Табеева Г.Р., Громова С.А., Корешкина М.И.* Гинекологическая патология у пациенток с менструальной и неменструальной мигренью. Проблемы женского здоровья. 2013; 8(3): 44-51. [Tabeeva G.R., Gromova S.A., Koreshkina M.I. Gynecological pathology in patients with menstrual and non-menstrual migraines. Women's health problems. 2013; 8(3): 44-51 (in Russian)].

46. *Merki-Feld G.S., Caveng N., Speiermann G., MacGregor E.A.* Migraine start, course and features over the cycle of combined hormonal contraceptive users with menstrual migraine - temporal relation to bleeding and hormone withdrawal: a prospective diary-based study. J. Headache Pain. 2020; 21(1): 81. https://dx.doi.org/10.1186/s10194-020-01150-1.

47. *Merki-Feld G.S., Imthurn B., Gantenbein A.R., Sandor P.* Effect of desogestrel 75 µg on headache frequency and intensity in women with migraine: a prospective controlled trial. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2019; 24(3): 175-81. https://dx.doi.org/10.1080/13625187.2019.1605504.

48. *Mulder E.J., Van Baal C., Gaist D., Kallela M., Kaprio J., Svensson D.A.* et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. Twin Res. 2003; 6(5): 422-31. https://dx.doi.org/10.1375/136905203770326420.

49. *Saha R., Pettersson H.J., Svedberg P., Olovsson M., Bergqvist A., Marions L.* et al. Heritability of endometriosis. Fertil. Steril. 2015; 104(4): 947-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035.

50. *Nyholt D.R., Gillespie N.A., Merikangas K.R., Treloar S.A., Martin N.G., Montgomery G.W.* Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. Genet. Epidemiol. 2009; 33(2): 105-13. https://dx.doi.org/10.1002/gepi.20361.

51. *Jenabi E., Khazaei S.* Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis. Women Health. 2020; 60(8): 939-45. https://dx.doi.org/10.1080/03630242.2020.1779905.

52. *Adewuyi E.O., Sapkota Y., Auta A., Yoshihara K., Nyegaard M., Griffiths L.R.* et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. Genes (Basel). 2020; 11(3): 268. https://dx.doi.org/10.3390/genes11030268.

53. *van der Vaart J.F., Merki-Feld G.S.* Sex hormone-related polymorphisms in endometriosis and migraine: a narrative review. Womens Health (Lond). 2022; 18: 17455057221111315. https://dx.doi.org/10.1177/17455057221111315.

54. *As-Sanie S., Kim J., Schmidt-Wilcke T., Clauw D.J., Napadow V., Harris R.E.* Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. J. Pain. 2016; 17(1): 1-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.008.

55. *Багирова У.А., Чернуха Г.Е., Филатова Е.Г.* Особенности болевого синдрома при генитальном эндометриозе и мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13(1): 31-7. https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-31-37. [Bagirova U.A., Chernukha E.G., Filatova E.G. Features of pain syndrome in genital endometriosis and migraine. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021; 13(1): 31-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-31-37.

56. *Lacy B., Patel N.* Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. J. Clin. Med. 2017; 6: 99. https://dx.doi.org/10.3390/jcm6110099.

57. *Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., Mauri P.A., Esposito G., Barretta M.* et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 303(1): 17-25. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05797-8.

58. *DiVasta A.D., Zimmerman L.A., Vitonis A.F., Fadayomi A.B., Missmer S.A.* Overlap between irritable bowel syndrome diagnosis and endometriosis in adolescents. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 19(3): 528-37.e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.014.

59. *Lovell R.M., Ford A.C.* Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 10(7): 712-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029.

60. *Huang H.L., Zhu J.Q., Yang L.S., Wu Q., Shou D.W., Chen H.T.* et al. Fecal microbiota transplantation combined with a low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome with predominant diarrhea. Oxid. Med. Cell. Longev. 2022; 2022: 5121496. https://dx.doi.org/10.1155/2022/5121496.
61. *Чернуха Г.Е., Пронина В.А., Припутневич Т.В.* Микробиота кишечника и репродуктивного тракта при эндометриозе. Акушерство и гинекология. 2022; 8: 22-9. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.22-29. [Chernukha G.E., Pronina V.A., Priputnevich T.V. Gut and genital microbiota in endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 8: 22-9 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.22-29.
62. *Ek M., Roth B., Ekström P., Valentin L., Bengtsson M., Ohlsson B.* Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--A case-cohort study. BMC Womens Health. 2015; 15: 59. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-015-0213-2.
63. *Gee K.A., Gonlachanvit S., Ghoshal U.C., Chua A.S.B., Miwa H., Wu J.* et al. Second Asian consensus on irritable bowel syndrome. J. Neurogastroenterol. Motil. 2019; 25(3): 343-62. https://dx.doi.org/10.5056/jnm19041.
64. *Ek M., Roth B., Bengtsson M., Ohlsson B.* Gastrointestinal symptoms in women with endometriosis and microscopic colitis in comparison to irritable bowel syndrome: A Cross-Sectional Study. Turk. J. Gastroenterol. 2021; 32(10): 819-27. https://dx.doi.org/10.5152/tjg.2020.19583.
65. *Issa B., Onon T.S., Agrawal A., Shekhar C., Morris J., Hamdy S., Whorwell P.J.* Visceral hypersensitivity in endometriosis: a new target for treatment? Gut. 2011; 61(3): 367-72. https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300306.
66. *Reh L.M., Darici E., Montanari E., Keckstein J., Senft B., Dauser B., Hudelist G.* Differences in intensity and quality of bowel symptoms in patients with colorectal endometriosis : An observational cross-sectional study. Wien. Klin. Wochenschr. 2022; 134(21-22): 772-8. https://dx.doi.org/10.1007/s00508-022-02088-x.

Поступила 25.10.2022
Принята в печать 28.12.2022
Received 25.10.2022
Accepted 28.12.2022

Сведения об авторах:
Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, гл.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пронина Вероника Алексеевна, врач акушер-гинеколог, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4566-4065, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Галина Евгеньевна Чернуха, c-galina1@yandex.ru

Authors' information:
Galina E. Chernukha, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher, obstetrician-gynecologist at the Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)999-60-00, c-galina1@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Veronika A. Pronina, obstetrician-gynecologist, PhD student, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)025-86-26, ver22595@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4566-4065, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Galina E. Chernukha, c-galina1@yandex.ru

З.К. БАТЫРОВА[1], Е.В. УВАРОВА[1,2], В.Д. ЧУПРЫНИН[1],
А.В. АСАТУРОВА[1], З.Х. КУМЫКОВА[1], Д.А. КРУГЛЯК[1], М.С. ГОТЬЕ[3]

ОБСТРУКЦИЯ ГЕМИВЛАГАЛИЩА (СИНДРОМ OHVIRA) ИЛИ МАТОЧНО-ВЛАГАЛИЩНАЯ ПЕРЕГОРОДКА И ИПСИЛАТЕРАЛЬНАЯ МОЧЕВАЯ АНОМАЛИЯ?

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

В представленном обзоре анализируются современные данные о клинической картине, новых подходах к диагностике и лечению пороков развития мочеполовых органов у женщин (OHVIRA или синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха).
В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по рассматриваемой теме и опубликованных в последние годы.
Приведен анализ современного состояния проблемы в изучаемой области. Систематизированы данные по диагностике и ведению пациенток с редким ассоциативным состоянием, выделены дальнейшие направления, требующие углубленного изучения.
Заключение: ***Представленные исследования указывают на необходимость пересмотра наименования синдрома Херлина–Вернера–Вундерлиха и акронима OHVIRA в пользу обструктивной маточно-влагалищной перегородки и ипсилатеральной мочевой аномалии. Подчеркнуты важная роль и необходимость широкого внедрения визуальных методов диагностики и мини-инвазивных технологий хирургического лечения при ведении таких больных с целью повышения эффективности оказываемой медицинской помощи.***

Ключевые слова: *OHVIRA, обструкция гемивлагалища, маточно-влагалищная перегородка, ипсилатеральная мочевая аномалия, синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха, порок развития половых органов.*

Вклад авторов: Батырова З.К., Готье М.С. – концепция; Батырова З.К., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Кругляк Д.А. – сбор и обработка материала; Батырова З.К. – написание текста; Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Батырова З.К., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Асатурова А.В., Кумыкова З.Х., Кругляк Д.А., Готье М.С. Обструкция гемивлагалища (синдром OHVIRA) или маточно-влагалищная перегородка и ипсилатеральная мочевая аномалия? Акушерство и гинекология. 2023; 1: 35-40
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.250

Z.K. BATYROVA[1], E.V. UVAROVA[1,2], V.D. CHUPRYNIN[1],
A.V. ASATUROVA[1], Z.KH. KUMYKOVA[1], D.A. KRUGLYAK[1], M.S. GAUTIER[3]

OBSTRUCTED HEMIVAGINA (OHVIRA SYNDROME) OR UTEROVAGINAL SEPTUM AND IPSILATERAL RENAL ANOMALY?

[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
[3]National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

This review analyzes an update on the clinical presentations of female genitourinary malformations (OHVIRA or Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome) and new approaches to their diagnosis and treatment.
The review includes data from foreign and Russian articles found in PubMed on the topic under consideration and published in recent years.
The state-of-the-art in the area under study is analyzed. The data on the diagnosis and management of patients with the rare associative state are systematized; further areas that require in-depth study are identified.
Conclusion: *The presented studies indicate that there is a need to revise the name of the Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome and the acronym OHVIRA in favor of uterovaginal septum and ipsilateral renal anomaly. The important role of and need for the widespread introduction of visual diagnostic methods and minimally*

invasive surgical treatment technologies in the management of these patients in order to improve the efficiency of medical care are emphasized.

Keywords: *OHVIRA, obstructed hemivagina, uterovaginal septum, ipsilateral renal anomaly, Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome, genital malformation.*

Authors' contributions: Batyrova Z.K., Gautier M.S. – concept; Batyrova Z.K., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kruglyak D.A. – material collection and processing; Batyrova Z.K. – writing the text; Uvarova E.V., Kumykova Z.Kh. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kumykova Z.Kh., Kruglyak D.A., Gautier M.S. Obstructed hemivagina (OHVIRA syndrome) or uterovaginal septum and ipsilateral renal anomaly? Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 35-40 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.250

По литературным данным, с обструктивными аномалиями женских половых органов рождаются примерно 0,1–3,8% женщин [1].

Существует множество предложенных систем классификации. При этом основная их масса, как правило, фокусирует внимание на оценке строения тела матки, добавляя остальные варианты пороков, в лучшем случае – в качестве дополнительных критериев.

В 2021 г. была опубликована интерактивная классификация пороков развития ASRM. Однако рабочая группа указывает на возможность повторения вариантов. Так, например, пороки влагалища могут быть как при двурогой, так и при перегородчатой матке, и так далее [2].

Большинство классификаций не позволяет прицельно рассматривать аномалии развития влагалища, что затрудняет диагностический поиск и последующий выбор эффективного лечения.

В этой связи особое место среди врожденных пороков половых органов занимает синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха (ХВВ) – ассоциация удвоенной матки, обструкции гемивлагалища и агенезии ипсилатеральной почки, составляющий, по различным данным, 0,16–10% всех пороков половых органов [3].

В 2007 г. обнаружено, что у некоторых женщин аномалия мочевой системы может характеризоваться не агенезией, а дисплазией ипсилатеральной почки, в связи с чем было предложено именовать порок-ассоциацию акронимом OHVIRA – обструкция гемивлагалища и ипсилатеральная почечная аномалия.

Точная распространенность синдрома до сих пор неизвестна. Существуют разные данные с колебаниями от 1:2000 до 1:28 000 живорожденных детей [4].

Этиологические причины не ясны и практически не изучены.

Не вызывает сомнения, что ассоциативное состояние, характеризующееся аномалиями мочеполовых органов, возникает в результате сочетанного поражения как парамезонефральных (мюллеровых), так и мезонефральных (вольфовых) протоков [1].

Известен синдром Циннера, являющийся крайне редкой патологией у мужчин, впервые описанный в 1914 г. как аномалия развития протока первичной почки (мезонефроса) и включающий одностороннюю почечную аплазию, кисту семенного пузырька на стороне отсутствия почки и обструкцию семявыносящего протока [5–7]. Учитывая клиническую схожесть вышеописанной патологии, некоторые авторы предлагают именовать его OSVIRA по аналогии с OHVIRA, предполагая возможное мезонефрическое происхождение верхней трети влагалища; однако этот вопрос остается дискутабельным и требует дальнейшего изучения.

Генетические причины возникновения порока не изучены. В доступной литературе найдена лишь одна публикация группы китайских авторов Li L. et al. (2021), которые провели первое и пока единственное полноэкзомное секвенирование биологического материала выделенной когорты пациенток, оказалось, что большинство выявленных мутаций принимают участие при реализации синдрома CAKUT (congenital anomalies kidney and urinary tract) [1]. Авторы подчеркнули, что необходимы дальнейшие, в том числе многоцентровые, исследования с вовлечением большего количества пациентов и членов их семей.

В обзоре [4] указано, что первую попытку систематизации порока обструктивного гемивлагалища в 1980 г. провели Rock et al., а в 2015 г. Lan Zhu, проанализировав клиническую картину 79 пациенток с синдром ХВВ, предложил свою классификацию, основанную на наличии или отсутствии коммуникации гемиполостей.

Интересно, что с момента первого описания ХВВ до настоящего времени анатомические варианты синдрома существенно расширились. Установлено, что аномалия матки не ограничивается удвоением, а может быть представлена и двурогой или перегородчатой [8], обструкция может отмечаться не только в области гемивлагалища, но и на уровне удвоенной шейки и даже тела матки. Ипсилатеральный порок развития мочевой системы может быть представлен как агенезией, так и кистозной дисплазией почки, которая, по мнению некоторых авторов, является состоянием, предшествующим аплазии органа, а также дистопией почки и/или мочеточника, зачастую сопровождаясь его аномальным впадением в замкнутое влагалище или шейку матки, дивертикулом мочевого пузыря и даже удвоением проксимальной части уретры [4, 9–11].

Yu J.H. et al. (2021) описали клиническое наблюдение 12-летней девочки, проявления порока мочеполовых органов у которой не вписывались в типичное определение синдрома ХВВ или OHVIRA.

По данным комплексного обследования у пациентки обнаружили удвоенную матку с односторонней дисгенезией шейки, впадающим в нее остаточным фрагментом расширенного дистального отдела мочеточника, агенезией влагалища, уретероцеле и агенезией правой почки с мультикистозно-диспластично измененной единственной левой почкой [12].

Интересно, что матка Роберта (Robert's Uterus), представляющая собой асимметричную перегородчатую матку, формирующую две гемиполости, одна из которых замкнута, а вторая сообщается с нормальной шейкой и влагалищем, иногда сочетается с ипсисторонней аномалией мочевой системы: агенезией почки на стороне поражения [13, 14]. Подобное наблюдение указывает на возможную эмбриональную общность формирования OHVIRA, ХВВ и некоторых вариантов матки Роберта.

Все вышеописанное подчеркивает многообразие аномалий половых органов и необходимость нового обозначения вместо акронима OHVIRA для более четкого описания синдромокомплекса, например, **синдром обструктивной маточно-влагалищной перегородки и ипсилатеральной мочевой аномалии** (obstructive uterovaginal septum and ipsilateral urinary anomaly). Подобное определение указывает, что аномалия мочеполовых органов имеет два основных критерия: наличие обструктивной перегородки как на уровне тела, шейки, так и гемивлагалища; сочетание с ипсисторонней аномалией мочевых органов, как почек, так и мочевых путей.

Чаще всего обструкцию гемивлагалища диагностируют в период полового созревания из-за боли в области таза и живота, прогрессирующей дисменореи с усилением через 12–18 месяцев от менархе, появления объемного образования в брюшной полости или промежности и ипсилатеральной агенезии почки; реже – у новорожденных, при обнаружении гидрокольпоса и/или объемного образования в малом тазу и промежности, а также аномалии мочевой системы при проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Описаны случаи и поздней диагностики у взрослых с первичным бесплодием, пиометрой, непроходимостью мочевыводящих путей и ишиоректальным отеком [15].

Период от начала первых симптомов до установки диагноза составляет около 1,2 года, а назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и оральных контрацептивов без должного обследования может еще больше отсрочить постановку диагноза [9, 16, 17].

В 2022 г. авторы из Японии описали клиническое наблюдение результатов вскрытия 21-летней девушки, совершившей суицид, причиной которого, как оказалось по результатам аутопсии, была нестерпимая боль на фоне недиагностированного синдрома ХВВ [18]. Интересен также случай позднего выявления заболевания у женщины 41 года, которая обратилась с длительной тяжелой дисменореей. Учитывая регулярные менструации еще с подросткового возраста, пациентка наблюдалась с диагнозом ишиаса. Во взрослом возрасте пациентка забеременела, родила путем операции кесарева сечения, но и тогда аномалия половых органов не была заподозрена. В связи с выраженным болевым синдромом она неоднократно обращалась к врачам. Учитывая изнуряющие боли, пациентка обратилась к психотерапевту и по поводу депрессивного состояния начала получать антидепрессанты. Лишь в возрасте 41 года, во время тотальной лапароскопической гистерэктомии в связи с неэффективностью лечения, выявлен синдром ХВВ [19].

Некоторые пациентки могут предъявлять жалобы на маточные кровотечения, однако возможны и урологические жалобы в виде задержки мочи, частого мочеиспускания. Не исключены межменструальные, в том числе гнойные, выделения из половых путей или бессимптомное течение, особенно при формировании свища в просвет полноценного влагалища, что повышает вероятность развития воспалительных заболеваний органов малого таза и грозных септических осложнений [19, 20].

Следует отметить, что у пациенток с синдромом ХВВ яичники на ипсилатеральной стороне могут быть дистопированы, в них нередко обнаруживают эндометриому. По данным одних авторов, эндометриоз сопутствует ХВВ у 10,3–13,6% [21], другие указывают пределы 8–17%, подчеркивая, что распространенность заболевания соответствует общепопуляционной. В некоторых источниках встречаются данные о резорбции эндометриоидных поражений после проведенного реконструктивного лечения, однако эта информация требует уточнения.

Как правило, обструктивный порок развития мочеполовых органов диагностируется при помощи визуальных методов. Трансабдоминальное или трансвагинальное УЗИ является ведущим и у 92,1% пациенток сочетается с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [22]; компьютерная томография выполняется у 1,7%, гистероскопия – у 1,7%, гистеросальпингография – у 0,9% пациенток. И лишь единичные публикации описывали лапароскопию как метод диагностики порока [9]. Большинство авторов указывают, что диагностическую лапароскопию следует проводить только если МРТ выполнить невозможно. Тем не менее при подозрении на патологию маточных труб, а также с целью лечения эндометриоидных поражений и тазовых спаек лапароскопия не теряет своей актуальности [3, 20, 23].

На важность МРТ как диагностического метода первой линии указал Zhang H. (2020), ретроспективно детально проанализировав данные протоколов МРТ и последующий хирургический диагноз и лечебную тактику у 40 пациенток. В результате обнаружено, что матка была удвоенной в 25 случаях (62,5%), перегородчатой – в 9 (22,5%) и двурогой – в 6 (15%). Диагноз аномалии развития матки по данным УЗИ в 33 случаях соответствовал данным МРТ. Порок был осложнен скоплением крови в гемиполости у 36 пациентов, но только у 9 был ипсилатеральный гематосальпинкс. Односторонняя перегородка влагалища была обнаружена в 30 случаях (75%), в остальных 10 (25%) была цервикальная атрезия при наличии одного влагалища (унилатеральная атрезия шейки матки). У 27 пациентов, получивших хирур-

гическое лечение, МРТ участков обструкции полностью соответствовала хирургическому диагнозу, а данные УЗИ были ошибочны у троих из их числа. Интересно, что у 9 пациентов, которые не были прооперированы, МРТ выявила свищи на уровне наружного зева или нижней части шеечной перегородки, которые не были обнаружены при гинекологическом осмотре. Во всех 40 случаях наблюдалась ипсилатеральная агенезия почек, а контралатеральная почка была гипертрофирована. На МРТ обнаружено 10 случаев ипсилатеральных аномалий мочеточника и/или паравагинальных кистозных структур. Было 4 случая простой эктопии ипсилатерального мочеточника, причем 3 впадали в замкнутое влагалище, а 1 – в шейку матки. Также имелись 2 случая простых ипсилатеральных паравагинальных кист. У 3 пациенток отмечены как ипсилатеральная эктопия мочеточника, так и паравагинальные кистозные образования. МРТ также выявила 1 случай ипсилатерального уретероцеле. Интересно, что общеизвестная форма синдрома ХВВ (удвоенная матка, замкнутое гемивлагалище и ипсилатеральная агенезия почек) была обнаружена в 18 случаях (45%) [20].

По данным Zhang J.et al. (2020), точность диагностики при помощи МРТ составила 100% [24]. В связи с вышеперечисленным большинство авторов указывают, что МРТ следует рассматривать как «золотой стандарт» и проводить всем пациенткам с обструктивными пороками перед оперативным вмешательством [25, 26].

Не вызывает сомнения, что ранняя диагностика и хирургическое вмешательство важны для облегчения симптомов, предотвращения осложнений и сохранения будущей фертильности [27].

Если раньше лапаротомическая гемигистерэктомия была частым решением, то в настоящее время подобное вмешательство выполняется лишь при высоких обструкциях удвоенной шейки по причине невозможности ее реконструкции и только лапароскопическим доступом.

Основным же хирургическим методом является вскрытие и опорожнение замкнутого гемивлагалища с последующим формированием соустья при помощи шовного материала. В некоторых исследованиях описан двухэтапный подход, который включает дренирование гематокольпоса и иссечение остальной ткани перегородки и реконструкции влагалища после периода заживления с целью предотвращения возможных случаев анатомических искажений, препятствующих удовлетворительной оценке состояния влагалища. Однако существуют случаи отказа от хирургического лечения вагинальным доступом по личным и религиозным представлениям, что иногда завершается абдоминальной гистерэктомией [16].

Переход к мини-инвазивным технологиям привел к возможности эндоскопической коррекции многих хирургических заболеваний, в том числе возможности резекции стенки замкнутого влагалища при удвоении матки и влагалища у девочки-подростка. Интересными были данные из Китая о 8-летнем наблюдении за 14 девочками-подростками, пролеченными при помощи вагиноскопической резекции поперечной перегородки влагалища с использованием бесконтактной техники «no touch», указавшие на отсутствие стеноза влагалища или изменений в резецированной перегородке [28].

Kriplani A. (2019) опубликовала ретроспективные результаты 6-летнего наблюдения после мини-инвазивного лечения 8 пациенток в возрасте 13–41 года. Ни одной из 8 пациенток не потребовалась дополнительная послеоперационная анальгезия, отмечена быстрая выписка из стационара. Отсроченные осложнения после проведенного лечения также не наблюдались. Автор указывает на высокую эффективность мини-инвазивного лечения, однако подчеркивает необходимость долгосрочных наблюдений и расширения групп больных [19].

В последние годы стали появляться публикации, описывающие опыт успешного применения вагинорезектоскопии у девушек при обструктивных аномалиях влагалища, в том числе не имевших опыта половых контактов, с использованием ультразвукового 3D-контроля при иссечении перегородки [29–31].

Кроме того, исследователи рекомендуют отсроченную эндоскопическую оценку ипсисторонней шейки и полости матки с целью минимизации риска рефлюкса содержимого в брюшную полость. Интересно, что некоторые авторы указывают на опорожнение гематосальпинкса на пораженной стороне в течение первых суток после проведенного вагинорезектоскопического лечения по результатам ультразвукового контроля, уточняя необходимость минимизации лапароскопического вмешательства [31].

Хирургическая резекция перегородки влагалища при обструкции гемивлагалища традиционно выполняется с помощью гинекологических зеркал, скальпеля, ножниц и швов. Однако вагинорезектоскопия показала себя безопасной, простой, эффективной и результативной альтернативой традиционному методу. Она превосходит классический подход, так как проста в исполнении, не требует наложения швов и обеспечивает отличную визуализацию за счет увеличения ограниченного операционного поля при помощи непрерывного поступления жидкости в рабочую полость. Кроме того, эта методика позволяет сохранить девственную плеву, в то время как ранее требовалась обязательная дефлорация, что может быть неприемлемо у некоторых этнических групп населения.

В отечественной литературе методик, описывающих возможность хирургического лечения замкнутого гемивлагалища при удвоении матки при помощи вагинорезектоскопии, найти не удалось.

Интересно, что ткань резецированной перегородки, кроме признаков воспаления, могла иметь признаки эндосальпингиоза или аденоза, который, в свою очередь, был ассоциирован с развитием стриктур после оперативного лечения. Кроме того, отмечались различные эпителиальные изменения. Так, у 2 пациенток описаны случаи злокачественных новообразований: аденосквамозной карциномы с паравагинальной инвазией и светлоклеточной карциномы I стадии [19], что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, обструкция гемивлагалища и/или шейки при аномалии тела матки с ипсилатеральным пороком мочевой системы является сложным состоянием. Неспецифичность и гетерогенность жалоб, отсутствие данных об этиологии, четких критериев диагностики затрудняют своевременное выявление патологии и профилактику развития разнообразных, в том числе угрожаемых для жизни осложнений. В связи со всем вышеперечисленным разработка современных диагностических алгоритмов и мини-инвазивных подходов при лечении представляется крайне актуальным.

Литература/References

1. *Li L., Chu C., Li S., Lu D., Zheng P., Sheng J.* et al. Renal agenesis-related genes are associated with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Fertil. Steril. 2021; 16(5): 1360-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.033.
2. *Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J., Lindheim S.R., Petrozza J.C., Rackow B.W.* et al. ASRM üllerian anomalies classification 2021. Fertil. Steril. 2021; 116(5): 1238-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.09.025.
3. *Noviello C., Romano M., Nino F., Martino A., Cobellis G.* Clinical and radiological findings for early diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome in pediatric age: experience of a single center. Gynecol. Endocrinol. 2018; 34(1): 56-8. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1332178.
4. *Алиева К.Х., Кохреидзе Н.А., Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Скрипник А.Ю.* Синдром Herlyn-Werner-Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения). Андрология и генитальная хирургия. 2020; 21(4): 60-7. [Alieva K.Kh., Kokhreidze N.A., Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Skripnik A.Yu. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome in the prepubertal period (literature review and clinical observations). Andrology and Genital Surgery. 2020; 21(4): 60-7 (in Russian)].
5. *Makiyan Z.* Systematization for female genital anatomic variations. Clin. Anat. 2021; 34(3): 420-30. https://dx.doi.org/10.1002/ca.23668.
6. *Koticha R.B.* OHVIRA and OSVIRA syndrome. Indian J. Radiol. Imaging. 2018; 28(3): 375-6. https://dx.doi.org/10.4103/ijri.IJRI_401_17.
7. *Panwar V.K., Narain T.A., Mittal A., Talwar H.S.* Female counterpart of the Zinner syndrome in men: decoding the 'OHVIRA' syndrome. BMJ Case Rep. 2021; 14(2): e239625. https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-239625.
8. *Yi S., Jiang J.* Clinical characteristics and management of patients with complete septate uterus, double cervix, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2021; 47(4): 1497-501. https://dx.doi.org/10.1111/jog.14662.
9. *Лодейкина К., Каганцов И.М., Караваева С.А., Кохреидзе Н.А.* Урологические аномалии при синдроме OHVIRA (Herlyn-Werner-Wunderlich синдром). Вестник урологии. 2022; 10(2): 109-23. https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-109-123. [Lodeikina K., Kagantsov I.M., Karavaeva S.A., Kokhreidze N.A. Urological anomalies in OHVIRA syndrome (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). Bulletin of Urology. 2022; 10(2): 109-23. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-109-123.
10. *Gutiérrez-Montufar O.O., Zambrano-Moncayo C.P., Otálora-Gallego M.C., Meneses-Parra A.L., Díaz-Yamal I.* Herlyn-Werner-Wunderlich syndromne: case review and report of the literature. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. 2021; 72(4): 407-22. https://dx.doi.org/10.18597/rcog.3699.
11. *Zhang A., Zeng X., Woo J.J., Morrell M., Xu D.* An unusual case of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with a complete septate uterus and complicated urinary tract with rare ectopic ureteral opening. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 143(2): 248-50. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12578.
12. *Yu J.H., Lee S.R., Choi H., Kim K.S., Kang B.M.* A new case of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterine didelphys with unilateral cervical dysgenesis, vaginal agenesis, cervical distal ureteral remnant fistula, ureterocele, and renal agenesis in a patient with contralateral multicystic dysplastic kidney. Diagnostics (Basel). 2021; 12(1): 83. https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12010083.
13. *Yang Q.M., Li H., He S.H., Chen D., Chen L.* Pregnancy in a blind hemi-cavity of Robert's uterus with ipsilateral renal agenesis: a case report and literature review. J. Int. Med. Res. 2019; 47(7): 3427-34. https://dx.doi.org/10.1177/0300060519850422.
14. *Liu Y., Yang Y., Duan J., Liu L., Zhang W., Wang Y.* Favorable pregnancy outcome for a patient with Robert's uterus, bicornuate uterus, and ipsilateral renal agenesis. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 151(2): 302-3. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13274.
15. *Romanski P.A., Bortoletto P., Pfeifer S.M.* Unilateral obstructed Müllerian anomalies: a series of unusual variants of known anomalies. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2021; 34(5): 749-57. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2021.04.005.
16. *Куцитарь И.В.* Радиологические критерии диагностики синдрома Херлина-Вернера-Вундерлиха. В кн.: Современные проблемы науки, технологии, инновационной деятельности. Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. Белгород; 2017; ч.2: 21-7. [Kutsitar I.V. Radiological criteria for the diagnosis of Herlin-Werner-Wunderlich syndrome. In: Modern problems of science, technology, innovation. Materials of the international scientific-practical conference. Belgorod. 2017; Part 2: 21-7 (in Russian)].
17. *Zarfati A., Lucchetti M.C.* OHVIRA (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly or Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome): Is it time for age-specific management? J. Pediatr. Surg. 2022; 57(11): 696-701. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.04.002.
18. *Uno A.T., Mukaisho K.I., Hitosugi M.* Dysmenorrhea due to undiagnosed obstructed hemi-vagina and ipsilateral renal anomaly syndrome can become a cause of suicide. Environ. Health Prev. Med. 2022; 27: 8. https://dx.doi.org/10.1265/ehpm.21-00043.
19. *Kriplani A., Dalal V., Kachhawa G., Mahey R., Yadav V., Kriplani I.* Minimally invasive endoscopic approach for management of OHVIRA syndrome. J. Obstet. Gynaecol. India. 2019; 69(4): 350-5. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-019-01240-4.
20. *Zhang H., Ning G., Fu C., Bao L., Guo Y.* Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: diverse presentations and diagnosis on MRI. Clin. Radiol. 2020; 75(6): 480.e17-480.e25. https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.01.016.
21. *Troncon J.K., Rosa-E-Silva J.C., Miranda R., Candido-Dos-Reis F.J., Poli-Neto O.B., Nogueira A.A.* Diagnosis and treatment in a tertiary hospital of a series of complex genital malformations corresponding to double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Int. J. Reprod. Med. 2018; 2018: 3806856. https://dx.doi.org/10.1155/2018/3806856.
22. *Kudela G., Wiernik A., Drosdzol-Cop A., Machnikowska-Sokołowska M., Gawlik A., Hyla-Klekot L.* et al. Multiple variants of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome - one clinical center case series and the systematic review of 734 cases. J. Pediatr. Urol. 2021; 17(5): 653.e1-653.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.06.023.
23. *Сыркашев Е.М., Аракелян А.С., Быченко В.Г., Лужина И.А., Адамян Л.В.* Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике мальформаций женских половых органов. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 61-73. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73. [Syrkashev E.M., Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Luzhina I.A., Adamyan L.V. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of female genital malformations. Obstetrics and Gynecology. 2021; 7: 61-73 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.61-73.
24. *Zhang J., Xu S., Yang L., Songhong Y.* MRI image features and differential diagnoses of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(6): 484-8. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1680623.
25. *Zhang J., Zhang M., Zhang Y., Liu H., Yuan P., Peng X.* et al. Proposal of the 3O (obstruction, ureteric orifice, and outcome) subclassification system associated with Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly (OHVIRA). J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2020; 33(3): 307-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2020.01.001.

26. *Debiec K.E., Amies Oelschlager A.E.* Uterovaginal anomalies: a guide for the generalist obstetrician-gynecologist. Clin. Obstet. Gynecol. 2020; 63(3): 512-27. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000542.
27. *Андреева М.В., Линченко Н.А., Шевцова Е.П.* Исход беременности и родов при аномалиях развития половых органов. Акушерство и .гинекология. 2020; 7: 166-9. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.166-169. [Andreeva M.V., Linchenko N.A., Shevtsova E.P. The outcome of pregnancy and childbirth with abnormalities of the development of the genitals. Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 166-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.166-169.
28. *Cheng C., Subedi J., Zhang A., Johnson G., Zhao X., Xu D., Guan X.* Vaginoscopic incision of oblique vaginal septum in adolescents with OHVIRA syndrome. Sci. Rep. 2019; 9(1): 20042. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56471-2.
29. *Ludwin A., Ludwin I., Bhagavath B., Martins W.P., Lindheim S.R.* Virginity-sparing management of blind hemivagina in obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome. Fertil. Steril. 2018; 110(5): 976-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.007.
30. *Fascilla F.D., Olivieri C., Cannone R., De Palma D., Manosperta F., Costantino A.S.* et al. In-office hysteroscopic treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case series. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(7): 1640-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.04.013.
31. *Nigam A., Aggarwal P., Baghel A., Gupta N., Sharma S., Jain A.* Vaginoscopic incision of oblique vaginal septum in an adolescent girl with OHVIRA syndrome: simple management of complicated anomaly. J. Hum. Reprod. Sci. 2021; 14(3): 313-6. https://dx.doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_46_21.

Поступила 21.10.2022
Принята в печать 28.12.2022
Received 21.10.2022
Accepted 28.12.2022

Сведения об авторах:
Батырова Залина Кимовна, к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, linadoctor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4997-6090, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Уварова Елена Витальевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-85-42, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Асатурова Александра Вячеславовна, д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, a.asaturova@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кумыкова Заира Хасановна, к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, zai-kumykova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7511-1432, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кругляк Диана Анатольевна, к.м.н., врач 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-85-42, diana.kruglyak@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1367-2530, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Готье Марина Сергеевна, врач-педиатр ревматологического отделения, НМИЦ здоровья детей Минздрава России, +7(499)134-03-12, marina.gautier@gmail.com, 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1.

Authors' information:
Zalina K. Batyrova, PhD, Senior Researcher at the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, linadoctor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4997-6090, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Elena V. Uvarova, Corresponding member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; President of Interregional Public Organization "Association of Pediatric and Adolescent Gynecologists"; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, +7(495)438-85-42, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgical Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, v_chuprynin@oparina4.ru, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Aleksandra V. Asaturova, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-23-11, a.asaturova@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Zaira Kh. Kumykova, PhD, Senior Researcher at the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, zai-kumykova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7511-1432, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Diana A. Kruglyak, doctor at the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-42, diana.kruglyak@yandex.ru, 4, Oparina str., 117997, Moscow, Russia.
Marina S. Gautier, Pediatrician, Department of Rheumatology, Children's Health Research Center, Ministry of Health of Russia, +7(499)134-03-12, marina.gautier@gmail.com, 2-1, Lomonosovsky Prospekt, 119296, Moscow, Russia.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.П. ШЕЛЕХИН[2], О.Р. БАЕВ[1,2], А.М. КРАСНЫЙ[1]

СРАВНЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

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

Цель: *Провести сравнительный анализ особенностей течения, родоразрешения и исходов беременности пациенток с гипертензивными расстройствами.*

Материалы и методы: *В ретроспективное исследование были включены 335 беременных, которых разделили на 6 групп: 1-я группа – контрольная (неосложненная беременность; 60 пациенток); 2-я группа – с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ, 55 пациенток); 3-я группа – с хронической артериальной гипертензией (ХАГ, 60 пациенток); 4-я группа – с умеренной преэклампсией (УПЭ, 60 пациенток); 5-я группа – с тяжелой преэклампсией (ТПЭ, 50 пациенток); 6-я группа – с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ/ХАГ, 50 пациенток).*

Результаты: *Беременные с гипертензивными расстройствами были старше и имели большую массу тела, чем женщины из группы контроля. ПЭ в анамнезе наиболее часто встречалась у женщин из групп ТПЭ и ПЭ/ХАГ. Отеки выявлялись с наибольшей частотой в группе УПЭ. В сравнении с группами ГАГ и ХАГ у пациенток с ПЭ значимо чаще диагностировалось нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока. Задержка роста плода и HELLP-синдром чаще всего выявлялись у беременных с ТПЭ. Преждевременное родоразрешение чаще имело место в группах ТПЭ (52%) и ПЭ/ХАГ (44%). Наименьшая масса новорожденных, а также наибольшее количество осложнений неонатального периода встречались в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ.*

Заключение: *Наиболее неблагоприятные материнские и перинатальные исходы имеют место при ранней манифестации гипертензивных нарушений, особенно при ТПЭ и ПЭ/ХАГ. Особое внимание следует уделить женщинам с ХАГ, которые представляют собой базис для формирования группы ПЭ/ХАГ и имеют высокую частоту оперативного родоразрешения.*

Ключевые слова: *беременность, гипертензивные расстройства, преэклампсия, перинатальные исходы.*

Вклад авторов: Шелехин А.П. – сбор и обработка материала, обзор литературы, написание текста рукописи; Баев О.Р. – сбор и обработка материала, анализ и редактирование текста, написание статьи; Красный А.М. – редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Шелехин А.П., Баев О.Р., Красный А.М. Сравнение течения и исходов беременностей, осложненных гипертензивными расстройствами. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 41-47
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.248

A.P. SHELEKHIN[2], O.R. BAEV[1,2], A.M. KRASNYI[1]

COMPARISON OF THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCIES COMPLICATED BY HYPERTENSIVE DISORDERS

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for 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

Objective: *To compare the course of pregnancy, childbirth, and pregnancy outcomes in patients with hypertensive disorders.*

Materials and methods: *A retrospective study enrolled 335 pregnant women, who were divided into 6 groups. Group 1 included uncomplicated pregnancies (control group, n=60), Group 2 included patients with gestational*

arterial hypertension (GAH, n=55), Group 3 included patients with chronic arterial hypertension (CAH, n=60), Group 4 included patients with moderate preeclampsia (MPE, n=60), Group 5 included patients with severe preeclampsia (SPE, n=50), Group 6 included patients with preeclampsia superimposed on chronic arterial hypertension (PE/CAH, n=50).

Results: *Pregnant women with hypertensive disorders were older and had a higher body weight than women in the control group. Women with SPE and PE/CAH were more likely to have a history of PE. The highest rate of edema was observed in the MPE group. Compared to the GAH and CAH groups, uterine-placental and fetal–placental blood flow disorders were significantly more often diagnosed in patients with PE. Pregnancies with SPE were more often complicated by fetal growth restriction and HELLP syndrome. The highest preterm birth was observed in the SPE (52%) and PE/CAH (44%) groups. Most low-birthweight deliveries and neonatal complications occurred in the SPE and PE/CAH groups.*

Conclusion: *The most adverse maternal and perinatal outcomes were observed in the early-onset hypertensive disorders, especially in patients with SPE and PE/CAH. Particular attention should be paid to women with CAH, who constitute the basis of the PE/CAH group and have a high rate of operative delivery.*

Keywords: *pregnancy, hypertensive disorders, preeclampsia, perinatal outcomes.*

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

For citation: Shelekhin A.P., Baev O.R., Krasnyi A.M. Comparison of the course and outcomes of pregnancies complicated by hypertensive disorders. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 41-47 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.248

Гипертензивные расстройства при беременности – актуальная проблема в акушерстве, так как часто являются причиной материнских и перинатальных осложнений. Данную группу состояний традиционно разделяют на гестационную артериальную гипертензию (ГАГ), хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), преэклампсию (ПЭ) и преэклампсию на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ/ХАГ) [1, 2]. ПЭ рассматривают как наиболее тяжелое гипертензивное осложнение беременности, и нередко она развивается на фоне другого предшествовавшего гипертензивного состояния [3]. При тяжелой форме в дополнение к симптомам гипертензии и протеинурии, которые являются диагностическими критериями, развивается дисфункция органов, что проявляется неврологическими нарушениями, печеночной и почечной недостаточностью и значительно ухудшает прогноз [4]. ПЭ классифицируют по степени тяжести на умеренную и тяжелую форму, а по времени манифестации – на раннюю (до 34-й недели) и позднюю (после 34-й недели) [5]. Несмотря на большое количество научных исследований, ПЭ и в настоящее время остается загадкой, причину которой до сих пор не могут разгадать врачи-исследователи во всем мире [6].

Во многом исходы беременности и отдаленные последствия для матери и ребенка зависят от степени тяжести перенесенного осложнения беременности [7]. Поскольку гипертензивные расстройства повышают риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, своевременная и правильная диагностика и правильный выбор плана ведения таких пациенток имеют важное значение для предотвращения тяжелых осложнений [8]. Одной из трудных задач ведения пациенток с гипертензивными нарушениями во время беременности является их дифференциальная диагностика [9].

Изучение гипертензивных расстройств, их отличительных черт и особенностей течения может дать более ясную картину для оценки степени тяжести, поможет в прогнозировании исходов и выборе наиболее подходящей тактики ведения беременности и родоразрешения. Однако при относительно большом количестве исследований, посвященных отдельным формам гипертензивных расстройств, недостаточно исследований, сравнивающих их между собой.

Цель исследования: изучение особенностей течения, родоразрешения и исходов беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами в зависимости от степени тяжести данных состояний.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. В него были включены 335 беременных женщин, наблюдавшихся в клинике с 2019 по 2022 гг., которых разделили на 6 групп: 1-я – контрольная группа; 2-я – группа ГАГ; 3-я – группа ХАГ; 4-я – группа умеренной ПЭ (УПЭ); 5-я – группа тяжелой ПЭ (ТПЭ); 6-я – группа ПЭ/ХАГ. Сравнение неонатальных исходов проведено отдельно для доношенных и недоношенных новорожденных. Критериями включения пациенток в исследование являлись следующие: возраст пациенток 18–45 лет; одноплодная беременность; гипертензивные расстройства, осложнившие беременность (для 2–6-й групп). Критериями исключения являлись: многоплодная беременность; онкологические заболевания;

аутоиммунные заболевания; перенесенные заболевания по трансплантации органов; врожденные пороки развития плода; острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний.

Критерии, по которым устанавливалось заболевание и определялась степень тяжести, описаны в клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [10].

Были изучены данные анамнеза, общего и акушерско-гинекологического осмотра, клинического и биохимического анализа крови (определение аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, маркеров ПЭ), общего анализа мочи (определение протеинурии), ультразвукового исследования, ультразвуковой допплерометрии, кардиотокографии.

Статистический анализ

Результаты исследований вносили в базу MS Excel. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Stattech (Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст беременных с гипертензивными расстройствами был выше, чем в группе с неосложненным течением беременности. Наибольшую массу тела и индекс массы тела имели беременные с ХАГ и ПЭ/ХАГ (табл. 1).

Количество первобеременных и первородящих во всех группах не отличалось. ПЭ в анамнезе чаще всего встречалась в группах ПЭ/ХАГ (11/50) и ТПЭ (8/50), $p<0,04–0,001$ (рис. 1).

При сравнении групп не было выявлено значимых различий в частоте гестационного сахарного

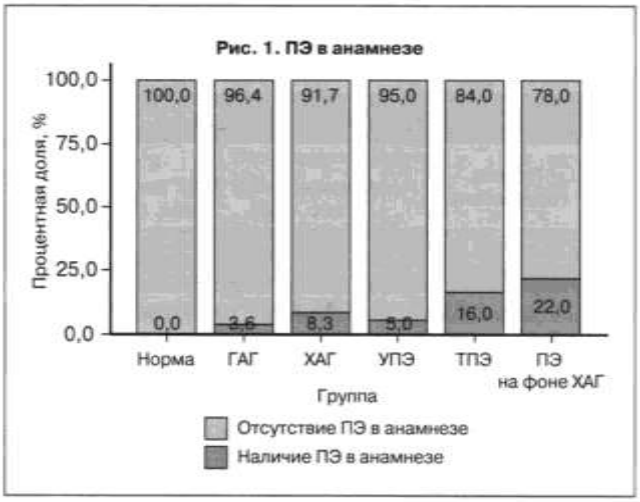


Таблица 1. Клинико-анамнестические и антропометрические характеристики пациенток

Группа Показатель	1 Норма (n=60)	2 ГАГ (n=55)	3 ХАГ (n=60)	4 УПЭ (n=60)	5 ТПЭ (n=50)	6 ПЭ/ХАГ (n=50)	p
Возраст*, лет	32 (4)	35 (6)	36(6)	33 (5)	34(6)	34(6)	p_{1-2}=0,019 p_{2-3}=0,001 p_{3-4}=0,033
Масса тела**, кг	72 (65–76)	76 (71–87)	84 (75–96)	78 (68–86)	71 (64–84)	88 (73–97)	p_{1-3}<0,001 p_{1-6}<0,001 p_{3-4}=0,016 p_{3-5}<0,001 p_{4-6}=0,010 p_{5-6}<0,001
Индекс массы тела**, кг/м²	26 (24–28)	28 (26–30)	30 (28–35)	27 (26–31)	26 (23–30)	32 (28–35)	p_{1-3}<0,001 p_{1-6}<0,001 p_{2-3}=0,012 p_{2-6}=0,017 p_{3-4}=0,001 p_{3-5}<0,001 p_{4-5}=0,002 p_{5-6}<0,001
Первобеременные, абс. (%)	28 (46,7)	22 (40,0)	22 (36,7)	30 (50,0)	27 (54,0)	22 (44,0)	–
Первородящие, абс. (%)	34 (56,7)	31 (56,4)	34 (56,7)	41 (68,3)	33 (66,0)	27 (54,0)	–

* данные описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений;

**данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей; сравнение групп выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

диабета, маловодия, анемии беременных, истмико-цервикальной недостаточности, ретрохориальной гематомы и угрозы прерывания беременности на ранних сроках беременности (табл. 2).

Отеки чаще всего выявлялись в группе УПЭ (35/60 (63,6%)), что было больше, чем в группах ТПЭ (27/50 (55,1%)) и ПЭ/ ХАГ (23/50 (46%)). Реже всего отеки выявлялись в группе контроля (3/60 (5%)), в группе ХАГ (18/60 (30%)).

Ранняя манифестация ПЭ (до 34 недель) была выявлена у 15/60 пациенток в группе УПЭ (25%), в 12/50 наблюдениях – в группе ПЭ/ХАГ (24%) и у 22/50 пациенток – в группе ТПЭ (44%) (p=0,035). Нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока наиболее часто встречалось в группах женщин с ПЭ. Максимальная частота (70% – нарушение маточно-плацентарного кровотока и 22% – нарушение фето-плацентарного кровотока) – при сочетании ПЭ/ХАГ. При ранней манифестации ПЭ нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным допплерометрии было диагностировано у 53,1% пациенток, а при поздней ПЭ – у 12,6%, что было статистически значимо (p<0,001).

Задержка роста плода также наиболее часто выявлялась в группах женщин с ПЭ. Данное осложнение отмечено у каждой третьей женщины с ТПЭ, каждой пятой – с УПЭ и ПЭ/ ХАГ.

HELLP-синдром развился только в группах женщин с ТПЭ и ПЭ/ ХАГ. HELLP-синдром встречался чаще при ранней манифестации ПЭ (8/12 (66,7%)), чем при поздней (4/12 (33,3%)) (p=0,009).

Наиболее высокие значения отношения маркеров ангиогенеза растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста (sFlt-1/PlGF) закономерно были выявлены в группах женщин с УПЭ, ТПЭ, ПЭ/ ХАГ (184 (198), 363 (439) и 214 (189) соответственно). Отношение данных маркеров в группах ГАГ (51 (69)) и ХАГ (38 (44)) было меньше, чем при ПЭ (p<0,001), однако значительно превышало референсные значения для неосложненной беременности.

В группах тяжелой ПЭ и ПЭ/ХАГ срок беременности на момент родоразрешения был наименьшим, что указывает на тяжесть этих состояний (рис. 2).

Досрочное родоразрешение у беременных с гипертензивными расстройствами требовалось в связи

Таблица 2. Осложнения беременности

Группа Показатель	1 Норма (n=60) абс. (%)	2 ГАГ (n=55) абс. (%)	3 ХАГ (n=60) абс. (%)	4 УПЭ (n=60) абс. (%)	5 ТПЭ (n=50) абс. (%)	6 ПЭ/ХАГ (n=50) абс. (%)	p
ОРВИ во время беременности	13 (21,7)	15 (27,3)	5 (8,30)	6 (10,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	p_{2-4}=0,017 p_{2-6}=0,012
Анемия беременных	29 (48,3)	21 (38,2)	19 (31,7)	21(35,0)	10 (20,0)	18 (36,0)	–
Истмико-цервикальная недостаточность	3 (5,0)	4 (7,3)	7(11,7)	5(8,3)	5 (10)	2(4)	–
Ретрохориальная гематома	4 (6,7)	1 (1,8)	8 (13,3)	2 (3,3)	1 (2,0)	5 (10)	–
Угроза прерывания беременности	8 (13,3)	20 (36,4)	20 (33,3)	15 (25,0)	19 (38)	16 (32,0)	p_{1-5} = 0,041
Гестационный сахарный диабет	8 (13,3)	9 (16,4)	15 (25,0)	10 (16,7)	6 (12,0)	12 (24,0)	–
Отеки	3 (5)	26 (48,1)	18 (30,0)	35 (63,6)	27 (55,1)	23 (46,0)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,003 p_{1-4}<0,001 p_{1-5}<0,001 p_{1-6}<0,001 p_{3-4}<0,003
Маловодие	8 (13,3)	7 (12,7)	9 (15,0)	6 (10,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	–
Многоводие	7 (11,7)	7 (12,7)	12 (20,0)	7 (11,7)	2 (4,0)	0	p_{3-6}=0,012
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	0	14 (25,5)	11 (18,3)	31 (52,5)	31 (62,0)	35 (70,0)	p_{2-4}=0,016 p_{2-5}=0,001 p_{2-6}<0,001 p_{3-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
Нарушение фето-плацентарного кровотока	0	2 (3,6)	1 (1,7)	12 (20,3)	17 (34)	11 (22)	p_{2-4}<0,046 p_{2-5}<0,001 p_{2-6}<0,035 p_{3-4}<0,010 p_{3-5}<0,001 p_{3-6}<0,007
Синдром задержки роста плода	0	2 (3,6)	4 (6,7)	11 (18,6)	15 (30,0)	9 (18,0)	p_{2-5}=0,003 p_{3-5}=0,014
HELLP-синдром	0	0	0	0	10 (20)	2 (4,0)	–

Таблица 3. Анализ метода родоразрешения в зависимости от группы женщин с гипертензивными нарушениями

Категории	Группа				
	ГАГ	ХАГ	УПЭ	ТПЭ	ПЭ/ХАГ
Спонтанные роды, абс. (%)	11 (20,0)	10 (16,7)	12 (20,0)	4 (8,0)	6 (12,0)
Индуцированные роды , абс. (%)	15 (27,3)	5 (8,3)	22 (36,7)	4 (8,0)	13 (26,0)
Плановое кесарево сечение, абс. (%)	29 (52,7)	45 (75,0)	26 (43,3)	42 (84,0)	31 (62,0)

Рис. 2. Срок беременности на момент родоразрешения в зависимости от группы

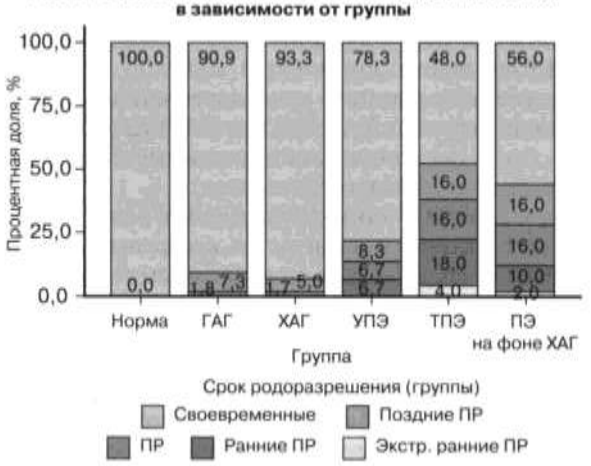
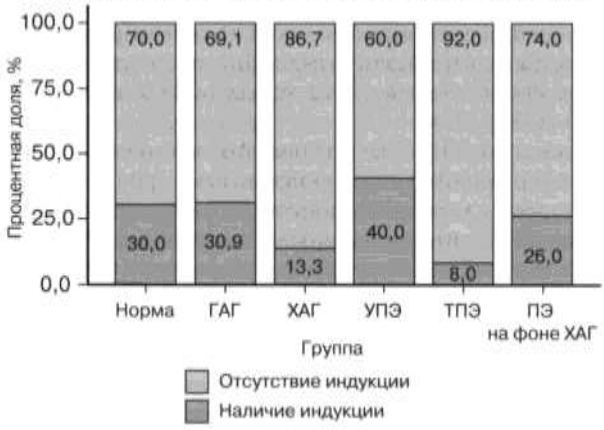


Рис. 3. Количество наблюдений индукции родов в группах



с ухудшением состояния плода или прогрессированием тяжести состояния. Родоразрешение в сроке 22–27,6 недель отмечено только в группе ТПЭ у 2/50 женщин (4%) и в группе ПЭ/ХАГ – у 1/50 женщины (2%). Родоразрешение в сроке 28–31,6 недель понадобилось в группе ТПЭ в 9/50 наблюдениях (18%), при ПЭ/ХАГ – в 5/50 наблюдениях (10%) и при УПЭ – в 4/60 наблюдениях (6,7%). Родоразрешение в сроке 32–33,6 недель встречалось с одинаковой частотой в группе ТПЭ и ПЭ/ХАГ (по 16%), при УПЭ имело место в 6,7%, реже – в группах ГАГ и ХАГ (1,8 и 1,7% соответственно).

Чаще всего родоразрешение в сроке 34–36,6 недель проводили в группах ПЭ/ХАГ и ТПЭ (14–16%). В остальных группах женщин с гипертензивными расстройствами родоразрешение в данном сроке встречалось в 2–3 раза реже. В контрольной группе все роды произошли в сроке 37–41,6 недель и были своевременными. Согласно полученным данным, установлены существенные различия между группами ГАГ и ТПЭ ($p<0,001$), ГАГ и ПЭ/ХАГ ($p=0,009$), ХАГ и ТПЭ ($p<0,001$), ХАГ и ПЭ/ХАГ ($p=0,002$).

В группе контроля индукция родов была проведена в 18/60 наблюдениях в доношенном сроке беременности (37–41 недель) по показаниям: анатомически узкий таз, перенашивание, крупный плод, многоводие (рис. 3). У остальных женщин основным показанием к индукции родов являлась необходимость завершения беременности в связи с гипертензивным осложнением.

Наиболее часто индукция родов была применена у пациенток с УПЭ (40%), реже всего – при ТПЭ (8%).

Индукцию родов в группах ГАГ, ХАГ и УПЭ проводили в сроках 37–40 недель, при ТПЭ – до 39 недель беременности.

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения в плановом порядке была наиболее высокой в группах ТПЭ (84%), ХАГ (75%) и ПЭ/ХАГ (62%), что значимо больше группы УПЭ ($p<0,001$, $p<0,004$, $p<0,052$). Преобладающими показаниями являлись: отрицательная динамика кровотока в системе мать-плод по данным допплерометрического исследования, нарастание тяжести ПЭ (увеличение отеков, нестабильность гемодинамических показателей на фоне проводимой антигипертензивной терапии), ухудшение состояния плода по данным кардиотокографии.

При сравнении групп беременных с гипертензивными расстройствами было отмечено меньшее количество операций кесарева сечения у женщин, у которых была использована тактика индукции родов. Из 56 женщин с проведенной индукцией только у 7 роды завершились кесаревым сечением (12,5%).

Для лечения гипертензивных расстройств использовали антигипертензивную и магнезиальную терапию. В группе беременных с ГАГ 78,2% женщин получали альфа-адреномиметик (допегит), 50,9% – терапию блокаторами кальциевых каналов (нифедипин), 5/55 (9,1%) пациенткам проводилась магнезиальная терапия. 83,3% женщин из группы с ХАГ получали допегит, 76,7% – нифедипин, 8/60 (13,3%)

пациенток – бета-адреноблокатор (бисопролол), 15/60 (25%) – магнезиальную терапию. Следует отметить, что магнезиальную терапию женщины в группах ГАГ и ХАГ получали только в момент госпитализации при высоких цифрах АД, когда не было возможности уверенно исключить ПЭ без дополнительного обследования. В группе УПЭ не было различий с группой ХАГ по назначаемым препаратам. В группе ТПЭ чаще назначали магнезиальную терапию (36/50 (72%)), а при ПЭ/ХАГ – бета-адреноблокаторы (11/50 (22%)).

Сравнивая неонатальные исходы, мы разделили новорожденных на родившихся своевременно и преждевременно. При родоразрешении в доношенном сроке беременности масса тела новорожденных существенно не различалась. При преждевременных родах самая низкая масса плода выявлена в группе ТПЭ (1488 (573)).

Оценка течения неонатального периода показала, что по сравнению с новорожденными, родившимися от здоровых матерей, у доношенных новорожденных от матерей с гипертензивными нарушениями в 2 раза чаще встречались гипербилирубинемия (6,4–8,3%), анемия (3,6–8,9%), внутрижелудочковое кровоизлияние (3,6–8,3%). В одном наблюдении у пациентки с ТПЭ у доношенного новорожденного развилась клиническая картина некротического энтероколита. Наиболее часто эти осложнения отмечены во всех группах с ПЭ. Суммарная частота неонатальных осложнений в группах УПЭ, ТПЭ, ПЭ/ХАГ была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,03$; $p<0,04$; $p<0,03$), однако значимо не отличалась от таковой в группах ГАГ и ХАГ.

У недоношенных новорожденных осложнения закономерно встречались еще чаще: гипербилирубинемия – в 30,8–59,1%, $p<0,001$, анемия – в 40–75%, $p<0,001$, внутрижелудочковое кровоизлияние – в 32–38,5%, $p<0,001$, некротический энтероколит – в 12–18,2%, $p<0,01$, пневмония – в 25–68,2%, респираторный дистресс-синдром – в 7,7–50% случаев. В 4 наблюдениях недоношенных новорожденных имела место ранняя неонатальная смерть: 1 – в группе ХАГ, 2 – в группе ТПЭ и 1 – в группе ПЭ/ХАГ. Суммарная частота неонатальных осложнений в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ была значимо выше, чем в группе ГАГ, но не отличалась от таковой в группах ХАГ и УПЭ.

Неонатальная смерть зафиксирована в 2 наблюдениях при ТПЭ после операции кесарева сечения на 26-й и 27-й неделях и в 1 наблюдении в группе ПЭ на фоне ХАГ после экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения на сроке 28 недель беременности в связи с ухудшением состояния плода по данным функциональной диагностики. Во всех случаях имели место ранняя манифестация ПЭ и задержка роста плода.

Обсуждение

В данной работе мы сравнили течение беременности, методы родоразрешения, материнские и перинатальные исходы у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности.

Клинико-анамнестический анализ показал, что беременные с ХАГ оказались старше женщин из других групп и имели наибольшую массу тела. ПЭ в анамнезе чаще всего имела место у женщин из групп с ТПЭ и ПЭ/ ХАГ.

Соотношение sFlt-1/PlGF было наиболее высоким в группе ТПЭ и самым низким в группе ХАГ, что подтверждает результаты, полученные в ранее проведенных исследованиях.

Нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока чаще отмечались в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ, а также при ранней манифестации данных состояний. Синдром задержки роста плода наиболее часто был спутником ТПЭ. Также при ТПЭ чаще, чем в других группах, развивался HELLP-синдром.

Частота оперативного родоразрешения была наибольшей в группах ХАГ, ТПЭ и ПЭ/ХАГ, что, вероятно, было связано с необходимостью скорейшего родоразрешения таких пациенток.

Использование тактики индукции родов сочеталось со снижением количества кесаревых сечений, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [11]. Более благоприятные исходы у беременных с гипертензивными расстройствами при индукции родов, по-видимому, обусловлены исходно менее тяжелым течением осложнения. Однако это также свидетельствует о том, что родоразрешение через естественные родовые пути является более бережным методом для таких женщин, так как исключает операционный стресс и повышенную кровопотерю. В связи с этим более ранняя диагностика и своевременная оценка тяжести гипертензивных расстройств позволяют использовать наиболее подходящую тактику ведения пациенток с гипертензивными расстройствами и определить оптимальные сроки и методы родоразрешения. Исследование, проведенное Hagans M.J. et al. (2022) [12], подтверждает, что при использовании тактики индукции родов высоки шансы естественного родоразрешения.

Наибольшее количество неонатальных осложнений, таких как гипербилирубинемия, некротический энтероколит, пневмония новорожденных, респираторный дистресс-синдром, было отмечено в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ, что подтверждает данные других публикаций, сравнивающих гипертензивные расстройства во время беременности [13]. Однако тяжесть неонатальных осложнений также обусловлена ранним сроком беременности на момент родоразрешения.

Полученные данные свидетельствуют, что ТПЭ, ПЭ/ХАГ, а также ранняя манифестация этих состояний наиболее часто приводят к серьезным осложнениям и нежелательным исходам беременности, а также неблагоприятно отражаются на состоянии новорожденных. Также в группах ТПЭ и ПЭ/ХАГ высока частота преждевременного родоразрешения, что отражается на неонатальных исходах. Вместе с тем также заслуживают особого внимания женщины с ХАГ, которые представляют собой базис для формирования группы ПЭ/ХАГ и имеют высокую частоту оперативного родоразрешения.

Совершенствование тактики ведения женщин этой группы представляет собой резерв для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности у женщин с гипертензивными расстройствами.

Заключение

Неоднозначность течения гипертензивных расстройств, возможное прогрессирование осложнений и переход в более тяжелое состояние определяют важность наблюдения и проявления настороженности к таким пациенткам. Полученные данные показывают, что ТПЭ, ПЭ/ХАГ, а также ранняя манифестация этих состояний наиболее часто приводят к серьезным осложнениям и нежелательным исходам беременности для матери и плода. Совершенствование тактики ведения женщин с ХАГ представляет собой резерв для снижения частоты неблагоприятных исходов.

Литература/References

1. *Sutton A.L.M., Harper L.M., Tita A.T.N.* Hypertensive disorders in pregnancy. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2018; 45(2): 333-47. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.012.
2. *Chahine K., Sibai B.* Chronic hypertension in pregnancy: new concepts for classification and management. Am. J. Perinatol. 2019; 36(2): 161-8. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1666976.
3. *Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M.* Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: how can the evidence guide postpartum management? Curr. Hypertens. Rep. 2019; 21(12): 96. https://dx.doi.org/10.1007/S11906-019-0999-7.
4. *Guedes-Martins L.* Superimposed preeclampsia. Adv. Exp. Med. Biol. 2017; 956: 409-17. https://dx.doi.org/10.1007/5584_2016_82.
5. *Büyükeren M., Çelik H.T., Örgül G., Yiğit Ş., Beksaç M.S., Yurdakök M.* Neonatal outcomes of early- and late-onset preeclampsia. Turk. J. Pediatr. 2020; 62(5): 812. https://dx.doi.org/10.24953/turkjped.2020.05.013.
6. *Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S.* et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2018; 13: 291-310. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004.
7. *Bokslag A., van Weissenbruch M., Mol B.W., de Groot C.J.M.* Preeclampsia: short and long-term consequences for mother and neonate. Early Hum. Dev. 2016; 102: 47-50. https://dx.doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2016.09.007.
8. *Shen M., Smith G.N., Rodger M., White R.R., Walker M.C., Wen S.W.* Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. PloS One. 2017; 12(4): e0175914. https://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0175914.
9. *Agrawal A., Wenger N.K.* Hypertension during pregnancy. Curr. Hypertens. Rep. 2020; 22(9): 64. https://dx.doi.org/10.1007/S11906-020-01070-0.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
11. *Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р.* Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 41-7. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7. [Khlestova G.V., Karapetyan A.O., Shakaya M.N., Romanov A.Yu., Baev O.R. Maternal and perinatal outcomes in early and late preeclampsia. Akusherstvo i ginekologiia/Obstetrics and Gynecology. 2017; 6: 41-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7.
12. *Hagans M.J., Stanhope K.K., Boulet S.L., Jamieson D.J., Platner M.H.* Delivery outcomes after induction of labor among women with hypertensive disorders of pregnancy. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2022; 35(25): 9215-21. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.2022645.
13. *Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г.* Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами. ДокторРу. 2019; 166(11): 14-21. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21. [Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G. Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders. DoctorRu. 2019; 166(11): 14-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21.

Поступила 18.10.2022
Принята в печать 28.12.2022
Received 18.10.2022
Accepted 28.12.2022

Сведения об авторах:
Шелехин Артемий Павлович, аспирант, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), dr.shelekhin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7682-1329, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Красный Алексей Михайлович, к.б.н., заведующий лабораторией цитологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, a_krasnyi@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Artemiy P. Shelekhin, Postgraduate Student, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), dr.shelekhin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7682-1329, 2. Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Alexey M. Krasnyi, PhD, Head of the Cytology Laboratory, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, a_krasnyi@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-7883-2702, 4. Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

К.А. ГЛАДКОВА, В.А. САКАЛО, В.В. ВТОРУШИНА,
А.А. ПИСКУЛИНА, Е.Р. ФРОЛОВА, К.В. КОСТЮКОВ, З.С. ХОДЖАЕВА

РОЛЬ ФАКТОРОВ ВАСКУЛО- И АНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Актуальность: *Синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП) встречается в 10–25% всех монохориальных беременностей двойней и характеризуется высокой перинатальной смертностью при несвоевременном выявлении, а также широким спектром неонатальных осложнений. Однако в настоящее время за счет динамического мониторинга состояния плодов и активного внедрения внутриутробных методов лечения, главным образом проведения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты, а также определения оптимальных сроков родоразрешения, удается достичь высоких показателей выживаемости для обоих плодов. Основным этиологическим фактором развития ССЗРП считается дисфункция плаценты, а именно морфофункциональные изменения, ассоциированные не только с дефицитом объема плаценты и аномальным развитием артерио-артериальных анастомозов, но и с особенностями васкуло- и ангиогенеза при становлении ранней монохориальной беременности.*

Цель: *Изучение роли сосудисто-эндотелиальных факторов в развитии ССЗРП при монохориальной беременности двойней.*

Материалы и методы: *В исследование включена 51 пациентка с монохориальной диамниотической двойней. 1-ю группу составили пациентки с ССЗРП (n=31), 2-ю группу – с неосложненным течением монохориальной двойни (n=20). Проведены ретроспективное исследование и сравнительный анализ факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии ССЗРП в плазме крови матери в сроках 18–26 недель беременности, оценка перинатального исхода, течения раннего периода новорожденности, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительности госпитализации на втором этапе выхаживания.*

Результаты: *Средний возраст обследованных женщин составил 31,6 (5,13) года. Сравнительный анализ концентраций факторов васкуло- и ангиогенеза, исходов беременности и раннего неонатального периода для плода и новорожденного не выявил значимых статистических различий. Однако для ранней неонатальной смертности характерно повышение в крови матери sVEGF-R1, VEGF-C и HIF1α. При мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF1α, что может быть использовано в клинической практике как маркер антенатальных и ранних неонатальных потерь. У беременных с sVEGF-R1 более 0,787 нг/мл и Ang-2 более 8255,91 нг/мл предполагалась высокая вероятность рождения новорожденных с низкой массой тела.*

Заключение: *Сравнительная характеристика влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на развитие ССЗРП позволяет предупредить прогрессирование данного состояния путем своевременного фетоскопического вмешательства, улучшать перинатальные исходы и минимизировать риски тяжелых антенатальных и неонатальных осложнений.*

Ключевые слова: *монохориальная беременность, многоплодие, селективная задержка роста плода, ангиогенные факторы.*

Вклад авторов: Гладкова К.А., Сакало В.А. – концепция, дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; Пискулина А.А., Фролова Е.Р., Костюков К.В. – сбор материала; Вторушина В.В. – анализ и статистическая обработка данных; Ходжаева З.С. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Рег.№ НИОКТР 121040600434-3.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено комиссией по этике 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: Гладкова К.А., Сакало В.А., Вторушина В.В., Пискулина А.А., Фролова Е.Р., Костюков К.В., Ходжаева З.С. Роль факторов васкуло- и ангиогенеза в развитии селективной задержки роста плода при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 48-54
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.278

K.A. GLADKOVA, V.A. SAKALO, V.V. VTORUSHINA,
A.A. PISKULINA, E.R. FROLOVA, K.V. KOSTYUKOV, Z.S. KHODZHAEVA

THE ROLE OF VASCULAR AND ANGIOGENIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF SELECTIVE FETAL GROWTH RESTRICTION IN MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCY

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

Background: *Selective fetal growth restriction (sFGR) affects 10–25% of all monochorionic twin pregnancies. If not detected and treated, sFGR is associated with high perinatal mortality and a wide range of neonatal complications. However, currently, due to the introduction of the dynamic fetal monitoring and intrauterine treatments, including fetoscopic laser coagulation of placental vascular anastomoses and the determination of optimal delivery time, it is possible to achieve high survival rates for both fetuses. The main etiological factor of sFGR is placental dysfunction, including morphological and functional changes associated with reduced placental volume, impaired development of arterio-arterial anastomoses, and vascular and angiogenic factors during the formation of an early monochorionic pregnancy.*

Objective: *To investigate the role of vascular endothelial factors in the development of sFGR in monochorionic twin pregnancy.*

Materials and methods: *The study included 51 patients with monochorionic diamniotic twins. Group 1 comprised patients with sFGR (n=31) and Group 2 consisted of patients with uncomplicated monochorionic twin pregnancies (n=20). The study retrospectively analyzed the role of maternal vascular and angiogenic factors at 18–26 weeks' gestation in the development of sFGR. The analysis also included the evaluation of perinatal outcomes, the course of the early neonatal period, stay in the intensive care unit, and length of hospital stay at the second stage of nursing.*

Results: *The mean age of participants was 31.6 (5.13) years. There were no statistically significant differences in concentrations of vascular and angiogenic factors, pregnancy and early neonatal outcomes. However, high concentrations of maternal VEGF-R1, VEGF-C, and HIF-1a were associated with neonatal mortality, and a high concentration of HIF-1a was associated with stillbirth. These findings may be used in clinical practice to predict antenatal and early neonatal loss. Pregnant women with sVEGF-R1 greater than 0.787 ng/mL and Ang-2 greater than 8255.91 ng/mL were found to have an increased risk of low-birthweight babies.*

Conclusion: *Comparative assessment of vascular and angiogenic factors in sFGR pregnancies offers the opportunity to prevent the progression of this condition by timely fetoscopic intervention, improve perinatal outcomes, and minimize the risks of severe antenatal and neonatal complications.*

Keywords: *monochorionic pregnancy, multiple pregnancy, selective fetal growth retardation, angiogenic factors.*

Authors' contributions: Gladkova K.A., Sakalo V.A. – conception and design of the study, statistical analysis, manuscript drafting; Piskulina A.A., Frolova E.R., Kostyukov K.V. – material collection; Vtorushina V.V. – data and statistical analysis; Khodzhaeva Z.S. – conception and design of the study, manuscript drafting and editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of Research Project № 121040600434-3.
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: Gladkova K.A., Sakalo V.A., Vtorushina V.V., Piskulina A.A., Frolova E.R., Kostyukov K.V., Khodzhaeva Z.S. The role of vascular and angiogenic factors in the development of selective fetal growth restriction in monochorionic multiple pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 48-54 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.278

Одним из наиболее частых (10–25%) специфических осложнений монохориальной беременности двойней является синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), ассоциированный с высокой частотой неблагоприятных исходов беременности, пери- и неонатальной заболеваемости и смертности при запоздалой диагностике и ненадлежащем акушерском менеджменте. Причиной возникновения ССЗРП считается неравномерное разделение территории плаценты между близнецами [1]. В то же время наибольшие успехи в фетальной хирургии и, соответственно, благоприятные исходы беременности и выживаемости близнецов достигнуты именно при ССЗРП в случае своевременной диагностики, динамического ультразвукового и допплеровского мониторинга, которые позволяют определить оптимальные сроки внутриутробного вмешательства и впоследствии – родоразрешения.

В 2018 г. опубликовано консенсусное исследование Delphi, где определены диагностические кри-

терии ССЗРП, однако относительно оптимальных сроков лечения и родоразрешения консенсус не достигнут [2]. В настоящее время лечение ССЗРП подразумевает выжидательный мониторинг, а в случае высокого риска антенатальной гибели плода с задержкой роста – активную тактику (экстренное родоразрешение). Хирургическое внутриутробное вмешательство включает селективную элиминацию плода с задержкой роста или фетоскопическую лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов (ФЛКА) плаценты. Селективное прерывание жизнедеятельности плода с задержкой роста способствует более прогнозируемому благоприятному исходу для второго близнеца. ФЛКА может обеспечить выживание обоих близнецов, однако риск антенатальной гибели меньшего плода и неврологических осложнений для большего достаточно высок [3–5].

В аспекте разбираемой проблемы научно-практический интерес представляет изучение факторов васкуло- и ангиогенеза, которые являются не только этиологическими, но могут служить своеобразными инструментами мониторинга тяжести состояния и предикции декомпенсации плодов.

Согласно многочисленным исследованиям, объем плаценты напрямую влияет на массо-ростовые показатели новорожденного [6–8]. Основные предпосылки к развитию фето-плацентарной дисфункции закладываются с ранних сроков беременности и в значительной степени обусловлены особенностями васкуло- и ангиогенеза как в маточно-плацентарном, так и фето-плацентарном русле.

Монохориальный тип беременности, осложненный ССЗРП, характеризуется угнетением процессов ангиогенеза. Однако в доступной литературе отсутствуют данные об особенностях васкуло- и ангиогенеза при ССЗРП [8–10]. По данным исследований, существенное влияние на развитие данного патологического процесса оказывают белки семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF), ангиопоэтина-1 (Ang-1), ангиопоэтина-2 (Ang-2), растворимой формы рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R). Увеличение экспрессии растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) приводит к ассоциированному уменьшению синтеза PlGF и изменению синтеза VEGF, что является одним из наиболее ярких признаков нарушения баланса продукции эндотелиальных факторов роста [9, 10]. При этом следует отметить, что эффект Ang-2 на ангиогенез в целом зависит от концентрации VEGF-A. В отсутствие VEGF-A Ang-2 вызывает апоптоз и способствует регрессии сосудистого русла, а при повышении концентрации VEGFA – стимулирует ангиогенез [11, 12]. В работе Lyall et al. при развитии гипоксии крови матери VEGF секретируется в значительно больших концентрациях, вследствие чего можно предположить значительную гипоксемию при его высоких показателях [13].

В связи с этим актуальным является проведение анализа течения многоплодной беременности двойней, осложненной ССЗРП.

Цель исследования: изучение роли сосудисто-эндотелиальных факторов в развитии ССЗРП при монохориальной беременности двойней.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2020 по декабрь 2021 гг. Проведены анализ течения беременности 51 женщины с монохориальной диамниотической двойней, сравнение показателей факторов васкуло- и ангиогенеза в зависимости от развития специфических осложнений. 1-ю группу составили пациентки с ССЗРП (n=31), 2-ю группу – с неосложненным течением монохориальной беременности (n=20).

Критерий включения: монохориальная диамниотическая двойня.

Критерии исключения: монохориальная моноамниотическая двойня, дихориальная диамниотическая двойня, многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни).

Диагностика ССЗРП основывалась на данных ультразвукового исследования: предполагаемая масса одного из плодов менее 10-го перцентиля, разница предполагаемой массы плодов более 25%, нарушение кровотока в артерии пуповины, венозном протоке плода с задержкой роста.

Содержание указанных ниже маркеров в плазме периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих тест-систем: Ang-2 (RayBiotech), гипоксией индуцируемый фактор 1α (HIF1α) (RayBiotech), васкулоэндотелиальный фактор роста С (VEGF-C) (Invitrogen), sVEGF-R1 («Invitrogen»), трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1) (Invitrogen). Учет результатов производили на планшетном спектрофотометре Infinite F50 (TECAN).

Проведен сравнительный анализ концентрации факторов васкуло- и ангиогенеза в плазме матери в сроках 18–26 недель беременности с целью выяснения наиболее значимого в диагностике ССЗРП, а также в предикции неблагоприятных исходов беременности и неонатального периода.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics Standard Edition 23.0. Нормальность распределения оценена по критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты были представлены как среднее значение и стандартное отклонение M (SD) для данных с нормальным распределением. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок применялся критерий Манна–Уитни. Для описания количественных данных, отличных от нормального распределения, оценивались медианы (Me) и значения верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Результаты расценивались как статистически значимые при уровне p<0,05.

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

Результаты

Возраст обследованных женщин варьировал от 19 до 45 лет и составил в среднем 31,6 (5,13) года. Возраст беременных в 1-й группе колебался от 21 до 45 лет, во 2-й группе – от 22 до 44 лет. При сравнении возраста пациенток в группах было выявлено, что пациентки с ССЗРП были значительно моложе, чем в группе сравнения (p<0,001).

Анализ антропометрических показателей не показал различий в группах. Индекс массы тела был значительно выше у пациенток с нормально протекающей монохориальной беременностью и составил 27,46 (2,998) кг/м^2, а в группе с ССЗРП оказался 25,76 (3,49) кг/м^2 (p=0,019).

При сравнении сроков родоразрешения наиболее поздний срок был при неосложненном течении беременности (2-я группа) – 36,2 [35,85; 36,5], в то время как в 1-й группе он составил 32,4 [31,45; 34,8] недели (p<0,001).

Мертворождение имело место в 2/57 (3,5%) случаях в 1-й группе, во 2-й группе случаев антенатальной гибели не диагностировано, p=0,249. Летальность в раннем неонатальном периоде составила 7,02% (4/57) в 1-й группе и 2,5% (1/40) – во 2-й группе, p=0,272. Среди выживших новорожденных 59/90 (65,56%) были с нормальной массой тела и 31/90 (34,44%) – ниже 3-й процентили.

Нами был проведен сравнительный анализ концентраций факторов васкуло- и ангиогенеза в плазме матери в сроках 18–26 недель беременности с целью выяснения наиболее значимого в диагностике ССЗРП, а также в предикции неблагоприятных исходов беременности и неонатального периода (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, в плазме крови беременных обеих сравниваемых групп концентрации изученных факторов статистически не различались, за исключением Ang-2, уровень которого был значимо выше в группе пациенток с ССЗРП (8312,6 [6477,2; 10210,2] против 6130,7 [3916,5; 9126,4] нг/мл, p=0,015). Возможно, избыточная секреция Ang-2 эндотелиальными клетками приводит к нарушению формирования эмбриональных кровеносных сосудов и опосредованно влияет на развитие селективной задержки роста плода.

Сравнительный анализ ассоциаций факторов васкуло- и ангиогенеза, исходов беременности и раннего неонатального периода для плода и новорожденного не выявил значимых статистических различий (табл. 2). Однако для ранних неонатальных потерь характерно повышение в крови матери уровней sVEGF-R1, VEGF-C и HIF1α. При мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF1α.

Высокая концентрация HIF1α в плазме крови матери является следствием окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Ввиду выраженной плацентарной дисфункции при повышении HIF1α отмечаются тяжелое состояние новорожденных, высокая неонатальная смертность.

Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных не показал диагностически значимых различий (табл. 2).

При изучении массо-ростовых показателей были выявлены статистически значимые различия, что обусловлено более ранними сроками родоразрешения пациенток 1-й группы. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была также значительно ниже у новорожденных 1-й группы, что связано с более высокой степенью недоношенности и высокой заболеваемостью (табл. 3).

Таблица 1. Оценка эндотелиальных факторов в крови матери

Эндотелиальные факторы, нг/мл	1-я группа (ССЗРП) (n=31)	2-я группа (норма) (n=20)	p-value
sVEGF-R1	0,82 [0,57; 1,11]	0,85 [0,42; 1,60]	0,885
TGF-β1	468,97 [351,72; 527,59]	445,52 [363,45; 586,21]	0,764
VEGF-C	0,69 [0,66; 0,76]	0,68 [0,64; 0,72]	0,067
HIF1α	0,19 [0,04; 1,42]	0,17 [0,01; 0,71]	0,401
Ang-2	8312,6 [6477,2; 10210,2]	6130,7 [3916,5; 9126,4]	**0,015**

Таблица 2. Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных

Факторы васкуло- и ангиогенеза, нг/мл	Живой	Умер после рождения	Мертворожденный	p-value
sVEGF-R1	0,83 [0,49; 1,25]	0,96 [0,62; 1,19]	0,73 [0,59; 0,84]	0,385
TGF-β1	422,1 [328,3; 562,8]	388,9 [328,3; 422,1]	326,9 [304,8; 375,2]	0,335
VEGF-C	0,69 [0,65; 0,73]	0,72 [0,68; 0,77]	0,66 [0,63; 0,70]	0,125
HIF1α	0,16 [0,02; 1,11]	0,21 [0,10; 2,04]	0,69 [0,05; 1,89]	0,964
Ang-2	8312,6 [6265,4; 9414,0]	7144,2 [6210,3; 9076,5]	8673,4 [6333,9; 10009,7]	0,682

Таблица 3. Срок родоразрешения и состояние здоровья новорожденных

Показатели	1-я группа (ССЗРП)	2-я группа (контроль)	*p*-value
Срок родоразрешения, недель	32,4 [31,45; 34,8]	36,2 [35,85; 36,5]	**<0,001**
1-й новорожденный			
Масса тела, г	1724 [1356; 2100]	2318,5 [2109; 2785]	**0,001**
Рост, см	42 [39; 45]	47 [42,5; 48,5]	**0,005**
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7 [7; 7]	8 [7; 8]	**0,002**
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8 [8; 8]	9 [8; 9]	**0,020**
2-й новорожденный			
Масса тела, г	1840 [1120; 2200]	2450 [1970; 2699,5]	**0,002**
Рост, см	43 [38; 45]	47 [44; 48]	**0,002**
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7 [6; 7]	8 [7; 8]	**0,001**
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8 [7; 8]	8 [8; 9]	**0,040**

Таблица 4. Оценка течения раннего периода новорожденности

Длительность госпитализации	1-я группа (ССЗРП)	2-я группа (норма)	*p*-value
1-й новорожденный			
Сутки в ОРИТН	6 [3; 14,5]	0 [0;2]	**<0,001**
Сутки выписки	29 [16; 45,5]	5 [5; 18,5]	**0,004**
2-й новорожденный			
Сутки в ОРИТН	7,5 [3; 19,5]	0 [0; 4]	**0,001**
Сутки выписки	33,5 [18,5; 49]	5 [5; 17,5]	**0,001**

Оценка течения раннего периода новорожденности, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), длительности госпитализации на втором этапе выхаживания представлена в таблице 4.

Здоровые дети наблюдались значимо чаще в группе сравнения, что обусловлено сроком их родоразрешения и отсутствием ССЗРП.

Анализ раннего неонатального периода показал значимое различие в длительности пребывания в ОРИТН новорожденных из 1-й группы, $p<0,0001$, что обусловлено степенью недоношенности и высокой заболеваемостью.

Обсуждение

В научном мире особое внимание уделяется поиску молекулярных предикторов развития осложнений монохориальной многоплодной беременности. Исследователями отмечено повышение концентрации TGF-β1 в плазме крови матери при ССЗРП. По данным литературы, высокий уровень TGF-β1 в децидуальной ткани подавляет активацию специфических подмножеств ДНК. Это способствует маточно-плацентарной дисфункции и приводит к развитию преэклампсии [14, 15]. Нарушение экспрессии данного фактора может приводить даже к потере беременности [16]. Вероятно, генез ССЗРП при монохориальной многоплодной беременности также сопряжен с маточно-плацентарной дисфункцией. Однако в нашем исследовании влияние TGF-β1 на развитие ССЗРП и жизнеспособность новорожденных не обнаружено, что, вероятно, обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Результаты проведенного исследования выявили повышенные уровни ангиогенного Ang-2 и антиангиогенного sVEGF-R1 факторов во II триместре беременности в плазме крови пациенток с ССЗРП. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований и дают представление о возможных патогенетических методах развития ССЗРП [17–21]. Известно, что sVEGF-R1 является негативным регулятором ангиогенеза, сдерживающим избыточное формирование кровеносных сосудов. Ang-2 препятствует стабилизации сосудов, вызывает апоптоз и способствует регрессии сосудистого русла [11]. Ввиду дисбаланса данных факторов нарушается процесс васкуло- и ангиогенеза плаценты, что приводит к формированию селективной задержки роста плода.

Ангиогенный VEGF-C фактор способствует формированию анастомозов между плодами [22]. Известно, что крупные артерио-артериальные анастомозы плаценты наиболее часто встречаются при селективной задержке роста плода. Однако в нашем исследовании мы не получили значимых данных влияния VEGF-C на развитие ССЗРП.

Результаты исследования факторов васкуло- и ангиогенеза подтвердили разнонаправленность выявленных особенностей секреции при ССЗРП у беременных монохориальной двойней.

Заключение

Анализ влияния факторов васкуло- и ангиогенеза на жизнеспособность новорожденных не показал диагностически значимых различий. Однако для неонатальной смертности характерно повышение в крови матери уровней VEGF-R1, VEGF-C и HIF1α в II триместре беременности, при мертворождаемости диагностировалась высокая концентрация HIF1α, что может быть использовано в клинической практике как маркер антенатальных и ранних неонатальных потерь.

Проведение дальнейшего исследования на большей когорте пациентов, расширенный системный анализ течения многоплодной беременности, осложненной ССЗРП, позволит оптимизировать акушерскую тактику с целью улучшения перинатальных исходов при монохориальной двойне, снизить риск развития тяжелых перинатальных и неонатальных осложнений.

Литература/References

1. *Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D.* The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: The OMMIT (Optimal Management of Monochorionic Twins) study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017; 17(1): 153. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1335-3.
2. *Khalil A., Beune I., Hecher K., Wynia K., Ganzevoort W., Reed K.* et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(1): 47-54. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19013.
3. *Parra-Cordero M., Bennasar M., Martínez J.M., Eixarch E., Torres X., Gratacós E.* Cord occlusion in monochorionic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler: a consecutive series of 90 cases. Fetal Diagn. Ther. 2016; 39(3): 186-91. https://dx.doi.org/10.1159/000439023.
4. *Chalouhi G.E., Marangoni M.A., Quibel T., Deloison B., Benzina N., Essaoui M.* et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. Prenat. Diagn. 2013; 33(2): 109-15. https://dx.doi.org/10.1002/pd.4031
5. *Townsend R., D'Antonio F., Sileo F.G., Kumbay H., Thilaganathan B., Khalil A.* Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(1): 36–46. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20114.
6. *Wang X., Li L., Yuan P., Zhao Y., Wei Y.* Placental characteristics in different types of selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twins. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021; 100(9): 1688-93. https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14204.
7. *Valsky D.V., Eixarch E., Martinez J.M., Crispi F., Gratacós E.* Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. Semin. Fetal Neonatal Med. 2010; 15(6): 342-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.07.002.
8. *Wu J., He Z., Gao Y., Zhang G., Huang X., Fang Q.* Placental NFE2L2 is discordantly activated in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and possibly regulated by hypoxia. Free Radic. Res. 2017; 51(4): 351-9. https://dx.doi.org/10.1080/10715762.2017.1315113.
9. *Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S.* Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. Placenta. 2004; 25(2-3): 114-26. https//dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009.
10. *Lyall F., Greer I.A., Boswell F., Fleming R.* Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104(2): 223-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11050.x.
11. *Kappou D., Sifakis S., Konstantinidou A., Papantoniou N., Spandidos D.A.* Role of the angiopoietin/Tie system in pregnancy (Review). Exp. Ther. Med. 2015; 9(4): 1091-6. https://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2280.
12. *Barut F., Barut A., Gun B.D., Kandemir N.O., Harma M.I., Harma M.* et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. Diagn. Pathol. 2010; 5: 24. https://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-5-24.
13. *Hunter A., Aitkenhead M., Caldwell C., McCracken G., Wilson D., McClure N.* Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. Hypertension. 2000; 36(6): 965-9. https://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.965.
14. *Zhang J., Dunk C.E., Shynlova O., Caniggia I., Lye S.J.* TGFb1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia. EBioMedicine. 2019; 39: 531-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.015.
15. *Basavaraja R., Drum J.N., Sapuleni J., Bibi L., Friedlander G., Kumar S.* et al. Downregulated luteolytic pathways in the transcriptome of early pregnancy bovine corpus luteum are mimicked by interferon-tau in vitro. BMC Genomics. 2021; 22(1): 452. https://dx.doi.org/10.1186/s12864-021-07747-3.
16. *Mert I., Oruc A.S., Yuksel S., Cakar E.S., Buyukkagnici U., Karaer A., Danisman N.* Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(4): 658-64. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.
17. *Gunatilake T., Yong H.E., Dunk C.E., Keogh R.J., Borg A.J., Cartwright J.E.* et al. Homeobox gene TGIF-1 is increased in placental endothelial cells of human fetal growth restriction. Reproduction. 2016; 152(5): 457-65. https://dx.doi.org/10.1530/REP-16-0068.
18. *Ivanov D., Mazzoccoli G., Anderson G., Linkova N., Dyatlova A., Mironova E.* et al. Melatonin, its beneficial effects on embryogenesis from mitigating oxidative stress to regulating gene expression. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(11): 5885. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22115885.
19. *Anh N.D., Thuong P.H., Sim N.T., Thao T.T.P., Anh L.T.L., Canh T.T.T.* et al. Maternal vascular endothelial growth factor receptor and interleukin levels in pregnant women with twin-twin transfusion syndrome. Int. J. Med. Sci. 2021; 18(14): 3206-13. https://dx.doi.org/10.7150/ijms.61014.
20. *Olaya-C.M., Garrido M., Hernandez-Losa J., Sesé M., Ayala-Ramirez P., Somoza R.* et al. The umbilical cord, preeclampsia and the VEGF family. Int. J. Womens Health. 2018; 10: 783-95. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S174734.
21. *He Y., Smith S.K., Day K.A., Clark D.E., Licence D.R., Charnock-Jones D.S.* Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. Mol. Endocrinol. 1999; 13(4): 537-45. https://dx.doi.org/10.1210/mend.13.4.0265.
22. *Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jakobsson L., Heinolainen K., Tvorogov D.* et al. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing Notch signalling. Nat. Cell Biol. 2011; 13(10): 1202-13. https://dx.doi.org/10.1038/ncb2331.

Поступила 17.11.2022
Принята в печать 22.12.2022
Received 17.11.2022
Accepted 22.12.2022

Сведения об авторах:
Гладкова Кристина Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела медицины плода института акушерства, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, k_gladkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8131-4682,
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сакало Виктория Анатольевна, к.м.н., м.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.
Вторушина Валентина Валентиновна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Пискулина Александра Александровна, ординатор, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, a_piskylina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина д. 4.
Фролова Екатерина Романовна, аспирант, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, e_frolova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2817-3504, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Костюков Кирилл Витальевич, д.м.н., с.н.с. отдела медицины плода института акушерства, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-25-29, k_kostyukov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-3094-4013, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ходжаева Зульфия Сагдуллоевна, д.м.н., профессор, заместитель заведующего института акушерства по научной работе, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, z_khodzhaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Kristina A. Gladkova, Ph.D., Senior Researcher at the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the 1st Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, k_gladkova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8131-4682, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Viktoriya A. Sakalo, Ph.D., 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 Russia, +7(495)438-07-88, v_sakalo@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5870-4655, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Valentina V. Vtorushina, Ph.D., doctor of laboratory and clinical diagnostics at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Aleksandra A. Piskulina, clinical resident, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, a_piskylina@oparina4.ru, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Ekaterina R. Frolova, graduate student at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, e_frolova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-2817-3504, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Kirill V. Kostyukov, Dr. Med. Sci, Senior Researcher at the Fetal Medicine Unit, Institute of Obstetrics, Head of the Department of the Ultrasound and Functional Diagnosis, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-25-29, k_kostyukov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-3094-4013, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.
Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, z_khodzhaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8159-3714, 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4.

К.Т. МУМИНОВА, З.С. ХОДЖАЕВА, К.А. ГОРИНА, Р.Г. ШМАКОВ, М.М. ЗИГАНШИНА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДВУХ СХЕМ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МАТЕРИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С РАННИМ И ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ

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

Цель: *Оценка влияния гипотензивной терапии на гемодинамический профиль матери и выявление взаимосвязи между гемодинамическими параметрами и состоянием эндотелиального гликокаликса (эГК) у пациенток с преэклампсией (ПЭ).*

Материалы и методы: *В исследование были включены 82 пациентки, из которых в группу сравнения вошли 30 женщин с неосложненной беременностью; в основную группу – 52 пациентки с ПЭ, получающие моно- или комбинированную гипотензивную терапию. Монотерапия была представлена Допегитом (средняя дозировка 1500 мг/су.), двухкомпонентная – Допегитом (средняя дозировка 2000 мг/су.) и Кордафлексом (средняя дозировка 40 мг/су.). Всем пациенткам с гипертензией проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью прибора BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Исследование компонентов эГК в крови проводилось методом иммуноферментного анализа.*

Результаты: *Перинатальные исходы ожидаемо были хуже в группе ранней ПЭ, что проявлялось в более ранних сроках родоразрешения, меньшей массе при рождении и более низкой оценкой по шкале Апгар. При ранней ПЭ систолическое и диастолическое АД было выше у пациенток, принимающих двухкомпонентную терапию. У пациенток с ранней ПЭ значения параметра $(dP/dt)_{max}$ были значимо повышены, наиболее выраженно – у пациенток на двухкомпонентной гипотензивной терапии. В данной подгруппе также отмечались более высокий индекс аугментации (AIx) и показатель RWTT. У пациенток с поздней ПЭ на монотерапии было выявлено значимое повышение значений показателей $(dP/dt)_{max}$ и ED; также у них отмечалось погранично значимое повышение Aix. У всех пациенток, получающих монотерапию Допегитом, было выявлено значимое повышение уровня синдекана-1 в крови. У пациенток с ранней ПЭ на двухкомпонентной гипотензивной терапии было выявлено значимое снижение уровня гиалуронана и погранично значимое повышение уровня синдекана-1 по сравнению со здоровыми беременными на ранних сроках. У пациенток с поздней ПЭ значимых различий в состоянии эГК выявлено не было.*

Заключение: *Доказана патогенетическая связь между молекулярными и функциональными изменениями сосудов, которые отчасти компенсируются назначением гипотензивных лекарственных средств. Вероятно, при ранней ПЭ эффективность терапии менее выражена, поскольку изменения гемодинамики не корригируются назначением Допегита и Кордафлекса. В то же время эффективность комбинированной гипотензивной терапии при поздней ПЭ подтверждается компенсацией гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы матери.*

Ключевые слова: *гипотензивная терапия, преэклампсия, гемодинамика, эндотелиальный гликокаликс, эндотелиальная дисфункция, синдекан-1, гиалуронан.*

Вклад авторов: Ходжаева З.С., Зиганшина М.М., Шмаков Р.Г., Муминова К.Т., Горина К.А. – разработка дизайна исследования, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Муминова К.Т., Горина К.А. – сбор материала и получение данных для анализа, обзор публикаций по изучаемой проблеме, их перевод; Зиганшина М.М. – выполнение и анализ результатов молекулярного, иммунологического исследования; Ходжаева З.С. – анализ полученных данных, структурирование и редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600435-0 «Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ».
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 5 от 27 мая 2021 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: Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Горина К.А., Шмаков Р.Г., Зиганшина М.М. Сравнительный анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамические показатели матери при преэклампсии с ранним и поздним началом. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 55-66
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.290

K.T. MUMINOVA, Z.S. KHODZHAEVA, K.A. GORINA, R.G. SHMAKOV, M.M. ZIGANSHINA

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF TWO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY REGIMENS ON MATERNAL HEMODYNAMIC PARAMETERS IN EARLY- AND LATE-ONSET PREECLAMPSIA

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

Objective: *To investigate the effect of antihypertensive therapy on maternal hemodynamic profile and the relationship between hemodynamic parameters and endothelial glycocalyx (eGCX) status in patients with preeclampsia.*

Materials and methods: *The study comprised 82 patients, including women with uncomplicated pregnancy (n=30, comparison group) and patients with preeclampsia (n=52, study group) receiving mono- or combined antihypertensive therapy. Monotherapy consisted of Dopegit (mean dose 1500 mg/day) and two-component therapy included Dopegit (mean dosage 2000 mg/day) and Cordaflex (mean dosage 40 mg/day). All hypertensive patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24h-ABPM) using a BPLab device (Peter Telegin, Nizhny Novgorod, Russia). Blood components of eGCX were measured by an enzyme immunoassay.*

Results: *Early-onset preeclampsia was associated with worse perinatal outcomes, such as earlier gestational age at delivery, lower birth weight, and a lower Apgar score. Patients with early-onset preeclampsia receiving two-component therapy had higher systolic and diastolic BP. In patients with early-onset preeclampsia, $(dP/dt)_{max}$ values were significantly elevated, most markedly in patients on two-component antihypertensive therapy. This subgroup also had a higher augmentation index (AIx) and a higher RWTT index. Patients with late-onset preeclampsia on monotherapy showed a significant increase in $(dP/dt)_{max}$ and ED; they also had a borderline significant increase in AIx. All patients receiving Dopegit monotherapy had a significant increase in syndecan-1 blood levels. Patients with early-onset preeclampsia on two-component therapy showed a significant decrease in hyaluronan levels and a borderline significant increase in syndecan-1 levels compared to women with healthy pregnancy. No significant differences in eGCX status were detected in patients with late-onset preeclampsia.*

Conclusion: *The findings suggest a pathogenetic link between molecular and functional vascular changes, which is partially compensated by antihypertensive therapy. In early-onset preeclampsia, antihypertensive therapy is less effective because hemodynamic changes are not corrected by Dopegit and Cordaflex. At the same time, in late-onset preeclampsia the effectiveness of combined antihypertensive therapy is confirmed by compensation of hemodynamic parameters of the maternal cardiovascular system.*

Keywords: *antihypertensive therapy, preeclampsia, hemodynamics, endothelial glycocalyx, endothelial dysfunction, syndecan-1, hyaluronan.*

Authors' contributions: Khodzhaeva Z.S., Ziganshina M.M., Shmakov R.G., Muminova K.T., Gorina K.A. – conception and design of the study, statistical analysis, manuscript drafting; Muminova K.T., Gorina K.A. – data collection and analysis, review and translation of relevant publications; Ziganshina M.M. – analysis of molecular, immunological studies; Khodzhaeva Z.S. – data analysis, structuring and editing the manuscript.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was conducted within the framework of the RF Ministry of Health State Assignment No. 121040600435-0 "Validation of Personalized Approaches to Antihypertensive Therapy for HDP and Preeclampsia".
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P (Ref. No: 5/May 27, 2021).
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Shmakov R.G., Ziganshina M.M. Comparative analysis of the effect of two antihypertensive therapy regimens on maternal hemodynamic parameters in early- and late-onset preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 55-66 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.290

Расширение представлений о гетерогенной природе преэклампсии (ПЭ) позволило выделить два клинических фенотипа (ПЭ с ранним началом – манифестация до 34 недель и ПЭ с поздним началом – после 34 недель беременности), которые имеют разную патофизиологию и тяжесть течения заболевания и, соответственно, разные исходы беременности [1]. Для обоих клинических фенотипов также характерны различные патофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) матери, поскольку нарушенный морфогенез плаценты и плацентарная ишемия вызывают изменения кровотока в фетоплацентарной системе, а также нарушение регуляции системного артериального давления (АД). Эти последствия реализуются в дезадаптации материнской

гемодинамики и гемодинамики фетоплацентарной системы [2–4].

Гемодинамический профиль матери оценивается в настоящее время по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) с определением ограниченного набора показателей, отражающих суточный профиль АД и ригидность артерий по индексу аугментации (AIx) [5–7]. Однако для анализа функционального состояния ССС беременной и отдаленного прогноза осложнений необходима комплексная оценка, учитывающая как базовые, так и ряд дополнительных параметров гемодинамики. В частности, один из вариантов методики СМАД, выполняемый с помощью портативного регистратора суточного монитора BPLab, данные которого анализируются с использованием технологии Vasotens, позволяет оценить расширенный спектр показателей не только ригидности артерий, но и функционирования миокарда [8]. Эти параметры могут быть информативны для понимания и прогноза ухудшения состояния беременной в динамике, однако в клинической практике в настоящее время не используются.

Не менее значимой проблемой является отсутствие эффективной гипотензивной терапии при ПЭ: лечение является симптоматическим и не обеспечивает стойкого клинического эффекта, особенно при ПЭ с ранним началом. Однокомпонентная – метилдопа (Допегит) и комбинированная двухкомпонентная – Допегит в сочетании с нифедипином (Кордафлекс) терапия не всегда эффективна, и их воздействие на гемодинамический профиль матери не оценено в должной степени. Допегит и Кордафлекс относятся к группе гипотензивных лекарственных средств и имеют разный механизм действия [9]. Полученные нами ранее данные свидетельствуют о различном воздействии обоих препаратов на ключевую стадию эндотелиальной дисфункции – деструкцию поверхностного слоя эндотелиальных клеток – эндотелиального гликокаликса (эГК), которая является одним из ведущих патогенетических факторов ПЭ обоих клинических фенотипов [10–12]. Однако не установлен эффект этих препаратов на гемодинамический профиль матери с учетом расширенного спектра показателей.

Целью данного исследования явилась оценка влияния одно- и двухкомпонентной гипотензивной терапии на гемодинамический профиль матери и выявление связи между гемодинамическими параметрами, характеризующими изменения материнской гемодинамики, и параметрами гемодинамического профиля в системе мать-плацента-плод, а также показателями деструкции эГК при ПЭ с ранним и поздним началом.

Материалы и методы

В данное интервенционное продольное исследование были включены 82 пациентки во II и III триместрах беременности, из которых в группу сравнения вошли 30 женщин с неосложненной беременностью (группа 1А – пациентки II триместра (n=15), группа 1Б – пациентки III триместра (n=15)); в основную группу – 52 пациентки с ПЭ (группа 2А – пациентки с ранней ПЭ (n=12), получавшие монотерапию; группа 2Б – пациентки с ранней ПЭ, получавшие двухкомпонентную терапию (n=12); группа 3А – пациентки с поздней ПЭ на монотерапии (n=16); группа 3Б – пациентки с поздней ПЭ, получавшие двухкомпонентную терапию (n=12)). Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России» (далее – Центр) с января 2021 г. по май 2022 г. и было организовано в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями на 64-й генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). План исследования был представлен и одобрен на локальном этическом комитете Центра (протокол №5 от 27 мая 2021 г.). Ранняя ПЭ регистрировалась при манифестации симптоматики до 34 недель беременности, поздняя – соответственно после 34 недель. *Критериями включения в исследование для всех групп были*: спонтанная одноплодная беременность, возраст 18–42 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в основную группу: диагноз ПЭ, установленный по критериям, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [13]; в группу сравнения: физиологическая беременность. *Критерии невключения:* беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, тяжелая экстрагенитальная патология, наличие трансплантированных органов, онкологические заболевания, системные ревматологические и аутоиммунные заболевания. *Критерии исключения:* HELLP-синдром, хромосомные аномалии у плода, пороки развития плода, инфекционные и вирусные заболевания в стадии обострения. Пациенты включались в исследование методом подбора пар на основании возраста, индекса массы тела и срока беременности.

Всем пациенткам основной группы проводились стандартное обследование и лечение в условиях стационара. Пациентки группы сравнения медикаментозную терапию не получали. Базисная терапия 1-й линии была представлена гипотензивным средством центрального действия «Допегит», дозировка которого определялась степенью тяжести гипертензии. Средняя суточная доза препарата составляла 1500 мг. При наличии стойкой гипертензии, несмотря на прием Допегита в максимальной суточной дозировке (2000 мг), пациентке дополнительно назначался блокатор кальциевых каналов пролонгированного действия «Кордафлекс». Его средняя суточная дозировка составляла 40 мг. Показанием для старта гипотензивной терапии являлась регистрация стойкого повышения АД⩾140/90 мм рт. ст. Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным записей в истории болезни (контроль АД осуществлялся 4–6 раз в сутки самой пациенткой и медицинским персоналом). Средняя длительность терапии составила в группе 2А – 14,83 (3,5); в группе 2Б – 43,33 (15,7); в группе 3А – 11,81 (8,62); в группе 3Б – 52,55 (8,46) дня.

Поскольку в основную группу также были включены пациентки с хронической артериальной гипертензией, они, как правило, получали гипотензивную терапию еще до манифестации ПЭ. Однако развитие у них ПЭ требовало оптимизации терапии.

Гипотензивная терапия, согласно клиническим рекомендациям [13], назначалась при АД≥140/90 мм рт. ст. С целью коррекции терапии у всех пациенток проводилось СМАД с помощью прибора BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), который рекомендован к использованию у беременных [14]. Был использован монитор АД BPLab МнСДП-2 (суточный монитор с регистрацией давления в манжете (осциллограммы) для повышения достоверности мониторинга АД) с дополнительным аускультативным каналом, но без ЭКГ-датчика. Интервалы между измерениями составляли 30 минут в дневное и 60 минут в ночное время. Осциллограммы анализировали с помощью программного обеспечения Vasotens (Россия), определяли ряд гемодинамических показателей. Для характеристики изменения центрального давления в аорте, оценки артериальной ригидности и внутрисердечной гемодинамики использовали следующие показатели: максимальное аортальное диастолическое АД (макс ДАДао); максимальное аортальное систолическое АД (макс САДао); минимальное аортальное диастолическое АД (мин ДАДао); минимальное аортальное систолическое АД (мин САДао); среднее аортальное диастолическое АД (ср ДАДао); среднее аортальное систолическое АД (ср САДао); время распространения отраженной волны по участку аорты (Reflected Wave Transit Time, RWTT); оценочная скорость пульсовой волны в аорте (Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao); AIx; индекс ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI) – вычисляется как AASI=1-(наклон ДАД-САД); максимальная скорость нарастания давления (maximal rate of rise of arterial pressure, $(dP/dt)_{max}$); амплификация пульсового давления (Pulse Pressure Amplification, PPA), длительность периода изгнания (Ejection Duration, ED); индекс эффективности субэндокардиального кровотока (Subendocardial Viability Ratio, SEVR) [8].

Исследование компонентов эГК в крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Использовались коммерческие тест-системы производства Cloud-Clone Corp., США: CEA182Ge (определение гиалуронана – минимально детектируемые количества 1,77 нг/мл); SEB966Hu (определение синдекана-1 – минимально детектируемые количества 0,61 нг/мл); SEC463Hu (определение эндокана 1 – минимально детектируемые количества 0,065 нг/мл).

Конечными точками исследования были: средние показатели, характеризующие центральное давление в аорте, артериальную ригидность, внутрисердечную гемодинамику и содержание структурных компонентов эГК в крови; корреляционные связи между содержанием протеогликанов и показателями, характеризующими материнскую гемодинамику, а также гемодинамику фето-плацентарной системы.

Критериями оценки служили: отличия средних значений показателей в группах с однокомпонентной и двухкомпонентной гипотензивной терапией от средних значений показателей в группе с нормальной беременностью; наличие корреляционной связи между показателями.

Статистический анализ

Для статистического анализа и графического представления данных была использована программа MedCalc версия 16.4 (MedCalc, Бельгия). Нормальность распределения количественных показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении был использован критерий Стьюдента. Данные описаны как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении данных, отличном от нормального, для выявления достоверности различий между двумя независимыми группами количественных признаков был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона, характеризующего верхний и нижний квартили [Q25; Q75]. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении *p*-критерия менее 0,050.

Результаты

Формирование групп пациенток для исследования проводилось методом подбора пар, вследствие чего по возрасту, массо-ростовым показателям, гестационному сроку при заборе крови на исследование пациентки были сопоставимы. Анализ перинатальных исходов в очередной раз продемонстрировал, что у пациенток с ранним началом ПЭ перинатальные исходы были хуже в сравнении с пациентками с поздней ПЭ. Так, все пациентки данной группы были родоразрешены в значительно более ранние сроки; соответственно, масса новорожденного и оценка по шкале Апгар у них были значимо ниже. При этом вид гипотензивной терапии не повлиял на перинатальные исходы (табл. 1). Срок родоразрешения пациенток с поздней ПЭ был сопоставим с группой сравнения; в то же время средняя масса новорожденных, рожденных от матерей с поздней ПЭ, была значимо ниже, чем в группе сравнения; при этом оценка состояния по шкале Апгар значимо не различалась между данными группами. Важно отметить, что указанные исходы не зависели от проводимой гипотензивной терапии (табл. 1).

Результаты СМАД на фоне применения одно- и двухкомпонентной гипотензивной терапии (рис. 1) демонстрируют, что значения максимального, минимального и суточного центрального АД у пациенток с ПЭ как с ранним, так и с поздним началом значимо выше, чем в группах сравнения в соответствующие гестационные сроки. Значимых различий в значениях АД у пациенток с ПЭ, принимающих одно- и двухкомпонентную гипотензивную терапию, не было выявлено. Однако наблюдается тренд, свидетельствующий, что при ПЭ с ранним началом медианы значений как САД, так и ДАД

Таблица 1. Основная клинико-инструментальная характеристика матерей, плодов и новорожденных

Параметр	1А ранняя норма (*n*=15)	2А ранняя ПЭ (Допегит) (n=12)	3А ранняя ПЭ (Допегит +Кордафлекс) (*n*=16)	1Б поздняя норма (*n*=15)	2Б поздняя ПЭ (Допегит) (*n*=12)	3Б поздняя ПЭ (Допегит +Кордафлекс) (*n*=12)
Возраст, лет	32,0 (27,8–36,0)	31,5 (25,0–36,5)	36,0 (29,5–39,5)	34,0 (31,3–37,8)	32,0(29,5–37,5)	31,0 (30,0–35,0)
Индекс массы тела, кг/м²	25,0 (23,0–26,0)	24,0 (22,2–26,5)	25,0 (23,5–27,5)	27,0 (24,5–29,0)	27,0 (24,0–32,0)	27,5 (25,5–31,0)
Гестационный срок при заборе крови*, нед.	30,5 (29,0–32,5)	30,2 (28,6–32,2)	29,9 (28,4–31,7)	37,0 (36,1–38,0)	37,5 (37,0–38,0)	36,8 (35,3–39,0)
Пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий (ср)	0,48 (0,67–0,92)	1,46 (1,34–1,68) ##	1,21 (1,10–1,41) ##Δ	0,76 (0,64–0,81)	1,05 (0,66–1,60)	0,98 (0,67–1,20)
ПИ артерии пуповины (ср)	0,84 (0,74–0,94)	1,40 (0,77–1,75)*	1,06 (0,95–1,55)*	0,86 (0,70–0,93)	0,94 (0,81–1,02)	0,98 (0,67–1,20)
ПИ средней мозговой артерии (ср)	20,9 (1,78–2,30)	1,41 (1,28–1,58) ##	1,50 (1,20–1,83) ##	1,41 (1,26–1,65)	1,61 (1,46–1,68)	1,36 (1,34–1,74)
Церебро-плацентарное соотношение (ЦПС)	2,14 (1,87–2,46)	1,35 (0,79–1,75) ##	1,64 (0,79–1,69) ##	2,04 (1,78–2,13)	1,66 (1,55–1,89)▲	1,67 (1,39–1,88)▲
Срок родоразрешения, нед.	39,4 (38,2–40,5)	31,7 (29,1–34,2)*	31,8 (29,2–34,1)*	39,4 (38,2–40,5)	37,9 (37,2–38,6)	37,6 (37–38,2)
Масса тела при рождении, г	3148,0 (3045,0–3617,5)	1156,5 (805,0–1350,0)*	1263,5 (930,0–1455,0)*	3310,0 (3088,0–3608,5)	2981,0 (2476,0–3430,0)	2870,5 (2290,0–3020,0)**
Оценка состояния по Апгар на 1-й мин., балл	8,0 (8,0–8,0)	6,0 (5,0–7,0)*	6,5 (6,0–7,0)*	8,0 (8,0–8,0)	7,5 (7,0–8,0)	7,5 (7,0–8,0)
Оценка состояния по Апгар на 5-й мин., балл	9,0 (8,0–9,0)	7,5 (7,0–8,0)*	8,0 (7,0–8,0)*	9,0 (8,0–9,0)	9,0 (9,0–9,0)	9,0 (8,0–9,0)

Примечание: * – срок забора крови для исследования растворимых форм протеогликанов и гиалуронана, а также выполнения инструментальных исследований (СМАД и допплерометрии); #– $p<0,0100$ при сравнении групп 2А и 3А с группой 1А; ## – $p<0,0100$ при сравнении групп 2Б и 3Б с группой 1Б; * – $p<0,050$ при сравнении групп 2А и 3А с группой 1А; ** – $p<0,050$ при сравнении групп 2Б и 3Б с группой 1Б; Δ – $p<0,100$ при сравнении групп 2А и 3А; ▲ – $p<0,100$ при сравнении групп 2Б и 3Б.

выше у пациенток, принимающих двухкомпонентную терапию во всех вариантах сравнений. У пациенток с поздним началом ПЭ медианы значений САД и ДАД сопоставимы в большинстве вариантов при обеих схемах терапии (рис. 1).

Совместное использование амбулаторного СМАД с монитором BPLab и технологией Vasotens позволило оценить не только центральное давление в аорте, но и ригидность артерий и ряд показателей функционирования миокарда, что обеспечивает расширенную функциональную диагностику ССС матери (табл. 2 и 3). Установлено, что при ПЭ с ранним началом на фоне монотерапии отмечается компенсация основных гемодинамических параметров, свидетельствующих об эффективном влиянии препарата «Допегит» на ригидность артерий. Однако у этих пациенток выявлено значимое повышение по сравнению с пациентками с физиологической беременностью параметра $(dP/dt)_{max}$, который является максимальной производной давления в артерии по времени и косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий и динамическую нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны. Значения параметра $(dP/dt)_{max}$ также значимо повышены у пациенток, получающих двухкомпонентную антигипертензивную терапию. При этом действие комбинации препаратов «Допегит» и «Кордафлекс» на ССС матери менее выражено: на фоне их применения установлены более высокие AIx и показатель RWTT (табл. 2).

У пациенток с поздним началом ПЭ при приеме комбинированной двухкомпонентной терапии показатели, оценивающие ригидность артерий и функцию миокарда, были в пределах референсных значений. Напротив, при монотерапии было выявлено значимое повышение значений показателей $(dP/dt)_{max}$ и ED. Показатель ED отражает промежуток времени от начала пульсации до момента закрытия аортального клапана и позволяет косвенно судить о систолической функции миокарда. Погранично значимое повышение AIx также выявлялось у этих пациенток (табл. 3).

Анализ результатов содержания протеогликанов и гиалуронана в крови здоровых пациенток и пациенток с ПЭ, получающих разные схемы гипотензивной терапии, свидетельствует, что у пациенток, получающих монотерапию Допегитом, выявлено значимое повышение уровня синдекана-1 в крови по сравнению с нормальной беременностью в сопоставимые сроки (рис. 2А). На фоне применения двухкомпонентной гипотензивной терапии выявлено значимое снижение уровня гиалуронана и погранично значимое повышение уровня синдекана-1 по сравнению со здоровыми беременными на ранних сроках (рис. 2А, В). У пациенток с поздним началом ПЭ на фоне применения обеих схем гипотензивной терапии значимых различий в содержании свободно циркулирующих протеогликанов и гиалуронана не выявлено, что свидетельствует об отсутствии проявлений дисфункции эГК. Содержание эндокана в крови всех беременных было низким. У части беременных детектируемый

Рис. 1. Суточный профиль центрального АД в аорте (данные СМАД) на фоне применения одно- и двухкомпонентной гипотензивной терапии у пациенток с ранним (А, Б) и поздним (В, Г) началом ПЭ.

А, В – показатели САД; Б, Г – показатели ДАД. Зеленые боксплоты – группа сравнения; розовые боксплоты пациентки с однокомпонентной терапией; красные боксплоты – пациентки с двухкомпонентной терапией, * $p<0,010$.
Элементы коробочных графиков включают: Минимум (Q0, 0-й процентиль); Максимум (Q4, или 100-й процентиль); Медиану (Q2, или 50-й процентиль); Первый квартиль (Q1); Третий квартиль (Q3).

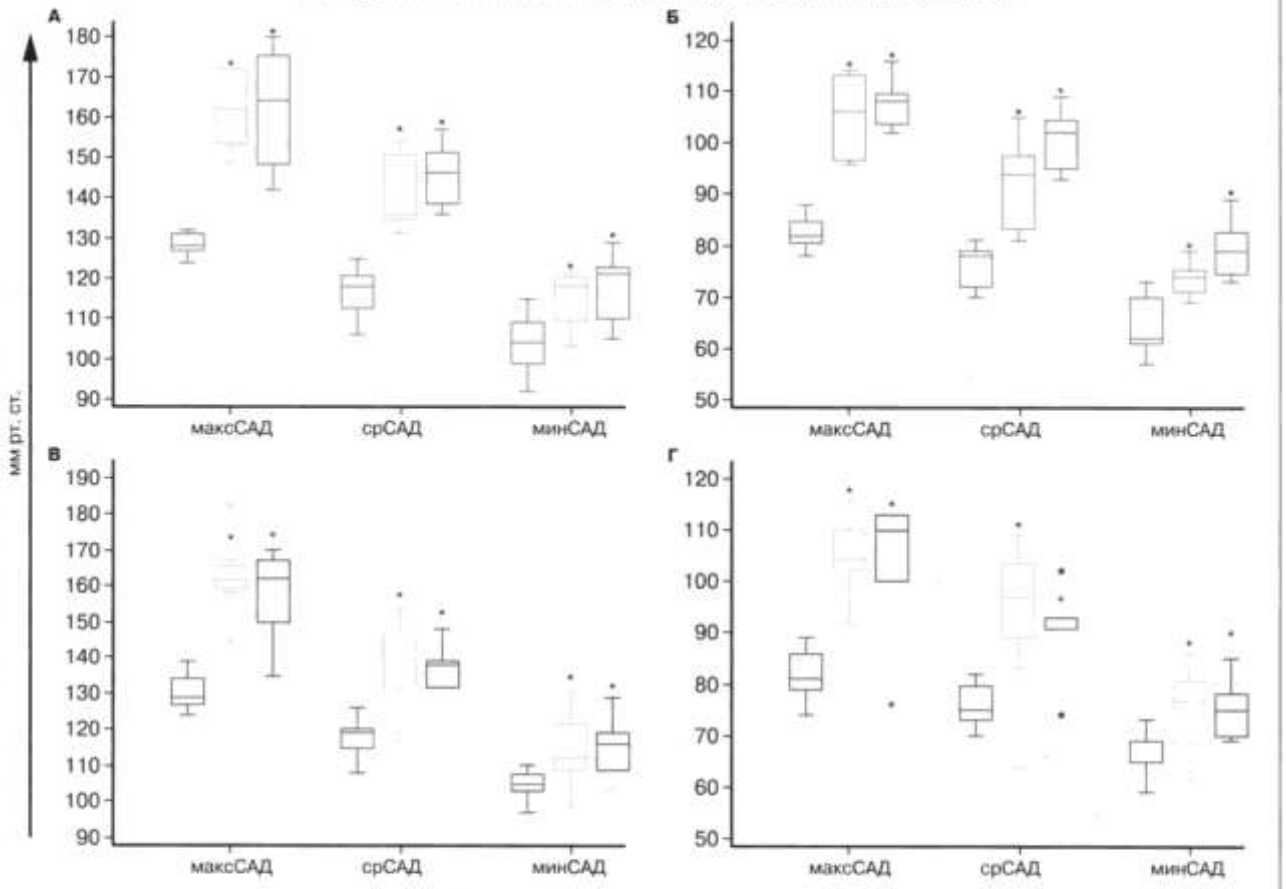


Таблица 2. Дополнительные гемодинамические показатели, характеризующие состояние ССС у пациенток с физиологической беременностью и ПЭ с ранним началом

Показатель гемодинамики	Группа пациентов			Уровень значимости (*p*)		
	1А поздняя норма (*n*=15)	2А ранняя ПЭ (Допегит) (*n*=12)	3А ранняя ПЭ (Допегит+Кордафлекс) (*n*=12)	p_1	p_2	p_3
AASI	$_{0,279}$0,396^{0,520}	$_{0,309}$0,415^{0,570}	$_{0,326}$0,412^{0,453}	0,727	0,805	0,570
AIx, %	$_{-70,5}$-57,0$^{-48,0}$	$_{-56,8}$-35,0$^{-32,0}$	$_{-58,5}$-41,0$^{-15,8}$	0,237	**0,044**	0,569
$(dP/dt)_{max}$, мм рт.ст./с	$_{266,3}$327,0^{379,3}	$_{436,8}$681,0^{687,8}	$_{460,0}$561,0^{740,5}	**0,007**	**0,014**	0,935
ED, мс	$_{264,8}$292,0^{311,5}	$_{292,5}$298,5^{343,0}	$_{241,0}$271,0^{301,0}	0,394	0,120	0,107
PPA, %	$_{108,3}$132,0^{152,0}	$_{115,0}$127,0^{146,5}	$_{119,5}$123,0^{137,0}	0,801	0,972	1,000
PWVao, м/с	$_{5,9}$6,1$_{6,8}$	$_{6,5}$6,8^{7,8}	$_{6,9}$7,1^{7,2}	0,221	**0,048**	0,685
RWTT, мс	$_{106,0}$123,0^{131,5}	$_{117,8}$132,0^{134,0}	$_{118,0}$130,0^{139,0}	0,382	0,323	1,000
SEVR, %	$_{78,8}$101,0^{116,8}	$_{66,5}$146,0^{193,0}	$_{95,8}$136,0^{209,8}	0,617	0,159	0,649

p_1 – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на ранних сроках;
p_2 – сравнение пациенток с ПЭ, получающих двухкомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на ранних сроках;
p_3 – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную и двухкомпонентную гипотензивную терапию на ранних сроках.
Данные представлены как медиана (Ме) и интерквартильный размах ($_{\text{нижн. квартиль}}$Ме$^{\text{верхн. квартиль}}$), тест Манна–Уитни.

уровень эндокана лежал за пределами чувствительности набора, вследствие чего при корреляционном анализе данные содержания эндокана в крови не учитывались.

Для оценки связей между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами был проведен корреляционный анализ, учитывающий содержание протеогликанов и гиалуронана в крови матери, усредненные скоростные показатели кровотока в сосудах матки, пуповины и мозговой артерии плода, а также данные комплексного гемодинамического исследования ССС матери. Установлены различные корреляционные профили между исследуемыми показателями в группах исследования как на ранних, так и на поздних сроках беременности (табл. 4, 5).

Рис. 2. Содержание растворимых форм структурных компонентов эГК в крови пациенток с ПЭ с ранним (А, Б, В) и поздним (Г, Д, Е) началом

Зеленые боксплоты – группа здоровых беременных, розовые боксплоты – группа пациенток, принимающих монотерапию Допегитом, красные боксплоты – группа пациенток, принимающих комбинированную терапию Допегит+Кордафлекс.
*- $p<0,050$; **- $p<0,100$. Элементы коробочных графиков включают: Минимум (Q0, 0-й процентиль); Максимум (Q4, или 100-й процентиль); Медиану (Q2, или 50-й процентиль); Первый квартиль (Q1); Третий квартиль (Q3).

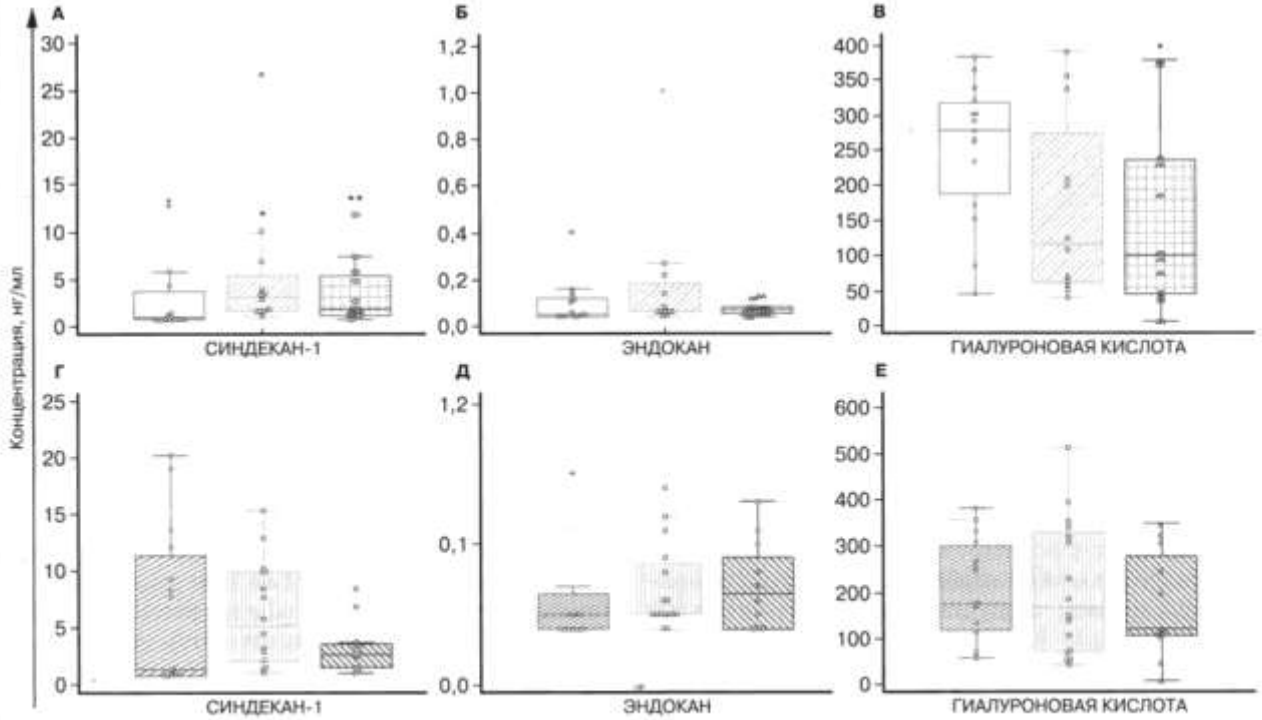


Таблица 3. Дополнительные гемодинамические показатели, характеризующие состояние ССС у пациенток с физиологической беременностью и ПЭ с поздним началом

Показатель гемодинамики	Группа пациентов			Уровень значимости (*p*)		
	1Б поздняя норма (*n*=15)	2Б поздняя ПЭ (Допегит) (*n*=12)	3Б ранняя ПЭ (Допегит+Кордафлекс) (*n*=12)	p_1	p_2	p_3
AASI	$_{0,278}$0,516^{0,651}	$_{0,425}$0,557^{0,618}	$_{0,436}$0,569^{0,711}	0,723	0,392	0,747
AIx, %	$_{-70,5}$-56,0$^{-36,8}$	$_{-49,5}$-31,0$^{-20,5}$	$_{-66,0}$-47,5$^{-43,0}$	**0,071**	0,668	0,220
$(dP/dt)_{max}$, мм рт.ст./с	$_{254,0}$352,0^{381,0}	$_{436,0}$498,5^{637,0}	$_{264,0}$509,0^{661,0}	**0,002**	0,120	0,897
ED, мс	$_{244,3}$271,0^{292,8}	$_{321,0}$361,5^{391,0}	$_{263,0}$351,0^{382,0}	**0,001**	0,139	0,548
PPA, %	$_{108,3}$117,0^{137,0}	$_{114,0}$118,0^{121,0}	$_{121,0}$121,0^{134,0}	0,938	0,722	0,294
PWVao, м/с	$_{5,9}$7,1^{7,7}	$_{6,5}$7,0^{8,8}	$_{6,7}$6,7^{7,8}	0,383	0,512	0,685
RWTT, мс	$_{114,0}$127,0^{139,5}	$_{110,5}$119,5^{129,5}	$_{117,0}$131,5^{158,0}	0,366	0,559	0,220
SEVR, %	$_{80,0}$101,0^{123,3}	$_{106,0}$125,0^{137,0}	$_{98,0}$121,0^{144,0}	0,102	0,343	1,000

p_1 – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на поздних сроках;
p_2 – сравнение пациенток с ПЭ, получающих двухкомпонентную гипотензивную терапию, с пациентками с физиологической беременностью на поздних сроках;
p_3 – сравнение пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную и двухкомпонентную гипотензивную терапию на поздних сроках.
Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах ($_{\text{нижн. квартиль}}$Me$^{\text{верхн. квартиль}}$), тест Манна–Уитни.

Таблица 4. Корреляционный анализ уровней циркулирующих компонентов эГК в крови и клинико-инструментальных параметров матери и плода (ранние сроки беременности)

Группа*	Показатель 1	Показатель 2	r_s	p
1А (норма ранняя)	синдекан-1	минДАД	0,598	0,019
	синдекан-1	срДАД	0,555	0,032
2А ранняя ПЭ (Допегит)	синдекан-1	$(dP/dt)_{max}$	-0,975	0,005
	синдекан-1	ПИ пупочной артерии (ср)	0,669	0,017
3А ранняя ПЭ (Допегит + Кордафлекс)	гиалуронан	максДАД	-0,919	0,003
	гиалуронан	срСАД	0,833	0,009
	синдекан-1	максДАД	-0,757	0,049

*исследования и забор крови на ранних сроках беременности.

Таблица 5. Корреляционный анализ уровней циркулирующих компонентов эГК в крови и клинико-инструментальных параметров матери и плода (поздние сроки беременности)

Группа*	Показатель 1	Показатель 2	r_s	p
1Б (норма поздняя)	гиалуронан	ПИ маточной артерии (ср)	0,669	0,035
2Б поздняя ПЭ (Допегит)	–	–	–	–
3Б поздняя ПЭ (Допегит + Кордафлекс)	гиалуронан	ЦПС	0,714	0,047
	синдекан-1	RWTT	-0,829	0,042
	синдекан-1	минДАД	0,886	0,019
	синдекан-1	ПИ средней мозговой артерии (ср)	-0,728	0,026

*исследования и забор крови на поздних сроках беременности.

Обсуждение

Как известно, АД определяется двумя основными факторами: сердечным выбросом и общим периферическим сосудистым сопротивлением. Гемодинамические исследования свидетельствуют о значимых изменениях сердечного выброса и других параметров по мере прогрессирования нормальной беременности, что является компенсаторным механизмом, позволяющим адаптировать ССС матери к нагрузке вследствие увеличенного объема крови [15]. Однако беременность, протекающая на фоне предшествующей гипертензии или впервые развившейся при беременности, характеризуется измененным гемодинамическим профилем [16]. В частности, известно, что основные гемодинамические показатели различны при ПЭ с ранним и поздним началом. Как правило, ранний клинический фенотип ПЭ, сочетанный с задержкой роста плода, является плацента-ассоциированным. Поздний, напротив, связан с наличием у матери соматической патологии (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и др.) и, соответственно, исходного измененного гемодинамического статуса. Как было установлено, гемодинамические профили при ранней ПЭ ассоциированы с высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением и низким сердечным выбросом, снижением внутрисосудистого объема; при этом, как правило, значимые сердечно-сосудистые нарушения развиваются у пациенток отсроченно после родов. При поздней ПЭ, напротив, высокий сердечный выброс сочетается с нормальным или низким сосудистым сопротивлением и гиперволемией [17]. Учитывая различную патофизиологию гемодинамических нарушений и различно сформированные гемодинамические профили пациенток с ПЭ с ранним и поздним началом, нами был проведен анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамику матери с оценкой расширенного спектра показателей.

По данным СМАД установлено, что, несмотря на значимо повышенные показатели САД и ДАД на фоне применения гипотензивной терапии у пациенток с ПЭ, целевые показатели АД были достигнуты (у пациенток с ранней ПЭ – на непродолжительное время). Однако, несмотря на нормализацию АД, минимальные значения САД и ДАД у всех пациенток были значимо выше, чем у здоровых беременных (рис. 1). Несмотря на проводимую гипотензивную терапию, у пациенток с ранней ПЭ не удалось длительно пролонгировать беременность из-за прогрессивного нарастания тяжести гипертензии и ухудшения состояния плода. Это, в свою очередь, привело к досрочному родоразрешению и рождению недоношенных маловесных новорожденных (табл. 1). Не было выявлено значимых различий в массе при рождении и оценке состояния по шкале Апгар, а также параметрам суточного профиля центрального АД в аорте между группами пациенток с ранней ПЭ, получающих моно- и комбинированную терапию (табл. 1). Это обосновывает целесообразность оценки

дополнительных расчетных показателей, получаемых при контурном анализе пульсовой волны, характеризующих состояние систолической и диастолической функции сердца, скорость пульсовой волны, показателя субэндокардиального кровотока и др., которые играют существенную роль в оценке состояния ССС. Анализ этих показателей позволил установить, что при ПЭ с ранним началом, несмотря на применяемую терапию, выявляются изменения системной гемодинамики, которые более выражены при приеме комбинированной двухкомпонентной терапии. В частности, измененные параметры, которые не компенсированы применением препаратов «Допегит» и «Кордафлекс», включают: индекс аугментации (AIx) – наиболее часто используемый в клинической практике параметр, который отражает артериальную жесткость; максимальную скорость нарастания давления в артерии по времени $(dP/dt)_{max}$ – характеризует не только сократительную функцию миокарда, но и аортальный статус [18]; оценочную скорость пульсовой волны в аорте (PWVao) – параметр, оценивающий время распространения отраженной волны в аорте (табл. 2). Необходимо отметить, что важнейший параметр PWV (скорость распространения пульсовой волны, СРПВ), рекомендованный как основной параметр оценки жесткости стенки артерии (класс I, уровень доказательности A) [19], который отражает состояние сосудов артериального русла, определяя АД, а также отражает вязкость крови, вследствие чего позволяет комплексно характеризовать функции ССС пациента [20], не оценивается в программном приложении Vasotens. Однако показатель RWTT и взаимосвязанный с ним PWVao являются альтернативными показателями оценки ССС. Повышение всех трех указанных выше показателей у пациенток, принимающих комбинированную гипотензивную терапию, свидетельствует об отсутствии эффекта препаратов на системную гемодинамику (табл. 2). При монотерапии Допегитом у пациенток с ПЭ с ранним началом выявлялось только двукратное увеличение параметра $(dP/dt)_{max}$ по сравнению с аналогичным параметром пациенток с нормальной беременностью. По данным производителя (BPLab), этот показатель косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны [8] (табл. 2).

Гемодинамическое равновесие в ССС более эффективно поддерживалось при применении гипотензивной терапии при ПЭ с поздним началом. При комбинированной двухкомпонентной терапии не выявлялось отличий по дополнительным гемодинамическим показателям по сравнению с их профилем при нормальной беременности (табл. 3), вследствие чего терапию можно оценить как эффективную. Такое заключение подтверждается пролонгированием срока беременности до доношенного в группе пациенток с комбинированной гипотензивной терапией (табл. 1). Монотерапия Допегитом продемонстрировала меньшую эффективность. У пациенток данной группы выявлены: значимо повышенные значения показателя $(dP/dt)_{max}$ и относительной длительности периода изгнания левого желудочка (ED). Пограничную значимость в данной группе пациенток имел показатель AIx (табл. 3). По-видимому, выявленные особенности гемодинамического профиля на фоне монотерапии при ПЭ с поздним началом свидетельствуют об изменениях миокарда у этих пациенток. Такой вывод можно сделать на основании повышения показателя $(dP/dt)_{max}$, который отражает скорость изменения давления в левом желудочке во время изоволюмического сокращения и характеризует сократимость левого желудочка, что свидетельствует о повышении потребления сердцем кислорода и возрастании нагрузки на сердце, а также функциональных и компенсаторных изменениях миокарда. Этот вывод также подтверждается изменениями показателя ED, свидетельствующего о развитии систолической дисфункции миокарда [21], и выявленным трендом к повышению AIx у пациенток с ПЭ, получающих однокомпонентную терапию на поздних сроках беременности.

Гемодинамический профиль пациенток с ПЭ с ранним и поздним началом до назначения гипотензивной терапии был изучен нами ранее [22]. В данном исследовании были выявлены схожие изменения гемодинамических показателей, которые установлены при отсутствии эффективности применяемых лекарственных средств. Сопоставление ранее полученных данных с продемонстрированными в данном исследовании свидетельствует, что гипотензивная терапия оказывает эффект на ССС даже при ПЭ с ранним началом, поскольку при монотерапии препаратом Допегит ряд показателей скомпенсирован. Аналогично профиль гемодинамических показателей при ПЭ с поздним началом был схожим у пациенток без терапии [22] и с однокомпонентной терапией, что свидетельствует о неэффективности монотерапии при ПЭ с поздним началом.

Функциональное состояние ССС определяется не только состоянием сосудов, в частности их тонусом, эластичностью, сосудистым сопротивлением, но и адекватным функционированием эндотелия. Инициирующим фактором эндотелиальной дисфункции – ключевого патогенетического звена ПЭ, который определяет развитие эндотелиоза и полиорганной недостаточности, – является дисфункция поверхностного протективного слоя, ассоциированного с мембраной эндотелиальной клетки и обращенного в просвет сосуда – эГК [12]. Процесс «сшелушивания» эГК с выделением его структурных компонентов в кровоток установлен при различных заболеваниях, включая ПЭ, и всегда ассоциирован с потерей барьерной, антиадгезивной функций эндотелия, а также с потерей способности поддерживать физиологические значения АД в ССС [11]. Имеются экспериментальные данные о прямой зависимости жесткости сосудов от степени деструкции эГК [23, 24]. В нашем исследовании деструкция эГК установлена только при ПЭ с ранним началом; причем выраженная деструкция наблюдалась при однокомпонентной гипотензивной терапии, что свидетельствует об отсутствии фармакологической протекции эГК под воздействием применяемых лекарственных средств. При комбинированной гипотензивной терапии признаки деструкции эГК были менее

выражены, т.к., кроме незначительного повышения содержания синдекана-1 в крови (пограничный уровень значимости), выявлялись значимо более низкое содержание гиалуронана по сравнению с нормальной беременностью (рис. 2). Необходимо отметить, что исследования циркулирующих в крови структурных компонентов эГК проводились при ПЭ и ранее, однако результаты этих исследований противоречивы [13]. В частности, деструкция эГК предполагает интенсивную потерю протеогликанов и гликозаминогликанов из слоя эГК и их повышенное содержание в крови, что было выявлено в нашем предшествующем исследовании, где были охарактеризованы различные молекулярно-функциональные паттерны сосудов при ПЭ с ранним и поздним началом [22]. Однако в ряде исследований выявлены сниженное содержание синдекана-1 и повышенное – гиалуронана при ПЭ, что противоположно эффектам, выявленным нами [25]. В цитируемых выше исследованиях не было указаний на применяемую терапию у пациенток с ПЭ, а также на сопоставимость сравниваемых групп по возрасту и индексу массы тела матерей. В нашем исследовании эти конфаундеры были учтены (табл. 1) и отбор пациенток в исследование производился по методу подбора пар, поскольку известно, что ригидность сосудов повышается с возрастом, а признаки активации системной воспалительной реакции – основного фактора дестабилизации эГК – наблюдаются даже при нормальной беременности, с увеличением гестационного срока, и особенно при ожирении [26]. Отличия в содержании циркулирующих компонентов в крови, полученные нами, могут быть обусловлены особенностями когорты пациентов, но также нельзя исключить присутствие в крови пациенток факторов, маскирующих эти компоненты. В частности, как нами было показано ранее, при ПЭ выявляется повышенный уровень аутоантител к компоненту эГК – гиалуронану, что может, по-видимому, объяснять его снижение в крови у пациенток с ПЭ [27]. Возможно, гипотензивная терапия способствует снижению выделения гиалуронана в кровоток, однако это необходимо доказывать в дальнейшем.

Анализ корреляционных связей между гемодинамическими параметрами матери, фето-плацентарного комплекса и компонентами эГК показал различные паттерны корреляционных связей в группах исследования. Синдекан-1, с учетом значимых различий, выявленных на ранних сроках беременности, по-видимому, выполняет особую роль (рис. 2, табл. 4), которая определяется его меняющейся динамической концентрацией в крови. Синдекан-1 является мультифункциональной молекулой, позитивно и негативно регулирующей процессы ангиогенеза, свертывания крови, воспаления, метаболизма липидов. Установлено, что он влияет на механочувствительность эндотелиальных клеток [28]. Учитывая отсутствие эффективности как моно-, так и комбинированной гипотензивной терапии при ПЭ с ранним началом, влияние синдекана-1 необходимо исследовать более детально, с изучением внутриклеточных сигнальных путей в модельных экспериментах. Корреляционные паттерны, выявленные при ПЭ с поздним началом, с учетом клинической эффективности гипотензивной терапии (особенно комбинированной терапии), напротив, свидетельствуют о позитивном влиянии гиалуронана на гемодинамику фетоплацентарного комплекса (табл. 5).

Заключение

Представленные данные, во-первых, свидетельствуют о наличии патогенетической связи между молекулярными и функциональными изменениями сосудов, которые отчасти компенсируются назначением гипотензивной терапии при ПЭ с ранним и поздним началом. Во-вторых, представлено успешное использование прибора BPLab и ПО Vasotens, позволяющих регистрировать широкий спектр показателей гемодинамического профиля матери для оценки эффективности гипотензивной терапии при обоих фенотипах ПЭ. Отсутствие эффективности гипотензивной терапии при ПЭ с ранним началом подтверждается изменениями гемодинамики, которые не корригируются назначением лекарственных средств. Относительно более выражен протективный эффект монотерапии при ПЭ с ранним началом, однако она не влияет на пролонгирование беременности; но в дальнейшем этот эффект может быть изучен в катамнезе за состоянием ССС пациенток в отдаленном будущем. Эффективность комбинированной гипотензивной терапии при ПЭ с поздним началом подтверждается компенсацией гемодинамических параметров ССС матери, что является важным выводом данного исследования, поскольку дополнительное назначение Кордафлекса производится по показаниям при ухудшении состояния пациенток и неэффективности монотерапии Допегитом. По-видимому, монотерапия при ПЭ с поздним началом менее эффективна, поскольку выявляются измененные показатели, свидетельствующие о дисфункции миокарда.

Литература/References

1. *Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М.* Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 4-11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Early and late preeclampsia: Pathobiology paradigms and clinical practice. Obstetrics and Gynecology. 2013; 10: 4-11. (in Russian)].
2. *Di Pasquo E., Ghi T., Dall'Asta A., Angeli L., Fieni S., Pedrazzi G., Frusca T.* Maternal cardiac parameters can help in differentiating the clinical profile of preeclampsia and in predicting progression from mild to severe forms. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(6): 633.e1-633.e9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.029.
3. *Vasapollo B., Novelli G.P., Valensise H.* Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. Hypertension. 2008; 51(4): 1020-6. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105858.
4. *Ghossein-Doha C., Khalil A., Lees C.C.* Maternal hemodynamics: a 2017 update. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(1): 10-4. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17377.
5. *Ли О.А.* Результаты суточного мониторирования артериального давления у женщин с метаболическим синдромом во II триместре беременности. Лечебное дело. 2011; 4: 77-84. [Lee O.A. 24-hour blood pressure monitoring

in women with metabolic syndrome during the second trimester of pregnancy. Lechebnoe delo. 2011; 4: 77-84. (in Russian)].

6. *Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С.П., Долгушина В.Ф.* Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертонии. Терапевтический архив. 2014; 86(12): 15-9. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2014861215-19. [Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P., Dolgushina V.F. Estimation of central blood pressure and arterial stiffness in pregnant women with different forms of hypertension. Therapeutic Archive. 2014; 86(12): 15-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2014861215-19.

7. *Tan M.Y., Koutoulas L., Wright D., Nicolaides K.H., Poon L.C.Y.* Protocol for the prospective validation study: 'Screening programme for pre-eclampsia' (SPREE). Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(2): 175-9. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17467.

8. Руководство пользователя ПО BPLab® V.06.02.00 (редакция 01.2018): с. 28. [BPLab® User Manual V.06.02.00 (revision 01.2018): page 28. (in Russian)].

9. *Easterling T., Mundle S., Bracken H., Parvekar S., Mool S., Magee L.A.* et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2019; 394(10203): 1011-21. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31282-6.

10. *Муминова К.Т., Зиганшина М.М., Ходжаева З.С.* Оценка влияния различных схем гипотензивной терапии на состояние эндотелиального гликокаликса системы кровообращения у пациенток с преэклампсией. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022; 85(10): 4-10. https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-4-10. [Muminova K.T., Ziganshina M.M., Khodzhaeva Z.S. Evaluation of the effect of different strategies of antihypertensive treatment on endothelial glycocalyx in patients with preeclampsia. Experimental and clinical pharmacology. 2022; 85(10): 4-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-4-10.

11. *Ziganshina M.M., Yarotskaya E.L., Pavlovich S.V., Sukhikh G.T., Bovin N.V.* Can endothelial glycocalyx be a major morphological substrate in pre-eclampsia? Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(9): 3048. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093048.

12. *Зиганшина М.М., Зиганшин А.Р., Халтурина Е.О., Баранов И.И.* Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(9): 91-103. [Ziganshina M.M., Ziganshin A.R., Khalturina E.O., Baranov I.I. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycocalyx dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases. Cardiovascular therapy and prevention. 2022; 21(9): 91-103. (in Russian)].

13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period." 2021. (in Russian)].

14. *Dorogova I.V., Panina E.S.* Comparison of the BPLab®sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: Validation study according to the British Hypertension Society protocol. Vasc. Health Risk Manag. 2015; 11: 245-9. https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S82381.

15. *Ling H.Z., Guy G.P., Bisquera A., Poon L.C., Nicolaides K.H., Kametas N.A.* Maternal hemodynamics in screen-positive and screen-negative women of the ASPRE trial. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(1): 51-7. https://dx.doi.org/10.1002/uog.20125.

16. *Ferrazzi E., Stampalija T., Monasta L., Di Martino D., Vonck S., Gyselaers W.* Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(1): 124.e1-124.e11. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.226. Повтор см. №2

17. *Ghossein-Doha C., Khalil A., Lees C.C.* Maternal hemodynamics: a 2017 update. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49(1): 10-14. https://dx.doi.org/10.1002/uog.17377.

18. *Евсевьева М.Е., Ерёмин М.В., Итальянцева Е.В., Кошель В.И., Карпов В.П.* Сосудистая ригидность, центральное давление и некоторые показатели функционирования миокарда при декомпенсированном хроническом тонзиллите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15(2): 229-33. https://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2020.15054. [Evsevyeva M.E., Eremin M.V., Italyantseva E.V., Koshel V.I., Karpov V.P. Vascular stiffness, central pressure and some indicators of myocardial function in the presence of decompensated chronic tonsillitis. Medical news of North Caucasus. 2020; 15(2): 229-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2020.15054.

19. *Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R.* et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2015; 66(3): 698-722. https://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033.

20. *Глазков А.А., Лапитан Д.Г., Макаров В.В., Рогаткин Д.А.* Оптический неинвазивный автоматизированный прибор для исследования центральной и периферической гемодинамики. Физические основы приборостроения. 2021; 10(4): 28-36. https://dx.doi.org/10.25210/jfop 2104-028036. [Glazkov A.A., Lapitan D.G., Makarov V.V., Rogatkin D.A. Optical non-invasive automated device for the study of central and peripheral hemodynamics. Physical fundamentals of instrumentation. 2021; 10(4): 28-36. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.25210/jfop 2104-028036.

21. *Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В.* Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 2: 4-19. [Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. The agreed opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular therapy and prevention. 2016; 2: 4-19. (in Russian)].

22. *Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khasbiullina N.R., Khodzhaeva Z.S., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T.* Characterization of vascular patterns associated with endothelial glycocalyx damage in early- and late-onset preeclampsia. Biomedicines. 2022; 10: 2790. https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10112790.

23. *Ikonomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., Triantafyllidi H., Pavlidis G., Katogiannis K.* et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2018; 20(4): 672-9. https://dx.doi.org/10.1111/jch.13236.

24. *Mahmoud M., Mayer M., Cancel L.M., Bartosch A.M., Mathews R., Tarbell J.M.* The glycocalyx core protein glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease. Cardiovasc. Res. 2021; 117(6): 1592-605. https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa201.

25. *Davutoglu A.E., Firat A.A., Ozel A., Yilmaz N., Uzun I., Yuksel T.I.* et al. Evaluation of maternal serum hypoxia inducible factor-1α, progranulin and syndecan-1 levels in pregnancies with early- and late-onset preeclampsia. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(15): 1976-82. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1333098.

26. *Weinbaum S., Cancel L.M., Fu B.M., Tarbell J.M.* The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. Cardiovasc. Eng. Technol. 2021; 12(1): 37-71. https://dx.doi.org/10.1007/s13239-020-00485-9.

27. *Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюнник Н.В., Сергунина О.А., Бот И., Тютюнник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т.*

Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 24-31. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.24-31. [Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khashiullina N.R., Novakovsky M.E., Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V., Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V., Sergunina O.A., Bot I., Tyutyunnik V.L., Bovin N.V., Sukhikh G.T. Autoantibodies against endothelial antigens in preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. 2016; 3: 24-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.24-31.

28. *Gandley E., Althouse A., Jeyabalan A., Bregand-White J.M., McGonigal S., Myerski A.C.* et al. Low soluble syndecan-1 precedes preeclampsia. PLoS One. 2016; 11(6): e0157608. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157608.

Поступила 05.12.2022
Принята в печать 22.12.2022
Received 05.12.2022
Accepted 22.12.2022

Сведения об авторах:
Муминова Камилла Тимуровна, к.н.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.
Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика 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.
Горина Ксения Алексеевна, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74, kseniiagorina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6266-2067, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России, директор Института акушерства, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, mdshmakov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зиганшина Марина Михайловна, к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, mmz@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1578-8403, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
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, Akademika Oparina str., 4.
Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, 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, Akademika Oparina str., 4.
Ksenia A. Gorina, 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, kseniiagorina@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-6266-2067, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, mdshmakov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2206-1002, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.
Marina M. Ziganshina, PhD (Bio), Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, mmz@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1578-8403, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str., 4.

О.В. ТЫСЯЧНЫЙ, Е.В. ИНВИЯЕВА, В.В. ВТОРУШИНА, Л.В. КРЕЧЕТОВА, О.Р. БАЕВ

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК И СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДО НАЧАЛА СПОНТАННЫХ И ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДОВ

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

Согласно современным представлениям, иммунологические механизмы играют основополагающую роль в инициации родовой деятельности. В литературе отсутствует информация о содержании цитокинов в плазме крови беременных накануне спонтанных и индуцированных родов. Изучение профиля цитокинов может способствовать выявлению нарушения их баланса и определению прогностических критериев неуспеха преиндукции родов.

Цель: *Изучить субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови женщин перед спонтанными и индуцированными родами.*

Материалы и методы: *Пилотное проспективное исследование, включившее 30 здоровых первородящих женщин, которые были разделены на 3 группы: контрольная (n=8) – «предвестники родов», первая группа сравнения (n=14) – потребовался один этап подготовки к родам, после чего развилась родовая деятельность, и вторая группа сравнения (n=8) – потребовалось использование двух этапов подготовки.*

Результаты: *Полученные результаты показали значимо более высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовалась более длительная подготовка к родам, – 2,9 (2,0;3,1) пг/мл в контрольной группе против 2,9 (2,0;3,7) пг/мл в группе сравнения 1 и 5,4 (4,3;6,1) пг/мл в группе сравнения 2 (p=0,025).*

Заключение: *Выявленный нами наиболее высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовался второй этап подготовки к родам, вероятно, отражает более медленный процесс «созревания» шейки матки.*

Ключевые слова: *преиндукция родов, цитокины в периферической крови.*

Вклад авторов: Тысячный О.В. – сбор материала, написание текста; Инвияева Е.В. – статистическая обработка данных; Вторушина В.В. – обработка материала; Кречетова Л.В. – концепция, дизайн исследования, написание текста, редактирование данных; 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., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р. Субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови до начала спонтанных и индуцированных родов. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 67-74
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.323.

O.V. TYSYACHNYI, E.V. INVIYAEVA, V.V. VTORUSHINA, L.V. KRECHETOVA, O.R. BAEV

CELL SUBPOPULATION COMPOSITION AND CYTOKINE CONTENT IN PERIPHERAL BLOOD BEFORE SPONTANEOUS AND INDUCED LABOR

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

According to current concepts, immunological mechanisms play a fundamental role in the initiation of labor. The current literature lacks information related to the plasma cytokine content of pregnant women prior to spontaneous and induced labor. Studying the cytokine profile may contribute to the identification of its imbalance and determine prognostic criteria for failed labor preinduction.

Objective: *To investigate cell subpopulation composition and cytokine content in peripheral blood before spontaneous and induced labor.*

Materials and methods: *A prospective pilot study included 30 healthy primiparous women who were divided into 3 groups. Control group (n=8) included women with early signs of labor; patients in group 1 (n=14) required one stage of labor preparation to develop labor activity; patients in group 2 (n=8) required two stages of preparation.*

Results: *Women who required longer labor preparation had significantly higher TNF-α levels [2.9 (2.0;3.1) vs 2.9 (2.0;3.7) vs 5.4 (4.3;6.1) pg/ml in the control group, group 1 and group 2, respectively, p=0.025].*
Conclusion: *The highest level of TNF-α in women who required the second stage of labor preparation probably reflects slower cervical ripening.*

Keywords: *preinduction of labor, cytokines in peripheral blood.*

Authors' contributions: Tysyachny O.V. – material collection, manuscript drafting; Inviyayeva E.V. – statistical data processing; Vtorushina V.V. – material processing; Krechetova L.V. – conception and design of the study, manuscript drafting and editing; Baev O.R. – manuscript drafting and editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Tysyachnyi O.V., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Baev O.R. Cell subpopulation composition and cytokine content in peripheral blood before spontaneous and induced labor. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 67-74 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.323.

Согласно современным представлениям, иммунологические механизмы играют основополагающую роль в процессе имплантации, плацентации, пролонгирования беременности и инициации родовой деятельности [1–3]. Считается доказанным, что успешность данных процессов зависит от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровни которых изменяются в течение всего гестационного периода [4].

Следует отметить, что в литературе практически отсутствует информация о содержании цитокинов в плазме крови беременных накануне спонтанных родов [5], а также у беременных перед преиндукцией родов [6]. Учитывая тот факт, что в 21% наблюдений преиндукция родов оказывается неуспешной [7], изучение профиля цитокинов может способствовать выявлению нарушения их баланса и определению прогностических критериев неуспеха преиндукции родов.

Цель исследования: изучить субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови (ПК) женщин перед спонтанными и индуцированными родами.

Материалы и методы

Проведено пилотное проспективное исследование, в которое были включены 30 практически здоровых первородящих беременных. Все беременные были родоразрешены в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с января по июнь 2021 г.

Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 40 лет, спонтанно наступившая одноплодная беременность, головное предлежание плода, доношенный срок беременности, первые спонтанные неосложненные роды через естественные родовые пути, информированное согласие пациентки на проведение исследования.

Критериями исключения служили: тяжелая соматическая патология, осложненное течение беременности, родов, аномалии развития матки, пороки развития плода, подтвержденные лабораторно признаки внутриутробной инфекции новорожденного.

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

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа (контрольная, n=8) – женщины с жалобами на нерегулярные тянущие боли внизу живота («предвестники родов»), спонтанная родовая деятельность у которых возникла в течение 24 ч после госпитализации. Вторая группа (группа сравнения, n=22) – женщины, которым потребовалась подготовка к родам. В свою очередь, вторая группа была разделена на 2 подгруппы: группа сравнения 1 (n=14) – женщины, которым для подготовки к родам потребовалась одна доза препарата мифепристон, после чего развилась родовая деятельность, и группа сравнения 2 (n=8) – женщины, которым для подготовки к родам была необходима повторная доза препарата мифепристон, после чего также развилась родовая деятельность.

У всех беременных взятие ПК проводили при поступлении в приемное отделение при помощи 9-миллилитрового полипропиленового вакутейнера (S-Monovette, Германия). Образцы крови центрифугировали при 23°C в течение 10 минут при 3000 об./мин., после чего сыворотку замораживали и хранили при -80°C до проведения анализа.

Фенотипирование лимфоцитов ПК осуществляли с помощью проточной цитометрии при использовании моноклональных антител (мАт), (Becton Dickinson и eBioscience, США), меченных FITC, PE и APC. Лимфоцитарный гейт, позволяющий исключить из анализа другие клетки крови, выявляли с помощью мАт к CD45 (Dako, Дания). Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали по следующим маркерам: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^-CD56^+CD16^+$, $CD3^+CD56^+CD16^+$, $CD19^+CD5^+$, $CD56^+$, $CD56^{br}CD16^{dim}$, $CD56^{dim}CD16^{br}$, Т-регуляторные клетки (Treg) определяли как клетки с фенотипом $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием программы Kaluza.

С целью изучения содержания цитокинов в сыворотке (ПК) в зависимости от этапов подготовки к родам была проведена оценка следующих показателей: IL-2, -4, -6, -8, -10, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α. Определение концентрации цитокинов проводили мультиплексным методом с использованием стандартной 8-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-plex Assay (Bio-Rad, США) на проточном лазерном иммуноанализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) и последующей обработкой полученных результатов с использованием приложения Bio-Plex Manager 6,0 Properties (Bio-Rad, США). Исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание цитокинов в сыворотке крови выражали в пикограммах в миллилитре (пг/мл).

Показаниями к преиндукции послужили: анатомические особенности таза, крупные размеры плода и сочетание этих показателей. Подготовку шейки матки к родам проводили с использованием клинических рекомендаций «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение), 2021 г.» [8]. Следует отметить, что средняя оценка по шкале Бишоп в группе контроля составила 5,4 (2,3) балла против 5,5 (3,1) в группе сравнения 1 и 5,3 (4,2) балла в группе сравнения 2 соответственно (p>0,05).

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 описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса с использованием поправки Бонферрони для сравнений в трех группах, одна из которых – контрольная, различия признавали значимыми при p<0,025, апостериорные сравнения – с помощью U-критерия Манна–Уитни, различия считали значимыми при p<0,05. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные величины, для сравнения групп между собой использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между сравниваемыми величинами признавали значимыми при p<0,05. Корреляционный анализ выполняли с помощью рангового коэффициента Спирмена, различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

При сравнении исследуемых групп нами не было выявлено различий в возрастных показателях. Средний возраст женщин в основной группе составил 30,3 (2,9) года против 30,1 (3,3) и 30,9 (3,4) года в группах сравнения 1 и 2 (p>0,05). Средние значения индекса массы тела женщин также не различались и составили 27,7 (3,2) кг/м^2 против 26,1 (3,5) и 26,9 (4,3) кг/м^2 соответственно (p>0,05).

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 не отличался в группах и в контрольной группе составил 278 (2,6) дней – 39 недель 5 дней против 278,8 (3,5) дня – 39 недель 5 дней в группе сравнения 1 и 279 (1,5) дней – 39 недель 6 дней в группе сравнения 2 соответственно (p=0,32).

На первом этапе мы провели анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в контрольной группе (женщин без медикаментозной подготовки) и общей группе сравнения (женщин, которым потребовалась медикаментозная подготовка), что представлено в таблице 2, а также с учетом двух групп сравнения, что представлено в таблице 3.

Как следует из представленных в таблицах 2 и 3 результатов, в момент поступления в стационар не выявлено значимых различий в субпопуляционном составе клеток ПК женщин, у которых развилась спонтанная родовая деятельность или проведена преиндукция родов.

Также представлен анализ содержания цитокинов в ПК обследованных женщин как в общей группе сравнения (табл. 4), так и с учетом двух групп сравнения (табл. 5).

Полученные нами результаты показали значимо более высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовалась более длительная подготовка к родам. При этом следует отметить, что не было выявлено различий в содержании TNF-α у тех, у кого родовая деятельность возникла самостоятельно, и у кого использовался только один этап подготовки к родам. Однако у женщин, которым потребовалось проведение второго этапа подготовки к родам, уровень TNF-α был выше, чем у женщин первой группы. Различий в содержании других исследованных цитокинов не обнаружено.

Дальнейший анализ включал оценку корреляционных связей субпопуляционного состава клеток и содержания исследованных цитокинов в ПК женщин, поступивших на роды. Результаты представлены в таблице 6.

Как следует из данных таблицы 6, только в контрольной группе отмечаются сильные значимые корреляционные связи между содержанием в ПК провоспалительного цитокина IL-6 и субпопуляции натуральных киллерных клеток (CD56$^+$), между содержанием провоспалительного TNF-α и Трег-клеток с естественной регуляторной активностью, что отражает тенденции к провоспалительному состоянию иммунной системы женщины, вступающей в период родов, связанному также и с отменой толерантности, сформированной во время беременности, к антигенам полуаллогенного плода. У этих женщин роды начались спонтанно.

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

Тип заболевания	Вид заболевания	Контроль (n=8)	Группа сравнения 1 (n=14)	Группа сравнения 2 (n=8)	p-значение
Соматические заболевания, абс. (%)	Органы зрения	2/8 (25)	3/14 (21,4)	2/8 (25)	0,97
	ЛОР-органы	3/8 (37,5)	4/14 (28,5)	2/8 (25)	0,84
	Желудочно-кишечный тракт	4/8 (50)	5/14 (35,7)	3/8 (37,5)	0,80
	Сердечно-сосудистая система	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
	Мочевыделительная система	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
Гинекологические заболевания, абс. (%)	Искусственный аборт	2/8 (25)	3/14 (21,4)	3/8 (37,5)	0,71
	Самопроизвольный выкидыш	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
	Неразвивающаяся беременность	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
Течение беременности, абс. (%)	Ранний токсикоз	4/8 (50)	5/14 (35,7)	4/8 (50)	0,74
	Угрожающий выкидыш	2/8 (25)	3/14 (21,4)	2/8 (25)	0,97
	Угроза преждевременных родов	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89
	Анемии беременных	1/8 (12,5)	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0,89

Примечание. Значения параметров в группах оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Различия признавали значимыми при $p<0,05$.

Таблица 2. Субпопуляционный состав ПК беременных контрольной и общей группы сравнения, Me (Q1; Q3)

Перечень субпопуляций лимфоцитов	Содержание субпопуляций, %, в группах		p-значение
	контрольная (n=8)	сравнения (n=22)	
Лейкоциты, 10^9 кл./л	8,7 (8,0; 11,6)	10 (8,16; 11,4)	0,75
Нейтрофилы	71,4 (69,4; 74,9)	70,4 (68,2; 73,5)	0,73
Моноциты	8,0 (6,5; 8,9)	8,4 (6,7; 9,8)	0,52
Лимфоциты	16,2 (15,8; 20,3)	19,1 (16,8; 22,5)	0,47
$CD3^+$	81,3 (74,2; 84,1)	81 (77,2; 82,7)	0,78
$CD3^+CD4^+$	49,5 (44,5; 51,2)	45,4 (40,1; 50,6)	0,4
$CD3^+CD8^+$	28,6 (21,0; 33,0)	30,4 (25,5; 33,9)	0,3
$CD3^+CD56^+CD16^+$	2,9 (2,2; 5,7)	2,9 (1,8; 3,7)	0,49
$CD3^-CD56^+CD16^+$	11,2 (5,5; 17,3)	9,2 (6,8; 11,9)	0,51
$CD56^+$	18,5 (15,0; 21,4)	13,9 (10,5; 16,3)	0,09
$CD56^{br}$ $CD16^{dim}$	0,45 (0,3; 0,65)	0,5 (0,2; 1,0)	0,75
$CD56^{dim}$ $CD16^{br}$	7,75 (4,65; 11,3)	7,1 (4,9; 10,4)	0,71
Трег	6,3 (4,55; 8,85)	6,7 (6,1; 8,6)	0,66
$CD19^+$	7,1 (5,95; 11,25)	9,2 (6,6; 9,5)	0,67
$CD19^+CD5^+$	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 0,5)	0,6

Примечание. Значения параметров в группах оценивали по критерию Манна–Уитни. Различия признавали значимыми при $p<0,05$.

Таких корреляций не отмечено ни в одной подгруппе женщин, потребовавших преиндукции.

В подгруппе женщин, потребовавших второй процедуры преиндукции, в ПК в период поступления на роды содержание цитокинов (IL-2, IL-4, TNF-α) значимо обратно коррелировало с содержанием субпопуляций натуральных киллерных клеток ($CD3^-CD56^+CD16^+$, $CD56^+$, $CD56^{dim}CD16^{br}$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) и Трег, что связано с неактивным состоянием клеточного звена иммунной

Таблица 3. Субпопуляционный состав ПК беременных контрольной и двух групп сравнения, Me (Q1; Q3)

Перечень субпопуляций лимфоцитов	Содержание субпопуляций, %, в группах			*p*-значение
	контрольная (*n*=8)	сравнения 1 (*n*=14)	сравнения 2 (*n*=8)	
Лейкоциты, 10^9 кл/л	8,7 (8,0; 11,6)	10,0 (8,2; 10,7)	9,8 (7,9; 12,7)	0,92
Нейтрофилы	71,4 (69,4; 74,9)	69,7 (68,1; 74,1)	71,7 (69,2; 73,9)	0,69
Моноциты	8,0 (6,5; 8,9)	8,4 (6,2; 10,8)	8,2 (7,4; 9,4)	0,79
Лимфоциты	16,2 (15,8; 20,3)	19,3 (15,6; 22,5)	19,1 (17,5; 23,7)	0,77
$CD3^+$	81,3 (74,2; 84,1)	80,1 (73,9; 82,7)	81,3 (77,6; 83,0)	0,82
$CD3^+CD4^+$	49,5 (44,5; 51,2)	45,7 (40,1; 52,0)	43,8 (39,8; 49,4)	0,66
$CD3^+CD8^+$	28,6 (21,0; 33,0)	29,7 (24,9; 33,9)	30,4 (28,5; 36,1)	0,45
$CD3^+CD56^+CD16^+$	2,9 (2,2; 5,7)	2,2 (0,8; 3,1)	3,6 (3,4; 4,0)	0,13
$CD3^-CD56^+CD16^+$	11,2 (5,5; 17,3)	10,4 (7,9; 11,9)	7,0 (5,2; 10,3)	0,35
$CD56^+$	18,5 (15,0; 21,4)	14,3 (10,3; 17,9)	13,2 (11,0; 15,3)	0,23
$CD56^{br}$ $CD16^{dim}$	0,45 (0,3; 0,65)	0,45 (0,2; 0,9)	0,9 (0,4; 1,2)	0,49
$CD56^{dim}$ $CD16^{br}$	7,75 (4,65; 11,3)	8,8 (7,0; 10,4)	4,9 (3,5; 9,1)	0,29
T_{per}	6,3 (4,55; 8,85)	7,4 (6,3; 10,8)	6,6 (5,7; 7,5)	0,76
$CD19^+$	7,1 (5,95; 11,25)	7,6 (6,4; 9,3)	9,4 (9,2; 10,2)	0,20
$CD19^+CD5^+$	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 0,4)	0,4 (0,2; 0,7)	0,48

Примечание. Значения параметров в группах оценивали по критерию Краскела–Уоллиса. Различия признавали значимыми при $p<0,025$.

Таблица 4. Содержание цитокинов в ПК беременных контрольной и общей группы сравнения, Me (Q1; Q3)

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл, в группах		*p*-значение
	контрольная (*n*=8)	сравнения (*n*=22)	
IL-2	3,7 (3,7; 3,8)	3,72 (3,72; 4,03)	0,21
IL-4	0,06 (0,06; 0,07)	0,06 (0,05; 0,06)	0,15
IL-6	1,6 (0,9; 2,0)	1,11 (0,79; 1,3)	0,21
IL-8	1,6 (1,1; 2,7)	1,07 (0,89; 1,64)	0,17
IL-10	0,03 (0,03; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,33
GM-CSF	0,09 (0,07; 0,10)	0,09 (0,09; 0,1)	0,65
IFN-γ	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,21
TNF-α	2,9 (2,0; 3,1)	3,73 (2,88; 4,57)	0,21

Примечание. Различия показателей по критерию Манна–Уитни значимы при $p<0,05$.
Здесь и в таблицах 5, 6: IL – интерлейкин, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN – интерферон, TNF – фактор некроза опухоли.

системы. Однако наличие сильных значимых прямых связей между общим содержанием Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и цитокинов IL-2 и TNF-α свидетельствует о самых начальных этапах процессов активации. Косвенным подтверждением может явиться и значимая прямая связь между содержанием IFN-γ и субпопуляцией В1-клеток ($CD19^+CD5^+$), отражающая активацию гуморального звена иммунной системы.

В отличие от показателей женщин второй группы, у женщин, которым было достаточно одного этапа подготовки (группа сравнения 1), выявлена значимая обратная связь между содержанием противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 с содержанием натуральных киллеров с преимущественной цитотоксической активностью ($CD56^{dim}CD16^{br}$), а также прямая – с содержанием IL-4 и общим содержанием Т-лимфоцитов ($CD3^+$), между содержанием GM-CSF и Т-лимфоцитов с хелперной активностью ($CD3^+CD4^+$), что можно объяснить активацией врожденной иммунной системы с последующей акти-

Таблица 5. Содержание цитокинов в ПК беременных контрольной и двух групп сравнения, Me (Q1; Q3)

Цитокины	Содержание цитокинов, пг/мл, в группах			*p*-значение
	контрольная (*n*=8)	сравнения 1 (*n*=14)	сравнения 2 (*n*=8)	
IL-2	3,7 (3,7; 3,8)	3,9 (3,7; 4,0)	3,7 (3,7; 4,0)	0,43
IL-4	0,06 (0,06; 0,07)	0,06 (0,05; 0,06)	0,06 (0,05; 0,06)	0,34
IL-6	1,6 (0,9; 2,0)	0,9 (0,8; 1,3)	1,3 (1,2; 1,6)	0,13
IL-8	1,6 (1,1; 2,7)	1,1 (0,9; 1,8)	1,5 (0,4; 1,5)	0,39
IL-10	0,03 (0,03; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,20
GM-CSF	0,09 (0,07; 0,10)	0,09 (0,08; 0,1)	0,10 (0,08; 0,10)	0,49
IFN-γ	0,07 (0,06; 0,07)	0,07 (0,07; 0,08)	0,07 (0,06; 0,09)	0,28
TNF-α	2,9 (2,0; 3,1)	2,9 (2,0; 3,7)	5,4 (4,3; 6,1)	**0,025** $p_{к-2}$**=0,04** p_{1-2}**=0,013**

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p<0,025$, при апостериорном анализе в попарных сравнениях использовали критерий Манна–Уитни, различия признавали значимыми при $p<0,05$.

Таблица 6. Значимые корреляционные связи между содержанием субпопуляций лимфоцитов и цитокинов в ПК у женщин с предвестниками родов и перед преиндукцией

Субпопуляции лимфоцитов	Группа	Коэффициент корреляции и *p*-значения для цитокинов							
		GM-CSF	IFN-γ	IL-10	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	TNF-α
$CD19^+CD5^+$	к								
	1								
	2		**0,697 *p*=0,05**						
$CD3^+$	к								
	1					**0,593 *p*=0,033**			
	2				**0,784 *p*=0,021**				**0,79 *p*=0,02**
$CD3^+CD4^+$	к								
	1	**0,659 *p*=0,014**							
	2								
$CD3^-CD56^+CD16^+$	к								
	1								
	2				**-0,784 *p*=0,021**				**-0,719 *p*=0,045**
$CD3^+CD8^+$	к								
	1								
	2					**-0,85 *p*=0,008**			
$CD56^+$	к						**0,711 *p*=0,048**		
	1								
	2				**-0,825 *p*=0,012**				**-0,755 p=0,03**
$CD56^{dim}CD16^{br}$	к								
	1			**-0,766 *p*=0,002**		**-0,67 *p*=0,012**			
	2				**-0,784 *p*=0,021**				**-0,743 *p*=0,03**
Treg	к								**0,835 *p*=0,009**
	1								
	2				**-0,701 *p*=0,05**				

Примечание. Коэффициент корреляции рассчитывался по ранговому критерию Спирмена, различия признавали значимыми при $p<0,05$.

к – контрольная группа, 1 – первая группа сравнения, 2 – вторая группа сравнения.

Таблица 7. Соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ПК женщин исследуемых групп, Me (Q1; Q3)

Соотношения цитокинов	Соотношения цитокинов, отн. ед., в группах			*p*-значение
	контрольная (*n*=8)	сравнения 1 (*n*=14)	сравнения 2 (*n*=8)	
TNF-α/IL-10	101,1 (66,2; 116,0)	124,0 (87,8; 154,2)	200,4 (175,2; 227,8)	**0,025** $p_{к-2}$=**0,050** p_{1-2}=**0,021**
TNF-α/IL-4	49,5 (35,0; 56,2)	55,6 (39,4; 64,1)	88,3 (78,7; 127,3)	**0,025** $p_{к-2}$=**0,037** p_{1-2}=**0,012**

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p<0,025$, при апостериорном анализе в попарных сравнениях использовали критерий Манна–Уитни, различия признавали значимыми при $p<0,05$.

вацией адаптивной иммунной системы. Отмеченное свидетельствует о менее активных иммунных реакциях у женщин 1-й группы по сравнению с контрольной группой, но более активное – по сравнению с показателями женщин группы сравнения 2.

Для подтверждения описанных результатов был проведен анализ соотношений про- и противовоспалительных цитокинов в ПК обследованных женщин (табл. 7).

Выявленные высокие соотношения TNF-α/IL-10 и TNF-α/IL-4 в группе с двумя этапами подготовки к родам (табл. 7), вероятно, свидетельствует не об уровне интенсивности воспалительных реакций, а о более медленных темпах отмены толерантности перед родами у женщин, потребовавших второй дозы преиндукции, или, иными словами, о более медленных темпах развития провоспалительных реакций перед родами в этой группе.

Обсуждение

В данной работе мы провели сравнительную оценку субпопуляционного состава и содержания цитокинов в ПК женщин со спонтанным началом родовой деятельности, а также женщин, которым производилась преиндукция родов.

Известно, что провоспалительный цитокин TNF-α, продуцируемый активированными макрофагами децидуальных и трофобластных клеток, один из ключевых медиаторов воспалительного процесса и активации лейкоцитов, являясь биомаркером воспаления, способствует развитию родовой деятельности, продуцируя простагландины [9, 10]. Кроме того, известно, что уровень TNF-α в тканях нижнего сегмента матки повышается с началом родовой деятельности и продолжает повышаться до открытия маточного зева на 4–6 см, после чего отмечается его незначительное снижение [11]. Tao Li et al. в своем исследовании показали отрицательную корреляционную связь между TNF-α и началом спонтанной родовой деятельности (r=-0,409) [12].

Исходя из этих данных, логично предположить, что в нашем исследовании содержание TNF-α у женщин с «предвестниками родов» должно было быть значимо выше в сравнении с теми, которым проводилась подготовка к родам. Однако в результате проведенного нами исследования было обнаружено, что у женщин с «предвестниками родов» в сравнении с теми, кто был госпитализирован для подготовки к родам, отмечается более низкое содержание TNF-α. В то же время у женщин, кому понадобился второй этап преиндукции, отмечалось наиболее высокое содержание TNF-α.

Известно, что содержание TNF-α в сыворотке ПК беременной женщины повышается с увеличением срока беременности [13]. Кроме того, по данным В.П. Румянцевой и соавт. (2013), концентрация TNF-α в ПК матери ≤0,946 пг/мл до начала родовой деятельности с 80% чувствительностью и 100% специфичностью позволяет выделить пациенток, имеющих риск перенашивания беременности [14]. Выявленное нами более высокое содержание TNF-α у женщин, которым предстояла преиндукция родов, вероятно, отражает данную зависимость.

Кроме того, более продолжительное течение первого периода родов коррелирует с увеличением содержания TNF-α в сыворотке крови [15]. Выявленный нами наиболее высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовался второй этап подготовки к родам, вероятно, отражает более медленный процесс «созревания» шейки матки. Похожие данные приводят Тесакова М.Л. и соавт., они показали, что женщины, которые были индуцированы, но в последующем родоразрешены путем экстренного кесарева сечения, имели более высокое содержание TNF-α в ПК в сравнении с теми, кто родил через естественные родовые пути, – 4,3 (3,8–6,6) пг/мл против 2,0 (1,0–2,8) пг/мл соответственно, p=0,0101 [16].

Заключение

Выявленный наиболее высокий уровень TNF-α у женщин, которым потребовался второй этап подготовки к родам, вероятно, отражает более медленный процесс «созревания» шейки матки. Полученные нами результаты пилотного исследования позволяют предположить, что цитокиновый баланс является важной составляющей (отражает интенсивность провоспалительных реакций) в развитии родовой деятельности и дальнейшие исследования цитокинов могут позволить обнаружить закономерности развития ее нарушений.

Литература/References

1. *Левкович М.А.* Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8(3): 37-40. [Levkovich M.A. Modern ideas about the role of cytokines in the genesis of the physiological and pathological course of pregnancy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2008; 8(3): 37-40. (in Russian)].
2. *Тысячный О.В., Павлова О.А., Вторушина В.В., Кречетова Л.В. Баев О.Р.* Содержание цитокинов в периферической крови женщин в зависимости от фазы первого периода родов. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 86-92. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.86-92. [Tysyachnyi O.V., Pavlova O.A., Vtorushina V.V., Krechetova L.V. Baev O.R. Peripheral blood cytokine levels in women according to the phase of the first period of labor. Obstetrics and Gynecology. 2019; 2: 86-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.86-92.
3. *Сельков С.А., Павлов О.В., Лалаян Д.В.* Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности. Медицинская иммунология. 2003; 5(3-4): 341. [Selkov S.A., Pavlov O.V., Lalayan D.V. The cytokine network of the placenta. possible role in the initiation of labor. Medical immunology. 2003; 5(3-4): 341. (in Russian)].
4. *Thornton C.A.* Immunology of pregnancy. Proc. Nutr. Soc. 2010; 69(3): 357-65. https://dx.doi.org/10.1017/S0029665110001886.
5. *Воскресенский С.Л., Федорков А.Ч., Мосько П.Л., Иванчик Г.И., Мельник Е.В.* Содержание цитокинов в цервикальной слизи у беременных женщин накануне родов. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012; 2: 19-26. [Voskresensky S.L., Fedorkov A.Ch., Mosko P.L., Ivanchik G.I., Melnik E.V. The content of cytokines in cervical mucus in pregnant women on the eve of childbirth. Reproductive Health. Eastern Europe. 2012; 2: 19-26. (in Russian)].
6. *Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Малолеткина О.Л., Мельник Е.В., Иванчик Г.И.* Прогнозирование исхода индукции родов по уровням цитокинов в плазме крови. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2014; 1: 36-42. [Tesakova M.L., Nebyshinets L.M., Maloletkina O.L., Melnik E.V., Ivanchik G.I. Predicting the outcome of labor induction by the levels of cytokines in blood plasma. Reproductive Health. Eastern Europe. 2014; 1: 36-42. (in Russian)].
7. *Desta M., Dugumа A.* The magnitude of failed induction of labor and associated factors among women delivered at public hospitals of Arsi zone, Southeast Ethiopia, 2020: A cross-sectional study. Int. J. Gen. Med. 2021; 14: 6021-33. https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S318441.
8. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации "Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)" 2021. https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics. [Russian Society of Obstetricians-Gynecologists. Clinical guidelines "Unsuccessful attempt to induce labor (preparation of the cervix for labor and labor induction)". 2021. https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics. (in Russian)].
9. *Keelan J.A., Blumenstein M., Helliwell R.J.A., Sato T.A., Marvin K.W., Mitchell M.D.* Cytokines, prostaglandins and parturition - a review. Placenta. 2003; 24(Suppl. 3): S33-46. https://dx.doi.org/10.1053/plac.2002.0948.
10. *Lim R., Barker G., Lappas M.* TRADD, TRAF2, RIP1 and TAK1 are required for TNF-α-induced pro-labour mediators in human primary myometrial cells. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78(1): e12664. https://dx.doi.org/10.1111/aji.12664.
11. *Winkler M.* Role of cytokines and other inflammatory mediators. BJOG. 2003; 110(Suppl. 20): 118-23. https://dx.doi.org/10.1016/s1470-0328(03)00062-4.
12. *Li T., Yi T., Zhao J., Zhao X., He X.* Combined proinflammatory biomarkers have better predictive value for term labor than single markers. Med. Sci. Monit. 2019; 25: 4513-20. https://dx.doi.org/10.12659/MSM.917298.
13. *Spence T., Allsopp P.J., Yeates A.J., Mulhern M.S., Strain J.J., McSorley E.M.* Maternal serum cytokine concentrations in healthy pregnancy and preeclampsia. J. Pregnancy. 2021; 2021: 6649608. https://dx.doi.org/10.1155/2021/6649608.
14. *Румянцева В.П., Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Донников А.Е., Рыбин М.В. Сухих Г.Т.* Полиморфизм генов цитокинов при своевременных родах и перенашивании беременности. Акушерство и гинекология. 2013; 6: 34-40. [Rumyantseva V.P., Strizhakov A.N., Baev O.R., Donnikov A.E., Rybin M.V., Sukhikh G.T. Cytokine gene polymorphism during term labor and prolonged pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2013; 6: 34-40. (in Russian)].
15. *Cierny J.T., Unal E.R., Flood P., Rhee K.Y., Praktish A., Olson T.H.* et al. Maternal inflammatory markers and term labor performance. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(5): 447.e1-447.e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.038.
16. *Тесакова М.Л., Мельник Е.В., Малолеткина О.Л.* Соотношение уровней цитокинов в слизи к их уровню в крови как прогностический критерий исхода индукции родов. Охрана материнства и детства. 2014; 1: 41-5. [Tesakova M.L., Melnik E.V., Maloletkina O.L. The ratio of the levels of cytokines in the mucus to their level in the blood as a prognostic criterion for the outcome of labor induction. Protection of motherhood and childhood. 2014; 1: 41-5. (in Russian)].

Поступила 23.12.2022
Принята в печать 12.01.2023
Received 23.12.2022
Accepted 12.01.2023

Сведения об авторах:
Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., н.с. 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, o_tysyachny@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9282-9817, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, k_l_v_@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Инвияева Евгения Владимировна, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, e_inviyaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9878-3637, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Вторушина Валентина Валентиновна, к.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83, v_vtorushina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8406-3206, 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, metod_obsgyn@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Oleg V. Tysyachnyi, Ph.D., 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, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.
Lubov V. Krechetova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, https://orcid.org/0000-0001-5023-3476, l_krechetova@oparina4.ru, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.
Valentina V. Vtorushina, PhD, Immunologist at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, v_vtorushina@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-8406-3206, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.
Evgeniya V. Inviyaeva, PhD (Bio), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, e_inviyaeva@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-9878-3637, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.
Oleg R. Baev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia.

29–31 МАРТА 2023 ГОДА

XXIX

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Председатели Конгресса:

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, д.м.н., Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих

Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., Руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», «Российского общества по контрацепции».

В.Н. Прилепская

Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)

Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте www.medievent.ru

По вопросам спонсорского участия

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
моб.: +7 (926) 611-23-94

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59

медивент

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ[1,2], О.В. НОВИКОВА[2,3], К.М. ИСАКОВА[1], Л.В. ШОСТЕНКО[1], Д.И. РАУ[1], А.В. ШИШКИНА[1]

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА АНЕУПЛОИДИИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), Москва, Россия
[2]Клиника репродуктивного здоровья «PRIOR CLINIC», Москва, Россия
[3]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия

Актуальность: *Атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) и начальный рак эндометрия (РЭ) часто выявляются у пациенток до реализации репродуктивной функции. При этом в структуре женщин с АГЭ и начальным РЭ преобладают пациентки старшего репродуктивного возраста, имеющие повышенные риски хромосомной патологии у потомства.*
Цель: *Определить целесообразность проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) эмбрионов в программах ЭКО у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.*
Материалы и методы: *50 пациенток в возрасте 25–43 лет (медиана 35 лет), которым были проведены программы ЭКО после консервативного гормонального лечения АГЭ и начального РЭ, составили основную группу. Группу контроля составили 40 пациенток с трубно-перитонеальным и нетяжелым мужским фактором бесплодия. Изучены частота наступления беременности (ЧНБ) у пациенток различных возрастных групп, а также зависимость ЧНБ от проведения ПГТ-А эмбрионов в программах ЭКО.*
Результаты: *У пациенток основной группы получено 32% (32/100) эуплоидных бластоцист; в возрасте до 35 лет – 74% (17/23), в возрасте 35 лет и старше – 19% (15/77). Частота получения эуплоидных эмбрионов в группе контроля была сопоставима. ЧНБ среди всех пациенток основной группы составила 32% (19/60); у женщин до 35 лет – 38% (12/32), у женщин 35 лет и старше – 25% (7/28). В контрольной группе ЧНБ составила среди всех пациенток 41% (22/54); у пациенток молодого репродуктивного возраста – 46% (13/28), в 35 лет и старше – 35% (9/26). Выявлена взаимосвязь между проведением ПГТ-А в протоколах ЭКО и ЧНБ. Среди всех пациенток основной группы, в которой проводилось ПГТ-А, ЧНБ составила 47% (7/15); среди пациенток без ПГТ-А – 27% (12/45). В контрольной группе среди всех пациенток, которым проведено ПГТ-А, ЧНБ составила 47% (9/19), среди пациенток, отказавшихся от ПГТ-А, – 34% (12/35).*
Заключение: *Проведение ПГТ-А в протоколах ЭКО позволяет исключить хромосомные аномалии у полученных эмбрионов и повысить ЧНБ за счет переноса в полость матки эуплоидного эмбриона.*

Ключевые слова: *атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, бесплодие, онкофертильность, преимплантационное генетическое тестирование.*

Вклад авторов: Краснопольская К.В., Новикова О.В. – концепция и дизайн исследования; Краснопольская К.В., Шишкина А.В., Шостенко Л.В. – сбор и обработка материала; Шишкина А.В., Шостенко Л.В., Исакова К.М., Рау Д.И. – написание текста; Краснопольская К.В., Новикова О.В. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Краснопольская К.В., Новикова О.В., Исакова К.М., Шостенко Л.В., Рау Д.И., Шишкина А.В. Целесообразность проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 76-82
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.245

K.V. KRASNOPOLSKAYA[1,2], O.V. NOVIKOVA[2,3], K.M. ISAKOVA[1], L.V. SHOSTENKO[1], D.I. RAU[1], A.V. SHISHKINA[1]

FEASIBILITY OF PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY IN PATIENTS UNDERGOING IN VITRO FERTILIZATION AFTER CONSERVATIVE TREATMENT OF ATYPICAL HYPERPLASIA AND EARLY ENDOMETRIAL CANCER

[1]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia
[2]Reproductive Health Clinic «PRIOR CLINIC», Moscow, Russia
[3]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia

Relevance: *Atypical endometrial hyperplasia (AEH) and early endometrial cancer (EC) are frequently detected in female patients before the realization of their reproductive potential. Patients of older reproductive age with AEH and early EC have an increased risk of chromosomal pathology in offspring.*
Objective: *To investigate the feasibility of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of embryos in patients with a history of AEH and early EC undergoing IVF.*
Materials and methods: *Fifty patients aged 25–43 years (median 35 years) who underwent IVF after conservative hormonal treatment for AEH and early EC constituted the study group. The control group included 40 patients with tubal-peritoneal and mild male factor infertility. We studied the pregnancy rate (PR) in patients of different age groups and the association between pregnancy rate and PGT-A during IVF.*
Results: *Euploid blastocysts were obtained from 32% (32/100) of patients in the study group, of whom 74% (17/23) were aged <35 and 19% (15/77) ⩾35 years. The rate of euploid embryos in the control group was comparable. The PR among all the patients in the study group was 32% (19/60); among them it was 38% (12/32) and 25% (7/28) in women <35 and ⩾35 years, respectively. In the control group, PR was 41% (22/54) among all patients, including 46% (13/28) in patients of young reproductive age and 35% (9/26) in women ⩾35 years. There was a correlation between PGT-A and PR. Among all patients in the study group who did and did not undergo PGT-A, PR was 47% (7/15) and 27% (12/45), respectively. In the control group, PR was 47% (9/19) among all patients who underwent PGT-A and 34% (12/35) among patients who refused PGT-A.*
Conclusion: *The PGT-A of embryos during IVF can exclude chromosomal abnormalities in the retrieved embryos and increase PR by transferring an euploid embryo into the uterine cavity.*

Keywords: *atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, infertility, oncofertility, preimplantation genetic testing.*

Authors' contributions: Krasnopolskaya K.V., Novikova O.V. – conception and design of the study; Krasnopolskaya K.V., Shishkina A.V., Shostenko L.V. – data collection and analysis; Shishkina A.V., Shostenko L.V., Isakova K.M., Rau D.I. – manuscript drafting; Krasnopolskaya K.V., Novikova O.V. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Ethical Approval: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
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: Krasnopolskaya K.V., Novikova O.V., Isakova K.M., Shostenko L.V., Rau D.I., Shishkina A.V. Feasibility of preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients undergoing in vitro fertilization after conservative treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 76–82 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.245

Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) остается одной из самых обсуждаемых тем в репродуктивной медицине. В некоторых странах, по данным различных авторов, доля программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с проведением ПГТ-А достигает 40% [1]. Как сторонники, так и противники данного исследования проявляют значительный интерес к его эффективности и целесообразности [1, 2]. Одним из насущных вопросов в практике вспомогательной репродукции является то, что пары, имеющие высокие риски хромосомной патологии у потомства, вынуждены сталкиваться с проблемой ненаступления беременности, невынашивания либо необходимостью прерывания беременности после проведения пренатальной диагностики на этапе гестации [3].

Морфологическая оценка бластоцист является основным способом, с помощью которого отбираются эмбрионы для переноса в полость матки. Однако на сегодняшний день известно, что микроскопический вид эмбриона не всегда коррелирует с его эуплоидностью. Кроме того, остается неясным, в какой степени наличие анеуплоидии у эмбрионов влияет на их морфологию. Исключение анеупло-

идии имеет крайне важное значение при отборе эмбрионов, поскольку наличие хромосомных аномалий представляет собой одну из основных причин неудачных имплантаций и невынашивания беременности [4–6]. Несмотря на высокую стоимость ПГТ-А, в настоящее время его проведение в программах ЭКО весьма оправдано для пациенток, имеющих повышенные риски получения анеуплоидных эмбрионов, особенно женщин позднего репродуктивного возраста, так как дает более широкий спектр возможностей избежать риска рождения ребенка с хромосомной патологией [4].

Цель исследования: определить целесообразность проведения ПГТ-А эмбрионов в программах ЭКО у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и начальным раком эндометрия (РЭ) в анамнезе.

Материалы и методы

В исследование включены 50 пациенток, которым провели программы ЭКО в отделении репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ после консервативного гормонального лечения АГЭ и начального РЭ. Контрольную группу составили 40 пациенток с трубно-перитонеальным и нетяжелым мужским фактором бесплодия.

Все пациентки основной группы до вступления в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) проходили курс консервативной гормональной терапии. На первом этапе выполнялась гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием и вводилась внутриматочная левоноргестрел-содержащая система (левоноргестрел 52 мг). Контроль эффективности терапии осуществлялся каждые 3 месяца посредством гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания. Пациенткам рекомендовались проведение программ ЭКО и реализация репродуктивных планов при достижении излечения, а именно при получении данных об отсутствии атипии клеток эндометрия по данным гистологического исследования через 6 месяцев от начала лечения. При проведении программ ЭКО пациенткам позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) рекомендовалось проводить ПГТ-А полученных эмбрионов в связи с повышенными рисками хромосомных аномалий у плода, связанными с возрастным фактором. С целью профилактики рецидивов АГЭ и РЭ удаление левоноргестрел-содержащей системы производилось после получения результатов ПГТ-А непосредственно перед планированием переноса эмбриона в полость матки. Всем пациенткам перенос эмбриона в полость матки производился в криопротоколах после исключения рецидива заболевания.

В контрольной группе пациенток также рекомендовалось проведение ПГТ-А в программах ЭКО женщинам старше 35 лет.

В ходе исследования оценивались возраст пациенток на момент вступления в программу ЭКО, овариальный резерв, частота проведения ПГТ-А, количество пригодных для переноса в полость матки эмбрионов по данным ПГТ-А, частота наступления беременности (ЧНБ).

Результаты

В исследовании участвовали пациентки в возрасте от 25 до 43 лет на момент вступления в программу ЭКО, медиана составила 35 лет. Среди пациенток с АГЭ в анамнезе доля женщин старшего репродуктивного возраста составила 53% (16/30), среди пациенток с начальным РЭ – 70% (14/20). В контрольной группе доля женщин старшего репродуктивного возраста составила 55% (22/40) (табл. 1).

Большинство пациенток имели сохранный овариальный резерв (антимюллеров гормон (АМГ) ⩾1,2 нг/мл) – 66% женщин, в то время как у 34% пациенток отмечалось снижение овариального резерва (АМГ<1,2 нг/мл). По состоянию овариального резерва пациентки с исходным диагнозом АГЭ и РЭ не отличались. В контрольной группе также большинство пациенток имели АМГ более 1,2 нг/мл – 63% женщин, у 37% овариальный резерв был снижен.

ПГТ-А в программах ЭКО выполнено 27% женщин основной группы исследования. Доля пациенток молодого репродуктивного возраста, которым проведено ПГТ-А, составила 12,5%, пациенток в возрасте 35 лет и старше – 43%. В контрольной группе ПГТ-А проводили 35% пациенток. Доля женщин моложе 35 лет составила 14%, женщин 35 лет и старше – 48%.

Выход здоровых бластоцист по данным ПГТ-А среди всех пациенток основной группы составил 32% (32/100), в возрасте до 35 лет – 74% (17/23); тогда как в возрасте 35 лет и старше доля эуплоидных эмбрионов снижалась практически в 4 раза и составила 19% (15/77). У женщин с АГЭ в анамнезе молодого репродуктивного возраста выход здоровых бластоцист составил 78% (14/18), у женщин позднего репродуктивного возраста – 19% (13/69). У пациенток с диагнозом РЭ в анамнезе молодого репродуктивного возраста выход здоровых бластоцист составил 60% (3/5), у пациенток позднего репродуктивного возраста – 25% (2/8). В контрольной группе среди всех пациенток выход эуплоидных эмбрионов составил 40% (23/58), в возрасте до 35 лет – 65% (15/23), в возрасте 35 лет и старше – 23% (8/35) (табл. 2).

У 50 пациенток основной группы было произведено суммарно 60 переносов эмбрионов и наступило 19 беременностей (32%). В группе АГЭ ЧНБ составила 38% (13/34); в группе начального РЭ ЧНБ оказалась несколько ниже – 23% (6/26). У 40 пациенток контрольной группы было произведено 54 переноса

Таблица 1. Возрастная структура пациенток

	АГЭ (*n*=30)		РЭ (*n*=20)		Группа контроля (*n*=40)	
Возраст, лет	<35	>35	<35	>35	<35	>35
***n* (%)**	14 (47)	16 (53)	6 (30)	14 (70)	18 (45)	22 (55)

Таблица 2. Выход здоровых бластоцист при проведении ПГТ-А в программах ЭКО

АГЭ			РЭ			Группа контроля		
Всего проведенных ПГТ-А (*n*=87)	<35 лет (*n*=18)	≥35 лет (*n*=69)	Всего проведенных ПГТ-А (*n*=13)	<35 лет (*n*=5)	≥35 лет (*n*=8)	Всего проведенных ПГТ-А (*n*=58)	<35 лет (*n*=23)	≥35 лет (*n*=35)
27/87 (31%)	14/18 (78%)	13/69 (19%)	5/13 (38%)	3/5 (60%)	2/8 (25%)	23/58 (40%)	15/23 (65%)	8/35 (23%)

Таблица 3. Частота наступления беременности у пациенток в программах ВРТ

АГЭ			РЭ			Группа контроля		
Все пациентки группы (*n*=34)	<35 лет (*n*=16)	≥35 лет (*n*=18)	Все пациентки группы (*n*=26)	<35 лет (*n*=16)	≥35 лет (*n*=10)	Все пациентки группы (*n*=54)	<35 лет (*n*=28)	≥35 лет (*n*=26)
13/34 (38%)	7/16 (44%)	6/18 (33%)	6/26 (23%)	5/16 (31%)	1/10 (10%)	22/54 (41%)	13/28 (46%)	9/26 (35%)

Таблица 4. Частота наступления беременности у пациенток в программах ВРТ в зависимости от проведения ПГТ-А

ПГТ-А проводилось						ПГТ-А не проводилось					
АГЭ и РЭ			Группа контроля			АГЭ и РЭ			Группа контроля		
Все пациентки группы (*n*=15)	<35 лет (*n*=3)	≥35 лет (*n*=12)	Все пациентки группы (*n*=19)	<35 лет (*n*=8)	≥35 лет (*n*=11)	Все пациентки группы (*n*=45)	<35 лет (*n*=29)	≥35 лет (*n*=16)	Все пациентки группы (*n*=35)	<35 лет (*n*=20)	≥35 лет (*n*=15)
7/15 (47%)	3/3 (100%)	4/12 (33%)	9/19 (47%)	4/8 (50%)	5/11 (45%)	12/45 (27%)	9/29 (31%)	3/16 (19%)	12/35 (34%)	8/20 (40%)	4/15 (27%)

эмбрионов, наступило 22 беременности. ЧНБ составила 41% (22/54) (табл. 3).

Была определена зависимость ЧНБ от возраста на момент вступления в программу ЭКО. У пациенток основной группы до 35 лет показатель составил 38% (12/32), у женщин 35 лет и старше – 25% (7/28). В группе с АГЭ у женщин молодого репродуктивного возраста ЧНБ составила 44% (7/16), в позднем репродуктивном возрасте – 33% (6/18). В группе РЭ ЧНБ у пациенток молодого возраста составила 31% (5/16), в позднем репродуктивном возрасте – 10% (1/10). В контрольной группе у пациенток молодого репродуктивного возраста ЧНБ составила 46% (13/28), у женщин 35 лет и старше – 35% (9/26) (табл. 3).

При изучении зависимости ЧНБ от проведения ПГТ-А в программе ЭКО нами были получены следующие данные: среди всех пациенток основной группы, которым проводили генетическую диагностику эмбрионов, ЧНБ составила 47% (7/15), среди пациенток, отказавшихся от данного исследования, – 27% (12/45). При проведении ПГТ-А у всех женщин до 35 лет наступила беременность, ЧНБ составила 100% (3/3); у женщин 35 лет и старше данный показатель составил 33% (4/12). Следует отметить, что в программах ЭКО, в которых не было проведено ПГТ-А, у женщин до 35 лет ЧНБ составила 31% (9/29), в 35 лет и старше – 19% (3/16). Среди всех пациенток контрольной группы, которым проведена генетическая диагностика эмбрионов, ЧНБ составила 47% (9/19), среди пациенток, отказавшихся от данного исследования, – 34% (12/35). При проведении ПГТ-А у пациенток моложе 35 лет ЧНБ составила 50% (4/8), у женщин 35 лет и старше данный показатель составил 45% (5/11). В программах ЭКО, в которых ПГТ-А не проводилось, у женщин до 35 лет ЧНБ составила 40% (8/20), в возрасте 35 лет и старше – 27% (4/15) (табл. 4).

Обсуждение

Исследования по преимплантационной диагностике генетических заболеваний и эффективности данного метода ведутся научным сообществом с середины 1980-х гг. с целью помочь тем парам, которые предпочли бы исключить генетические аномалии эмбриона на прегравидарном этапе [7].

Преимплантационная генетическая диагностика является серьезной альтернативой пренатальной диагностике для выявления генетических нарушений у пар с риском передачи генетического заболевания потомству, а также у женщин позднего репродуктивного возраста, имеющих повышенные риски получения эмбрионов с хромосомными аномалиями [8, 9].

Преимплантационный генетический скрининг повышает эффективность программ ВРТ, позволяет повысить качество отбора эмбрионов, исключить наличие анеуплоидии, снижает риск зачатия ребенка с генетической аномалией [7, 10, 11]. Среди пациенток, включенных в исследование, в основной группе ПГТ-А проводили 12,5% пациенток до 35 лет и гораздо большему числу пациенток, относящихся к категории позднего репродуктивного возраста, – 43%. По полученным нами данным, выход здоровых бластоцист среди всех пациенток составил 32% (32/100). Доля эмбрионов, пригодных к переносу в полость матки, по данным ПГТ-А оказалась выше у пациенток в возрастной группе до 35 лет – 74% (17/23), в возрасте 35 лет и старше – 19% (15/77). У женщин с АГЭ в

анамнезе молодого репродуктивного возраста выход здоровых бластоцист составил 78% (14/18), тогда как у женщин позднего репродуктивного возраста – всего 19% (13/69). У пациенток с РЭ в анамнезе молодого репродуктивного возраста выход здоровых бластоцист составил 60% (3/5), у пациенток позднего репродуктивного возраста – 25% (2/8). В группе контроля ПГТ-А было проведено у 35% пациенток. Так же, как и в основной группе, большая часть ПГТ-А пришлась на женщин старшего репродуктивного возраста. Доля пациенток моложе 35 лет, которым проводили генетическое тестирование эмбрионов, составила 14%, женщин 35 лет и старше – 48%. В контрольной группе исследования среди всех пациенток выход эуплоидных эмбрионов составил 40% (23/58). Данный показатель, так же как и в основной группе, был выше у женщин в возрасте до 35 лет – 65% (15/23), в то время как у пациенток старшего репродуктивного возраста составил лишь 23% (8/35) (табл. 2). Полученные данные говорят о безусловном влиянии возрастного фактора на плоидность эмбрионов. Однако ПГТ-А является дорогостоящим методом, в связи с чем не все пациентки, в том числе имеющие возрастной риск, прибегают к генетическому тестированию эмбрионов. Нами не было отмечено значимых различий при оценке доли здоровых бластоцист у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе и пациенток группы контроля. В связи с чем ПГТ-А рекомендовано всем женщинам старшего репродуктивного возраста, вне зависимости от наличия у них патологии эндометрия. Однако стоит отметить, что пациентки, имеющие АГЭ и начальный РЭ в анамнезе, проходят на этапе подготовки к беременности длительное гормональное лечение, им проводятся множественные внутриматочные вмешательства с целью контроля эффективности терапии и установления излеченности. У женщин данной группы имеются высокие риски рецидива онкологической патологии, в связи с чем желательно скорейшее наступление беременности после прекращения терапии.

У пациенток основной группы исследования молодого репродуктивного возраста ЧНБ составила 38% (12/32), у женщин позднего репродуктивного возраста – 25% (7/28). В группе с АГЭ у женщин моложе 35 лет ЧНБ оказалась 44% (7/16), тогда как у женщин 35 лет и старше данный показатель оказался ниже – 33% (6/18). В группе с РЭ частота наступления беременности у пациенток до 35 лет ЧНБ составила 31% (5/16), в позднем репродуктивном возрасте также показатель оказался ниже – 10% (1/10). При сравнении показателя ЧНБ с контрольной группой пациенток, не имеющих в анамнезе АГЭ и начального РЭ, мы получили следующие данные. В группе контроля ЧНБ была несколько выше, чем в основной группе, и составила у пациенток молодого репродуктивного возраста 46% (13/28), у женщин 35 лет и старше – 35% (9/26). Возможно, данная закономерность связана с множественными внутриматочными вмешательствами, длительным гормональным лечением и более высокой частотой гипоплазии эндометрия у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.

Согласно полученным нами данным, отметилась тенденция к более высокой ЧНБ при переносе эмбрионов после генетической диагностики как в основной, так и в контрольной группах исследования. Среди всех пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе, прошедших генетическую диагностику эмбрионов, ЧНБ составила 47% (7/15), среди пациенток, отказавшихся от данного исследования, показатель был значительно ниже и составил 27% (12/45). После проведения ПГТ-А у всех женщин моложе 35 лет наступила беременность, у женщин 35 лет и старше данный показатель составил 33% (4/12). В то время как в программах ЭКО, в которых не проводилась генетическая диагностика, у женщин до 35 лет ЧНБ составила 31% (9/29), в 35 лет и старше показатель был ниже – 19% (3/16). У пациенток контрольной группы, которым проводили генетическую диагностику эмбрионов, ЧНБ также была выше, чем при отказе от ПГТ-А, и составила 47% (9/19) и 34% (12/35) соответственно. При проведении ПГТ-А у пациенток молодого и старшего репродуктивного возраста ЧНБ составила 50% (4/8) и 45% (5/11) соответственно. В программах ЭКО, в которых ПГТ-А не проводилось, у женщин до 35 лет ЧНБ оказалась ниже и составила 40% (8/20), в возрасте 35 лет и старше – 27% (4/15).

Безусловно, требуются дальнейшие исследования с целью получения большего количества данных. Однако полученные нами результаты позволяют сделать вывод о целесообразности проведения генетической диагностики эмбрионов у женщин с АГЭ и РЭ в анамнезе, особенно в старшем репродуктивном возрасте, поскольку после проведения ПГТ-А в полость матки переносят эуплоидные эмбрионы, которые потенциально имеют больше шансов на имплантацию, что позволяет несколько снизить риски рецидива основной патологии за счет сокращения времени от прекращения гормональной терапии до наступления беременности.

Согласно полученным нами ранее данным, у пациенток исследуемых групп наблюдается более высокая частота гипоплазии эндометрия в программах ЭКО. В норме в циклах ВРТ толщина эндометрия менее 7 мм в день введения триггера финального созревания ооцитов колеблется, по результатам различных исследований, от 1 до 9,1% [12]. Тогда как у женщин с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе частота гипоплазии эндометрия в циклах ВРТ значительно выше – 17%. Значительное увеличение частоты гипоплазии эндометрия может быть обусловлено множественными оперативными вмешательствами на эндометрии, а также длительным гормональным лечением АГЭ и начального РЭ. Частота внутриматочных вмешательств, по нашим данным, составила от 4 до 7 у каждой больной от установления диагноза заболевания эндометрия до планирования переноса эмбрионов. Длительность использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы до начала лечения и до проведения программ ВРТ с переносом эмбрионов в полость матки составила в среднем 9,4 месяца.

Учитывая высокую частоту выявления гипоплазии эндометрия в программах ЭКО, а также риски рецидива АГЭ и начального РЭ на фоне применения препаратов эстрогенового ряда, необходимых для подготовки эндометрия к переносу эмбриона в

полость матки, вопрос проведения ПГТ-А на полученных эмбрионах становится еще более актуальным для исследуемых групп пациенток.

Заключение

Женщины с АГЭ и начальным РЭ представляют собой сложную группу пациенток в отношении проведения программ ВРТ и достижения беременности в связи с более высокой, чем в общей популяции, частотой гипоплазии эндометрия, необходимостью использования циклов заместительной гормональной терапии, рисками рецидивов АГЭ и начального РЭ. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования ПГТ-А в данной группе пациенток. ПГТ-А в протоколах ЭКО позволяет исключить хромосомные аномалии у полученных эмбрионов и повысить ЧНБ за счет переноса в полость матки эуплоидного эмбриона.

Литература/References

1. *Treff N.R., Marin D.* The "mosaic" embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy. Fertil. Steril. 2021; 116(5): 1205-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.027.
2. *Kuliev A., Rechitsky S.* Preimplantation genetic testing: current challenges and future prospects. Expert Rev. Mol. Diagn. 2017; 17(12): 1071-88. https://dx.doi.org/10.1080/14737159.2017.1394186.
3. *Verlinsky Y., Kuliev A.* Human preimplantation diagnosis: needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1994; 8(1): 177-96. https://dx.doi.org/10.1016/s0950-3552(05)80031-8.
4. *Fragouli E., Alfarawati S., Spath K., Wells D.* Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. Mol. Hum. Reprod. 2014; 20(2): 117-26. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gat073.
5. *Greco E., Litwicka K., Minasi M.G., Cursio E., Greco P.F., Baril-lari P.* Preimplantation genetic testing: where we are today. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(12): 4381. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21124381.
6. *Gonzalez X.V., Odia R., Naja R., Serhal P., Saab W., Seshadri S., Ben-Nagi J.* Euploid blastocysts implant irrespective of their morphology after NGS-(PGT-A) testing in advanced maternal age patients. J. Assist. Reprod. Genet. 2019; 36(8): 1623-9. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01496-9.
7. *Delhanty J.D.* Preimplantation diagnosis. Prenat. Diagn. 1994; 14(13): 1217-27. https://dx.doi.org/10.1002/pd.1970141307.
8. *Dahdou E.M., Balayla J., Audibert F.*; Genetics Committee. Technical update: preimplantation genetic diagnosis and screening. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37(5): 451-63. https://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30261-9.
9. *Малышева О.В., Бичевая Н.К., Гзгзян А.М., Глотов О.С., Кинунен А.А., Лобенская А.Ю., Мекина И.Д., Полякова И.В., Пуппо И.Л., Сайфитдинова А.Ф., Щербак С.Г., Коган И.Ю.* Технологические платформы преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии: сравнительная эффективность диагностики хромосомной патологии. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 65-71. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.65-71. [Malysheva O.V., Bichevaya N.K., Gzgzyan A.M., Glotov O.S., Kinunen A.A., Lobenskaya A.Yu., Mekina I.D., Polyakova I.V., Puppo I.L., Saifitdinova A.F., Shcherbak S.G., Kogan I.Yu. Technological platforms for preimplantation genetic testing for aneuplody: comparative effectiveness of diagnosing chromosomal abnormalities. Obstetrics and Gynecology. 2020; 4: 65-71. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.65-71.
10. *Савостина Г.В., Перминова С.Г., Екимов А.Н., Веюкова М.А.* Преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидию: возможности, проблемы и перспективы. Акушерство и гинекология. 2021; 11: 42-9. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.42-49. [Savostina G.V., Perminova S.G., Ekimov A.N., Veyukova M.A. Preimplantation genetic testing for embryo aneuploidy: opportunities, problems, and prospects. Obstetrics and Gynecology. 2021; 11: 42-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.42-49.
11. *Валиахметова Э.З., Кулакова Е.В., Скибина Ю.С., Грязнов А.Ю., Сысоева А.П., Макарова Н.П., Калинина Е.А.* Неинвазивное тестирование преимплантационных эмбрионов человека in vitro как способ прогнозирования исходов программ экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 5-16. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.5-16. [Valiakhmetova E.Z., Kulakova E.V., Skibina Yu.S., Gryaznov A.Yu., Sysoeva A.P., Makarova N.P., Kalinina E.A. Non-invasive testing of human preimplantation embryos *in vitro* as a way to predict the outcomes of in vitro fertilization programs. Obstetrics and Gynecology. 2021; 5: 5-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.5-16.
12. *Liu K.E., Hartman M., Hartman A.* Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. Reprod. Biomed. Online. 2019; 39(1): 49-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.013.

Поступила 13.10.2022
Принята в печать 11.01.2023
Received 13.10.2022
Accepted 11.01.2022

Сведения об авторах:
Краснопольская Ксения Владиславовна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, МОНИИАГ, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а, руководитель отделения ВРТ, врач акушер-гинеколог, Клиника репродуктивного здоровья «PRIOR CLINIC», 101000, Россия, Москва, Потаповский переулок, д. 4 стр. 1, +7(985)769-54-94, ksu0207@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1275-9220
Новикова Ольга Валерьевна, д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, онкогинеколог, Клиника репродуктивного здоровья «PRIOR CLINIC»; кафедра акушерства и гинекологии, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, +7(903)104-02-23, onov@bk.ru, https://orcid.org/0000-0003-2999-2018, 101000, Россия, Москва, Потаповский переулок, д. 4 стр. 1.
Исакова Камила Муслимовна, к.м.н., акушер-гинеколог, научный сотрудник, МОНИИАГ; главный врач, клиника репродуктивного здоровья «БиоОптима», +7(903)677-39-89, isa-kama@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6194-1654, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Шостенко Лидия Владимировна, акушер-гинеколог, аспирант отделения репродуктологии, МОНИИАГ, +7(916)216-94-83, lidsonnn@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5002-9344, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22 а.
Шишкина Анна Владимировна, акушер-гинеколог, аспирант отделения репродуктологии, МОНИИАГ, +7(915)304-94-58, anya.shostenko@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0002-4733-5284, 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Рау Дарья Ивановна, акушер-гинеколог, аспирант отделения репродуктологии, МОНИИАГ, +7(915)304-94-58, dariarau23@gmail.com, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а.
Авторы, ответственные за переписку: Лидия Владимировна Шостенко, lidsonnn@gmail.com; Анна Владимировна Шишкина, anya.shostenko@yahoo.com; Дарья Ивановна Рау, dariarau23@gmail.com

Authors' information:
Ksenia V. Krasnopolskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Corr. Member of the RAS, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a, Head of the Department of High Reproductive Technologies, Obstetrician-Gynecologist, PRIOR-CLINIC, 101000, Russia, Moscow, Potapovskiy pereulok, 4/1, +7(985)769-54-94, ksu0207@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1275-9220

Olga V. Novikova, Dr. Med. Sci., Professor, Obstetrician-Gynecologist, Oncological Gynecologist, PRIOR-CLINIC; Department of Obstetrics and Gynecology, MF. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, +7(903)104-02-23, onov@bk.ru, https://orcid.org/0000-0003-2999-2018, 101000, Russia, Moscow, Potapovskiy pereulok, 4/1.
Kamila M. Isakova, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Researcher, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology; Chief Physician, Clinic BioOptima, +7(903)677-39-89, isa-kama@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6194-1654, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Lidiya V. Shostenko, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student at the Department of Reproduction, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(916)216-94-83, lidsonnn@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5002-9344, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Anna V. Shishkina, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student at the Department of Reproduction, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(915)304-94-58, anya.shostenko@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0002-4733-5284, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Daria I. Rau, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student at the Department of Reproduction, Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, +7(915)304-94-58, dariarau23@gmail.com, 101000, Russia, Moscow, Pokrovka str., 22a.
Corresponding authors: Lidiya V. Shostenko, lidsonnn@gmail.com; Anna V. Shishkina, anya.shostenko@yahoo.com; Daria I. Rau, dariarau23@gmail.com

ОБМЕН ОПЫТОМ

В.Е. РАДЗИНСКИЙ[1], А.В. СОЛОВЬЕВА[1], В.М. КУЛЕШОВ[2], Н.Ю. КАТКОВА[3], Н.В. МИНГАЛЕВА[4], И.Н. КОРОТКИХ[5], Т.А. ОБОСКАЛОВА[6], А.В. ВОРОНЦОВА[6]

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия
[5]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия
[6]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Около половины женщин, планирующих беременность, имеют избыток жировой ткани, инсулинорезистентность, нарушения в оси гипоталамус-гипофиз-яичники и, следовательно, ановуляцию и бесплодие.

Цель: *Оценить результаты применения биологически активной добавки к пище «Дикироген» (миоинозитол и D-хироинозитол в соотношении 5:1) в сочетании с комплексной терапией ановуляции у женщин с избыточной массой тела и ожирением.*

Материалы и методы: *На базе клиник Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Краснодара, Екатеринбурга, Воронежа на протяжении 2021–2022 гг. проведено описательное исследование оценки результатов модификации образа жизни (диета и физические нагрузки) и нутритивной поддержки – комбинации 1000 мг миоинозитола и 200 мг D-хироинозитола, 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца (Дикироген) у 197 женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела или ожирением и ановуляцией на протяжении 2–4 месяцев.*

Результаты: *Применение биологически активной добавки к пище «Дикироген» в сочетании с комплексной терапией (диета+физическая активность) привело к снижению массы тела на 2,5 кг, уменьшению индекса массы тела на 0,5 кг/м² и уменьшению окружности талии на 1,75 см. Нормальный менструальный цикл ко 2-му визиту встречался в 1,41 раза чаще. Уменьшилось содержание лютеотропного гормона с 8,45 (3,91) до 6,4 (4,9;8,8) мЕД/мл и отношение содержания лютеотропного к таковому фолликулостимулирующего гормона – с 1,4 (0,9; 2,0) до 1,2 (0,8; 1,6) (p<0,0001). Значительно уменьшилось значение глюкозы натощак – с 5,0 (4,5; 5,5) до 4,8 (4,2; 5,0) ммоль/л (p<0,0001), количество женщин с уровнем глюкозы натощак выше 5,1 ммоль/мл уменьшилось в 3,07 раза. В течение 80–90 дней наблюдения беременность наступила у 30 (15,2%) пациенток, тест на овуляцию ко 2-му визиту был положительным у 96 (48,73%) женщин.*

Заключение: *Результаты исследования позволяют рекомендовать женщинам с ожирением и избыточной массой тела, с жалобами на отсутствие овуляции и ненаступление беременности в сочетании с комплексной терапией (диета, физическая активность) средство «Дикироген», содержащее миоинозитол и D-хироинозитол в соотношении 5:1, фолиевую кислоту и марганец.*

Ключевые слова: *прегравидарная подготовка, женщины с ожирением и избыточной массой тела, ановуляция, миоинозитол, D-хироинозитол.*

Вклад авторов: Радзинский В.Е. – концепция и дизайн исследования, утверждение финального варианта статьи; Соловьева А.В. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Кулешов В.М., Каткова Н.Ю., Мингалева Н.В., Коротких И.Н., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. – сбор и обработка материала.
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: Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Кулешов В.М., Каткова Н.Ю., Мингалева Н.В., Коротких И.Н., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Возможность оздоровления женщин с избыточной массой тела и ожирением на этапе прегравидарной подготовки. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 83-90
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.292

V.E. RADZINSKY[1], A.V. SOLOVYEVA[1], V.M. KULESHOV[2], N.YU. KATKOVA[3], N.V. MINGALEVA[4], I.N. KOROTKIKH[5], T.A. OBOSKALOVA[6], A.V. VORONTSOVA[6]

A POSSIBILITY FOR HEALTH IMPROVEMENT IN OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN AT THE STAGE OF PREGRAVID PREPARATION

[1]Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia
[3]Volga Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia
[4]Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia
[5]N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia
[6]Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

About half of women planning pregnancy have too much adipose tissue, insulin resistance, hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders, and consequently anovulation and infertility.
Objective: *To assess the results of using the biologically active dietary supplement Dikirogen (myo-inositol and D-chiroinositol in a ratio of 5:1) in conjunction with combination therapy for anovulation in overweight and obese women.*
Materials and methods: *During 2021–2022, a descriptive study assessing the results of lifestyle changes (in diet and exercises) and nutritional support (a combination of myo-inositol 1000 mg and D-chiroinositol 200 mg, folic acid 200 μg, and manganese 5 mg (Dikirogen) was conducted in the clinics of Moscow, Nizhny Novgorod, Novosibirsk, Krasnodar, Yekaterinburg, and Voronezh in 197 reproductive-aged women who had overweight or obesity and anovulation for 2–4 months.*
Results: *The use of the biologically active dietary supplement Dikirogen in conjunction with combination therapy (diet + exercises) caused decreases in body weight by 2.5 kg, body mass index (BMI) by 0.5 kg/m², and waist circumference by 1.75 cm. The normal menstrual cycle was 1.41 times more often observed at Visit 2. There were reductions in LH levels from 8.45 (3.91) to 6.4 (4.9; 8.8) mU/ml and in the LH/FSH ratio from 1.4 (0.9; 2.0) to 1.2 (0.8; 1.6) ($p<0.0001$). There were also significant decreases in fasting glucose levels from 5.0 (4.5; 5.5) to 4.8 (4.2; 5.0) mmol/l ($p<0.0001$) and on the number of women with fasting glucose levels above 5.1 mmol/ml by 3.07 times. During 80–90 follow-up days, pregnancy occurred in 30 (15.2%) patients; at Visit 2, the ovulation test was positive in 96 (48.73%) women.*
Conclusion: *The results of the study can recommend Dikirogen containing myo-inositol and D-chiroinositol in a ratio of 5:1, folic acid, and manganese in conjunction with combination therapy (diet, exercises) to obese and overweight women with complaints of anovulation and failure to achieve pregnancy,*

Keywords: *pregravid preparation, obese and overweight women, anovulation, myo-inositol, D-chiroinositol.*

Authors' contributions: Radzinsky V.E. – concept and design of the study, approval of the final version of the article; Solovyeva A.V. – material collection and processing, text writing, editing; Kuleshov V.M., Katkova N.Yu., Mingaleva N.V., Korotkikh I.N., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V. – material collection and processing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patients have signed an informed consent form to the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the conclusions of this investigation are available upon request from the corresponding author after approval by the principal investigator.

For citation: Radzinsky V.E., Solovyeva A.V., Kuleshov V.M., Katkova N.Yu., Mingaleva N.V., Korotkikh I.N., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V. A possibility for health improvement in overweight and obese women at the stage of pregravid preparation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 83-90 (in Russian).
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.292

С начала XX в. избыточное отложение жировой ткани стали рассматривать не только как косметический эффект. С 1922 г. Г.Ф. Лангом была обнаружена ассоциация между ожирением, артериальной гипертонией и подагрой. Позднее изучение механизмов кардиометаболических расстройств обнаружило связь метаболического синдрома (абдоминального ожирения) с повышением уровня андрогенов у женщин, что объясняет развитие у них ановуляторного бесплодия, нарушений менструального цикла, синдрома поликистозных яичников (СПЯ), невынашивания беременности [1, 2]. В числе женщин с метаболическим синдромом 56,1% страдают ожирением и 33,1% имеют избыточную массу тела. При этом синдром в большей степени ассоциирован с висцеральным типом ожирения: скоплением жировой ткани в брыжейке кишечника, сальнике, средостении и забрюшинном пространстве, по ходу сосудов и нервов, с формированием прослойки между мышцами и органами [3]. Жировая ткань (адипоциты) – эндокринный орган, секретирующий ряд биологически активных веществ: лептин, фактор некроза опухоли, ингибитор I активатора плазминогена, интерлейкин-6, интерлейкин-8,

ангиотензин II, резистин и др. [4]. В основе метаболического синдрома лежат инсулинорезистентность, избыточное поступление в кровоток свободных жирных кислот, дислипидемия. Это нередко приводит к бесплодию и приросту частоты осложнений беременности: ранним потерям беременности, преждевременным родам, гестационному сахарному диабету, макросомии, врожденным порокам развития плода, мертворождениям [5].

Механизм ановуляции при ожирении, несмотря на многочисленные исследования, остается неясным. Гиперандрогенемия вследствие гиперинсулинемии у пациенток с избыточной массой тела приводит к апоптозу гранулезных клеток, что может влиять на функцию яичников. Было показано, что выработка эстрогена гранулезными клетками стимулируется инсулином [6]. Влияние фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на продукцию эстрадиола и прогестерона усиливается инсулином. Это продемонстрировано у женщин с СПЯ и резистентностью к инсулину. В развивающемся фолликуле повышается уровень эстрогенов, ФСГ увеличивает избыток андрогенного субстрата, что приводит к нарушенному уровню эстрогенов в развивающемся фолликуле, инсулин также усиливает стероидогенез, усиливая действие лютеотропного гормона (ЛГ) на клетки гранулезы. ЛГ стимулирует стероидогенез и ингибирует дальнейший митоз и окончательную дифференцировку клеток гранулезы в преовуляторном фолликуле [7]. Повышенный уровень эстрогенов из-за периферической избыточной секреции нарушает ось гипоталамус-гипофиз-яичники, избыток как эстрогенов, так и андрогенов играют роль в ановуляции, наблюдаемой у этих пациенток.

Таким образом, в результате усиленного стероидогенеза за счет инсулина и его взаимодействия с ЛГ неблагоприятная среда вызывает прекращение роста фолликулов, развивается преждевременная лютеинизация, останавливается рост фолликулов, что приводит к нарушениям менструального цикла и олигоановуляции, вызванных ожирением [8].

Интерес исследователей в последнее время прикован к изучению роли микронутриентной и витаминной недостаточности в патогенезе метаболического синдрома, а также к способам нутритивной поддержки при различных состояниях [9]. Так, миоинозитол (МИ) способствует нормализации уровня андрогенов и пролактина в сыворотке крови и устранению проявлений гиперандрогенемии, в том числе при СПЯ [9]. Также МИ участвует в регуляции менструального цикла, способствуя его нормализации [9], и играет роль (при совместном применении с фолиевой кислотой) в созревании яйцеклетки при подготовке к оплодотворению в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [10]. D-хироинозитол (ДХИ) способствует улучшению метаболических показателей углеводного и липидного обмена при повышенной массе тела. Инозитол рекомендован при инсулинорезистентности, а также с целью нормализации менструального цикла и овуляции при СПЯ [11]. Прием фолиевой кислоты рекомендован при планировании беременности и на протяжении I триместра с целью профилактики дефектов невральной трубки и других пороков у плода [12].

Учитывая вышеобозначенное, актуальным представлялось изучение применения комбинации МИ и ДХИ (соотношение 5:1) в сочетании с марганцем и фолиевой кислотой у женщин с избыточной массой тела и ановуляцией на фоне модификации образа жизни на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

На базе клиник Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Краснодара, Екатеринбурга, Воронежа на протяжении 2021–2022 гг. было проведено описательное исследование оценки результатов модификации образа жизни (диета и физические нагрузки) с включением в качестве нутритивной поддержки комбинации 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ (соотношение 5:1), 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца (Дикироген) у 197 женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела или ожирением и ановуляцией на протяжении 2–4 месяцев. Критерии включения: отсутствие наступления беременности, избыточная масса тела или ожирение, окружность талии (ОТ) более 80 см, отсутствие приема гормональных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование, отсутствие заболеваний, требующих хирургического лечения, отсутствие заболеваний, требующих систематического приема лекарственных препаратов.

Критерии оценки результатов: положительный тест на овуляцию, регулярность менструального цикла, индекс массы тела (ИМТ), ОТ, уровень глюкозы в сыворотке крови, уровень свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ.

Всем женщинам в качестве 1-й линии терапии рекомендовали модификацию образа жизни – физические упражнения и коррекцию питания (на основании представленных дневников питания). В качестве нутритивной поддержки рекомендована комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 (Дикироген, Pizeta Pharma SpA, Италия, номер свидетельства о государственной регистрации RU.77.99.88.003.R.003342.09.21 от 03.09.2021) по схеме: 1 саше 2 раза в день во время приема пищи, предварительно растворив в ½ стакана воды. В состав Дикирогена входит 1000 мг МИ, 200 мг ДХИ, 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца в форме органической соли – марганца пидолата (в связи с тем, что фолиевая кислота и марганец являются синергистами инозитолов) [13].

Осмотр и обследование пациенток, включенных в исследование, проводились в 2 визита: 1-й визит – сбор исходных данных; 2-й визит – через 80–90±3 дня (табл. 1).

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация

исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.18 (IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Статистическая значимость различий принималась при значении $p<0,001$.

Результаты

Пациентки, включенные в исследование, были в возрасте от 19 до 44 лет, средний возраст – 30,76 (4,96) года. Медиана менархе пациенток – 13 (12;14) лет. Пациентки обращались с жалобами на ненаступление беременности у 197/197 (100%) женщин, нарушения менструального цикла были у 70/197 (35,53%), в том числе менструации были редкими у 11/197 (5,58%) женщин.

Медиана роста пациенток – 165 (163;170) см, масса тела – 80,18 (10,84) кг, ИМТ (Me) – 28,7 (27,2; 30,5) кг/м², ОТ (Me) – 88 (81; 94) см.

В течение всего периода наблюдения только 15/197 (7,6%) пациенток сообщили о том, что соблюдали предложенную гипокалорийную диету и физическую активность. 182 женщины не смогли придерживаться рекомендаций. Все пациентки отметили хорошую переносимость средства Дикироген и отсутствие побочных эффектов.

В течение периода наблюдения на фоне приема средства «Дикироген» были отмечены снижение массы тела на 2,5 кг, уменьшение ИМТ в среднем на 0,5 см и уменьшение ОТ на 1,75 см (табл. 2).

У большинства пациенток менструальный цикл стал соответствовать нормальным показателям [14]. При первичном обращении он был регулярным у 119/197 (60,4%), через 80–90 дней – у 173/197 (87,81%) (табл. 3). Значительно уменьшилась частота скудных менструальных выделений – в 3,6 раза. При первичном обращении менструации были скудными у 25/197 (12,69%), на 2-м визите – у 7/197 (3,55%) женщин.

В течение 80–90 дней наблюдалась редукция массы тела у женщин, принимавших Дикироген. Количество женщин с ожирением 2-й степени уменьшилось с 7,1 до 4,56%, с ожирением 1-й степени – с 26,41 до 18,29%. Таким образом, пациентки с ожирением перешли в группу женщин с избыточной массой тела; количество их увеличилось с 60,4 до 64,97%. В 2 раза больше стало женщин с нормальной массой тела: на 1-м визите их было 6,09%, на 2-м – 12,18% (рисунок).

Таблица 1. Объем и периодичность осмотров и обследования пациенток, включенных в исследование

Параметры наблюдения	Визит 1	Визит 2	Каждый цикл
Оценка ИМТ, ОТ	x	x	
ЛГ, ФСГ, свободный тестостерон, эстрадиол	x	x	
Ультразвуковое исследование органов малого таза	x	x	
Тест на овуляцию			x
Глюкоза крови натощак	x	x	
Ведение менструального календаря			x
Сбор и оценка информации о нежелательных явлениях		x	

Таблица 2. Результаты изменения массы тела, ИМТ, ОТ у обследуемых пациенток

Визиты		Изменение параметра	p
1	2		
Масса тела, кг			
80,18 (10,84)	77,45 (9,97)	-2,5	0,175
ИМТ, кг/м²			
28,7 (27,2; 30,5)	28,02 (26,13; 29,65)	-0,5	0,001
ОТ, см			
88 (81; 94)	86,25 (79,0; 93,0)	-1,75	0,001

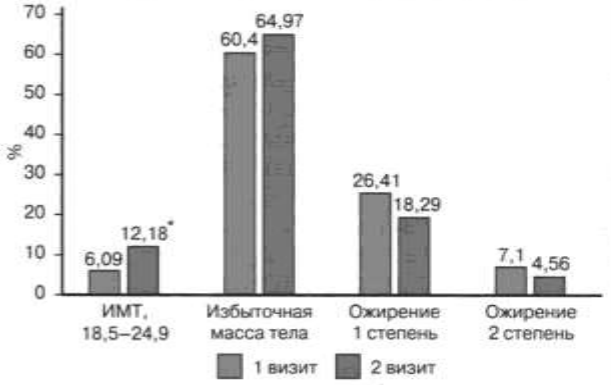
Таблица 3. Данные изменения параметров менструального цикла у обследуемых женщин

Параметры менструального цикла	Визиты		*p*
	1	2	
Регулярный, *n* (%)	119/197 (60,4)	173/197 (87,81)	0,0001
Продолжительность, дни	34 (30; 40)	30,5 (28,5; 33,0)	0,0001

Таблица 4. Результаты показателей гормонов сыворотки крови и глюкозы сыворотки крови (натощак)

Гормоны	Визиты		*p*
	1	2	
ЛГ, мЕд/мл	8,45 (3,91)	7,14 (3,21)	<0,0001
ФСГ, мМЕ/мл	5,97 (2,04)	5,9 (4,66)	<0,0001
ЛГ/ФСГ	1,4 (0,9; 2,0)	1,2 (0,8; 1,6)	<0,0001
Свободный тестостерон, пг/мл	1,67 (0,9; 2,2)	1,3 (0,89; 2,06)	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,5; 5,5)	4,8 (4,2; 5,0)	<0,0001

Рисунок. Динамика ИМТ, избыточной массы тела и ожирения в когорте наблюдаемых женщин (* – *p*<0,001)



В течение периода наблюдения уменьшилось содержание ЛГ с 8,45 (3,91) до 7,14 (3,21) мЕД/мл и отношение ЛГ/ФСГ – с 1,4 (0,9; 2,0) до 1,2 (0,8; 1,6) (p<0,0001). Значительно уменьшилось среднее значение глюкозы сыворотки крови натощак – с 5,0 (4,5; 5,5) до 4,8 (4,2; 5,0) ммоль/л (p<0,0001) и количество женщин с уровнем глюкозы (натощак) выше 5,1 ммоль/л – с 37,2 до 12,1%, т.е. в 3,07 раза.

В течение 80–90 дней беременность наступила у 30/197 (15,2%) пациенток, тест на овуляцию ко 2-му визиту был положительным у 96/197 (48,73%) женщин.

Обсуждение

Около половины женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, имеют избыточную массу тела и ожирение [1, 15]. Это неблагоприятно влияет на репродуктивное здоровье и нередко приводит к аномальным маточным кровотечениям [1] и дефициту железа [16], нарушениям овуляции, бесплодию и ранним потерям беременности [17]. Наиболее яркий пример хронической ановуляции у женщин – это СПЯ с избыточной масой тела и ожирением [18]. Исследования Chavarro J.E. et al. [19] и Rich-Edwards J.W. et al. [20] выявили взаимосвязь между величиной ИМТ и относительным риском нарушений овуляции, поскольку имела место корреляция между избыточной массой тела и уровнем ЛГ. Нарушения пульсовой секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у лиц с избыточной массой тела могут усугубляться сопутствующей тканевой инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, что может потенцировать действие ЛГ на гранулезные клетки фолликула и повышать вероятность преждевременной лютеинизации [18]. Кроме того, нарушение секреции жировой тканью адипокинов, в частности лептина, концентрация которого значительно повышена у женщин с ожирением, также неблагоприятно влияет на процессы овуляции [21]. Уровни лептина варьируют в зависимости от фазы менструального цикла, а это означает, что он играет значительную роль в регуляции гормонального баланса у женщин и необходим для овуляции [22]. Адипокин стимулирует гипофиз к секреции ЛГ, а также может активировать рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию ЛГ [23]. Таким образом, снижение массы тела до зачатия у женщин с избыточной массой тела является одним из ключевых элементов, ведущих к успеху в зачатии за счет регулирования гормонального баланса, снижения концентрации лептина и индукции спонтанной овуляции [24–26]. У женщин с ожирением обычно наблюдается снижение концентрации адипонектина, действие которого в основном связано с повышением чувствительности тканей к инсулину [21]. Считается, что этот адипокин взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью и регулирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона. Адипонектин может также усиливать экспрессию инсулиновых рецепторов яичников и снижать синтез андрогенов в яичниках, что может привести к восстановлению овуляции, особенно у женщин с СПЯ [27].

К отсутствию овуляцию также приводят повышенный уровень андрогенов и ЛГ в сыворотке крови при нормальном или слегка сниженном уровне ФСГ, что необходимо для пролиферации гранулезных клеток яичников. Таким образом, роль ЛГ представляется значимой в механизме нарушений овуляции [18]. Кроме того, высокая частота пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона приводит к нарушению соотношения ЛГ/ФСГ. Антральные фолликулы, не способные перейти в преовуляторную фазу у женщин с СПЯ и ожирением, чувствительны к действию ФСГ. Нормализация его уровня обычно приводит к восстановлению овуляцию и фертильности [18]. Результаты исследования Teede H. et al. [28] дополнительно указали на ключевую роль антимюллерова гормона, продуцируемого преантральными и антральными фолликулами, в генезе аномальной активности гонадотропин-рилизинг-гормона и, как следствие, увеличении ЛГ и андрогенов. Известно также, что повышенный уровень андрогенов в крови, воздействуя на многочисленные метаболические пути, может привести к преждевременной остановке пролиферации гранулезных клеток, что приводит к отсутствию образования доминантных фолликулов [18].

Открытие инозитола относится к 1850 г., однако в начале XXI в. было обнаружено его участие в передаче эндокринных сигналов; наиболее интересным с терапевтической точки зрения явилось инсулин-сенсибилизирующее действие. Инозитол входит в состав фосфолипидов клеточных мембран и является важным компонентом поддержания структуры клеток [29]. Он существует в форме девяти стереоизомеров и преимущественно представлен МИ и ДХИ. Помимо функции мессенджеров в передаче сигнала инсулина и участия в метаболизме глюкозы, инозитолы связаны с репродуктивной системой, действуя как модуляторы стероидогенеза. МИ является вторичным мессенджером ФСГ и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллерова гормона, играет ключевую роль в развитии и транспорте зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов [30]. Исследование Ravanos K. et al. [31] убедительно показало, что соотношение МИ:ДХИ в фолликулярной жидкости значительно выше в образцах бластоцист хорошего качества. Клинические исследования эффективности МИ в программах ВРТ у женщин с СПЯ [32] также продемонстрировали, что прием МИ с фолиевой кислотой в цикле стимуляции значительно снижает общую дозу гонадотропинов, продолжительность стимуляции и увеличивает частоту наступления беременности в сравнении с теми, кто принимал фолиевую кислоту без МИ. ДХИ нейтрализует стимулирующее действие инсулина на стероидогенез и выработку андрогенов тека-клетками яичников. ДХИ дозозависимо уменьшает повышенную под действием инсулина экспрессию генов ферментов стероидогенеза [33].

Результаты нашего исследования показали, что у женщин с избыточной массой тела и ожирением с жалобами на ненаступление беременности и отсутствием овуляции применение в качестве нутритивной поддержки биологически активной добавки к пище «Дикироген» в сочетании с комплексной терапией (диета+физическая активность) привело к снижению массы тела на 2,5 кг, уменьшению ИМТ в среднем на 0,5 см и уменьшению ОТ на 1,75 см. Количество женщин с ожирением 2-й степени уменьшилась в 1,55 раза; с ожирением 1-й степени – в 1,4 раза. Пациентки с ожирением перешли в группу женщин с избыточной массой тела; количество их увеличилось с 60,4 до 64,97%; в 2 раза больше стало женщин с нормальной массой тела.

Уменьшение массы тела, ИМТ, ОТ привело к тому, что нормальный менструальный цикл ко 2-му визиту встречался в 1,41 раза чаще. Значительно уменьшилась частота скудных менструальных выделений – в 3,6 раза. В течение периода наблюдения уменьшилось содержание ЛГ – с 8,45 (3,91) до 7,14 (3,21) мЕД/мл и отношение ЛГ/ФСГ – с 1,4 (0,9; 2,0) до 1,2 (0,8; 1,6) (p<0,0001). Значительно уменьшилось среднее значение глюкозы сыворотки крови натощак – с 5,0 (4,5; 5,5) до 4,8 (4,2; 5,0) ммоль/л (p<0,0001) и количество женщин с уровнем глюкозы натощак выше 5,1 ммоль/мл – в 3,07 раза.

В течение 80–90 дней наблюдения беременность наступила у 30/197 (15,2%) пациенток, тест на овуляцию ко второму визиту был положительным у 96/197 (48,73%) женщин.

Заключение

Модификация образа жизни (физические упражнения и коррекция питания) с введением в рацион биологически активной добавки к пище «Дикироген» приводило к снижению массы тела, нормализации менструального цикла, снижению содержания глюкозы (натощак) в сыворотке крови, изменению соотношения ФСГ/ЛГ и снижению ЛГ, а также наступлению беременности у 15,2% пациенток, положительному тесту на овуляцию у половины из них (48,73%) при хорошей переносимости (побочные эффекты не были зарегистрированы). Женщинам с ожирением и избыточной массой тела, с жалобами на отсутствие овуляции и ненаступление беременности мы рекомендуем комплексную терапию, включающую диету, физические нагрузки и биологически активную добавку к пище «Дикироген», содержащую МИ и ДХИ в соотношении 5:1, фолиевую кислоту и марганец в форме органической соли.

Литература/References

1. *Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Котайш Г.А.*, ред. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 528с. [Radzinsky V.E., Botasheva T.L., Kotaysh G.A., ed. Obesity. Diabetes. Pregnancy. Versions and contraversions. Clinical practices. Perspectives. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 528 p. (in Russian)].

2. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent pregnancy loss. 2017. Available at: https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx
3. *Gomes-Serrano M., Ponath V., Preuber C., von Strandmann E.P.* Beyond the extracellular vesicles: technical hurdles, achieved goals and current challenges when working on adipose cells. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(7): 2262. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22073362.
4. *Ferrazzi E., Sears B.* Metabolic syndrom and complications of pregnancy. Springer; 2015. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-16853-1.
5. *Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T., Tonstad S.* Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014; 311(15): 1538-46. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.2269.
6. *Willis D., Mason H., Gilling Smith C., Franks S.* Modulation by insulin of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 81(1): 302-9. https://dx.doi.org/10.1210/jc.81.1.302.
7. *Hillier S.G.* Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. Hum. Reprod. 1994; 99(2): 188-91. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138480.
8. *Franks S., Robinson S., Willis D.* Nutrition, insulin and polycistic ovary syndrome. Rev. Reprod. 1996; 1: 47-53. https://dx.doi.org/10.1530/ror.0.0010047.
9. *Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Удовиченко М.А.* Неиспользованные возможности коррекции эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 140-7. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.140-147. [Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Udovichenko M.A. Unused opportunities for correction of endocrine and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2019; (10): 140-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.140-147.
10. *Regidor P.-A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R.* Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2018; 34(2): /j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. https://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2017-0067.
11. International evidence-based guideline for the assestment and managment of policistic ovary syndrome. 2018. Available at: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
12. *Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В.* Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов. Доктор. Ру. 2020; 19(6): 30-5. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35. [Radzinsky V.E., Soloviova A.V., Kuznetsova O.A., Smirnova T.V. Preconception Care: Proven Benefits. Essential Micronutrients as Part of Multivitamin Combinations. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 30-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.
13. *Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Громова О.А.* Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2020; 19(5): 57-69. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-57-69. [Torshin I.Yu., Mayorova L.A., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Gromova O.A. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myo-inositol and D-chiro-inositol in females with reproductive system disorders. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020; 19(5): 57-69. (in Russian). https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-57-69.
14. *Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.*; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int. J. Gynecol. Obstet. 2018; 143(3): 393-408. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12666.
15. *Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А.* Беременность и роды у женщин с железодефицитной анемией легкой степени, выявленной в I триместре. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 9(3, Приложение): 6-13. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13. [Radzinsky V.E., Solovieva A.V., Aleinikova E.Yu., Smirnova T.V., Kuznetsova O.A. Pregnancy and childbirth in women with mild iron-deficiency anemia diagnosed in the first trimester. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2021; 9(3) Supplement: 6-13. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13.
16. *Радзинский В.Е.*, ред. Анемии и репродуктивное здоровье. М.: Status Praesens; 2019. 200 с. [Radzinsky V.E., ed. Anemia and reproductive health. Moscow: Status Praesens; 2019. 200 p. (in Russian)].
17. *Vahratian A., Smith Y.R.* Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? Hum. Reprod. 2009; 24(7): 1532-7. http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep057.
18. *Franks S., Hardy K.* What causes anovulation in polycystic ovary syndrome? Curr. Opin. Endocr. Metab. Res. 2020; 12: 59-65. https://dx.doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.001.
19. *Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A., Willett W.C.* Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. Obstet. Gynecol. 2007; 110(5): 1050-8. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000287293.25465.e1.
20. *Rich-Edwards J.W., Spiegelman D., Garland M., Hertzmark E., Hunter D.J., Colditz G.A.* et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. 2002; 13(2): 184-90. https://dx.doi.org/10.1097/00001648-200203000-00013.
21. *Obirikorang C., Owiredu W.K.B.A., Adu-Afram S., Acheampong E., Asamoah E.A., Antwi-Boasiakoh E.K., Owiredu E.* Assessing the variability and predictability of adipokines (adiponectin, leptin, resistin and their ratios) in non-obese and obese women with anovulatory polycystic ovary syndrome. BMC Res. Notes. 2019; 12(1): 513-21. https://dx.doi.org/10.1186/s13104-019-4546-z.
22. *Sylvia K.E., Lorenz T.K., Heiman J.R., Demas G.E.* Physiological predictors of leptin vary during menses and ovulation in healthy women. Reprod. Biol. 2018; 18(1): 132-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2018.01.011.
23. *Ahrens K., Mumford S.L., Schliep K.C., Kissell K.A., Perkins N.J., Wactawski-Wende J., Schisterman E.F.* Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(3): 248-e1. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.009.
24. *Boyd M., Ziegler J.* Polycystic ovary syndrome, fertility, diet, and lifestyle modifications: a review of the current evidence. Top. Clin. Nutr. 2019; 34(1): 14-30. https://dx.doi.org/10.1097/TIN.0000000000000161.
25. *McGrice M., Porter J.* The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. Nutrients. 2017; 9(3): 204. https://dx.doi.org/10.3390/nu9030204.
26. *Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S.* et al. Polycystic ovary syndrome. Nat. Rev. Dis. Prim. 2016; 2: 16057. https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.57.
27. *Barbe A., Bongrani A., Mellouk N., Estienne A., Kurowska P., Grandhaye J.* et al. Mechanisms of adiponectin action in fertility: an overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(7): 1526. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20071526.
28. *Teede H., Misso M., Tassone E.C., Dewailly D., Ng E.H., Azziz R.* et al. Anti-mullerian hormone in PCOS: A review informing international guidelines. Trends Endocrinol. Metabol. 2019; 30(7): 467-78. https://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006.
29. *Majunder A.L., Biswas B.B.*, eds. Biology of inositols and phosphoinositides. Series: Subcellular biochemistry. Springer; 2006 January; vol.39. https://dx.doi.org/10.1007/0-387-27600-9.

30. *Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D.* Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(9): 690-5. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1188282.
31. *Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T., Goudakou M., Prapas N.* Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21(23): 5491-8. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201712_13940.
32. *Özay Ö.E., Özay A.C., Çağlıyan E., Okyay R.E., Gülekli B.* Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled, randomized trial. Gynecol. Endocrinol. 2017; 33(7): 524-8. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1296127.
33. *Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., Lui J., Xella S., Marsella T.* et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. Reprod. Biol. Endocrinol. 2016; 14(1): 52. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2.

Поступила 08.12.2022
Принята в печать 24.01.2023
Received 08.12.2022
Accepted 24.01.2023

Сведения об авторах:
Радзинский Виктор Евсеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт РУДН, radzinsky@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4956-0466, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт РУДН, av_soloveva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6711-1563, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Кулешов Виталий Михайлович, д.м.н., Заслуженный врач РФ, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГМУ Минздрава России, kuleshov_vm@mail.ru, 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Каткова Надежда Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, katkova_nu@inbox.ru, SPIN-код: 7967-5759, Author ID: 340045, 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Мингалева Наталья Вячеславовна, д.м.н., главный внештатный специалист по амбулаторной акушерско-гинекологической помощи Минздрава Краснодарского края; профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, КубГМУ Минздрава России, mingalevaN008@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5440-3145, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
Коротких Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, korotkikh_1950@mail.ru, 394066, Россия, Воронеж, Московский пр-т, д. 151.
Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, УрГМУ Минздрава России, oboskalova.tat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0711-7896, SPIN: 9364-2321, 620219, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Воронцова Анна Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, УрГМУ Минздрава России, a_valerevna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0509-3328; SPIN: 1556-6528; Author ID: 849586; Scopus Author ID: 57200595728, 620219, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Authors' information:
Viktor E. Radzinsky, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), radzinsky@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4956-0466, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
Alina V. Solovyeva, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), av_soloveva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6711-1563, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8.
Vitaliy M. Kuleshov, Dr. Med. Sci., Professor, Professor at the Obstetrics and Gynecology Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, kuleshov_vm@mail.ru, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny prospect, 52.
Nadezhda Yu. Katkova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Vocational Education, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, katkova_nu@inbox.ru, SPIN-код: 7967-5759, Author ID: 340045, 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sqr., 10/1.
Natalya V. Mingaleva, Dr. Med. Sci., Chief Freelance Specialist in Outpatient Obstetric and Gynecological Care of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, mingalevaN008@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5440-3145, 350063, Russia, Krasnodar, M. Sedin str., 4.
Irina N. Korotkikh, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, korotkikh_1950@mail.ru, 394066, Russia, Voronezh, Moskovsky Ave., 151.
Tatyana A. Oboskalova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, oboskalova.tat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0711-7896, SPIN: 9364-2321, 620219, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 3.
Anna V. Vorontsova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, a_valerevna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0509-3328620219, 620219, Russia, Ekaterinburg, Repin str., 3.

- уникальное сочетание двух активных форм: **миоинозитола** и **D-хироинозитола**
- действие инозитола усилено **марганцем** и **фолиевой** кислотой
- **менструальный календарик** в каждой упаковке в подарок

реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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.

И.В. САВЕЛЬЕВА, Н.В. НОСОВА, Е.А. БУХАРОВА, Е.Г. ПРОДАНЧУК, Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ

КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Цель: *Оценить эффективность коррекции железодефицитных состояний (ЖДС) при хронических аномальных маточных кровотечениях (АМК) у пациенток репродуктивного возраста.*

Материалы и методы: *В исследование включены 155 пациенток с хроническим АМК: в 1-ю группу вошли 53 пациентки с латентным дефицитом железа, во 2-ю группу – 58 женщин с железодефицитной анемией (ЖДА) легкой степени, в 3-ю группу – 44 пациентки с ЖДА средней степени. Методы исследования включали определение уровня сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритин и показатели общего анализа крови – гемоглобин, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов, содержание гемоглобина в эритроците в сыворотке крови. Лечение ЖДС проводилось с использованием комплексного препарата, содержащего железа фумарат и фолиевую кислоту (Ферретаб комп.), в течение 12 и 24 недель. Оценка исходов терапии базировалась на определении уровней гемоглобина, ферритина и клинической оценке жалоб, потенциально связанных с дефицитом железа.*

Результаты: *Установлено, что эффективная коррекция ЖДС при хронических АМК у пациенток репродуктивного возраста может быть достигнута рутинным назначением препарата, содержащего железа фумарат и фолиевую кислоту (Ферретаб комп.) с учетом его эффективности и хорошей переносимости, определяющей приверженность к терапии. Через 12 недель приема указанного препарата отмечались повышение уровней гемоглобина и ферритина в 1-й и 2-й группе пациенток, а также статистически значимое повышение уровня гемоглобина у пациенток 3-й группы (p=0,01). Кроме того, зафиксировано купирование общих симптомов анемии у всех женщин, включенных в исследование.*

Заключение: *Применение комплекса «Ферретаб комп.» эффективно восстанавливает уровень гемоглобина и запасы железа у пациенток с ЖДС при хронических АМК. Указанная комбинация имеет преимущества для назначения при ЖДС, т.к. фолиевая кислота является синергистом железа в осуществлении эритропоэза, а также в связи с необходимостью поддержки оптимального уровня фолатов в сыворотке крови у пациенток репродуктивного возраста.*

Ключевые слова: *аномальные маточные кровотечения, латентный дефицит железа, железодефицитная анемия, пероральные препараты железа.*

Вклад авторов: Савельева И.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Носова Н.В., Бухарова Е.А., Проданчук Е.Г., Галянская Е.Г.– сбор и обработка материалов, статистическая обработка материалов, написание текста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: Финансирование данной работы не проводилось.

Одобрение Этического комитета: Исследование одобрено решением этического комитета Омского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 11 от 16.09.2022 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: Савельева И.В., Носова Н.В., Бухарова Е.А., Проданчук Е.Г., Галянская Е.Г. Коррекция железодефицитных состояний у пациенток репродуктивного возраста с хроническими аномальными маточными кровотечениями. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 93-98

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.12

I.V. SAVELYEVA, N.V. NOSOVA, E.A. BUKHAROVA, E.G. PRODANCHUK, E.G. GALYANSKAYA

CORRECTION OF IRON DEFICIENCY STATES IN REPRODUCTIVE-AGED PATIENTS WITH CHRONIC ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Omsk State Medical University Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

Objective: *To evaluate the effectiveness of correcting iron deficiency states (IDS) in chronic abnormal uterine bleeding (AUB) in reproductive-aged patients.*

Materials and methods: *The investigation enrolled 155 patients with chronic AUB. Group 1 included 53 patients with latent iron deficiency (LID); Group 2 consisted of 58 women with mild iron deficiency anemia (IDA); Group 3 comprised 44 patients with moderate IDA. The investigation methods included the determination of the level of serum iron (SI), total serum iron-binding capacity (TSIC), ferritin, and complete blood cell count parameters (hemoglobin, red blood cell count, mean corpuscular volume (MCV), cellular hemoglobin content (CHC) in serum). IDS was treated with a combination agent containing ferrous fumarate and folic acid (Ferretab comp.) for 12 and 24 weeks. Therapy outcome assessments were based on determination of hemoglobin and ferritin levels and on clinical evaluation of complaints potentially associated with iron deficiency.*

Results: *It was established that effective correction of IDS in chronic AUB in reproductive-aged patients could be achieved by routine administration of the drug containing ferrous fumarate and folic acid (Ferretab comp.), by taking into account its efficacy and good tolerability, which determined adherence to therapy. After 12 weeks of taking this drug, there was a rise in hemoglobin and ferritin levels in Groups 1 and 2 and a statistically significant increase in hemoglobin levels in Group 3 (p=0.01). In addition, the common symptoms of anemia were recorded to be relieved in all the women included in the investigation.*

Conclusion: *The combination drug Ferretab comp. is effective in restoring hemoglobin levels and iron stores in patients with IDS in chronic AUB. This combination drug has prescription benefits for IDS, since folic acid is an iron synergist for erythropoiesis and also due to the need to maintain optimal serum folate levels in reproductive-aged patients.*

Keywords: *abnormal uterine bleeding, latent iron deficiency, iron deficiency anemia, oral iron agents.*

Authors' contributions: Savelyeva I.V. – concept and design of the investigation, editing; Nosova N.V., Bukharova E.A., Prodanchuk E.G., Galyanskaya E.G. – material collection and processing, statistical data processing, writing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: This investigation has not been sponsored.
Ethical Approval: The investigation has been approved by the Ethics Committee, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Minutes No. 11 dated September 16, 2022).
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: Savelyeva I.V., Nosova N.V., Bukharova E.A., Prodanchuk E.G., Galyanskaya E.G. Correction of iron deficiency states in reproductive-aged patients with chronic abnormal uterine bleeding. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 93-98 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.12

Аномальные маточные кровотечения (АМК) у пациенток репродуктивного возраста встречаются с частотой до 30% и отрицательно влияют на качество жизни женщин [1]. Причинами АМК может быть как органическая патология, так и неорганическая [2]. В 2011 г. была разработана «Классификационная система FIGO (PALM-COEIN) причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста», которая в 2018 г. была пересмотрена [3, 4]. Межменструальные кровотечения на фоне регулярного цикла более характерны для полипов эндометрия, хронического эндометрита и овуляторной дисфункции. Нерегулярные, непрогнозируемые длительные и/или обильные кровянистые выделения, чаще возникающие после задержек менструаций, более характерны для гиперплазии эндометрия [2].

В то же время по-прежнему глобальной проблемой здравоохранения во всем мире является анемия. Причем женщины страдают этим заболеванием чаще мужчин [5]. Наиболее частой причиной анемии является дефицит железа [6]. В свою очередь, причиной дефицита железа у женщин в большинстве случаев становится кровопотеря, связанная с нарушением менструального цикла [5, 6]. Общеизвестен тот факт, что железодефицитные состояния (ЖДС) коррелируют с нарушениями когнитивной функции, еще более существенно ухудшают качество жизни и сопровождаются снижением работоспособности [7]. При этом латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА) у женщин могут долго оставаться без коррекции: после выписки из стационара за медицинской помощью к гинекологу в амбулаторных условиях пациентки обращаются редко, считая достигнутый в стационаре гемостаз единственно необходимым методом лечения. Как результат – пациентки репродуктивного трудоспособного возраста с симптомами гипоксии на фоне тяжелой анемии приходят на прием к терапевту.

Цель исследования: оценить эффективность коррекции ЖДС при хронических АМК у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Проведено исследование, в которое включены 155 женщин репродуктивного возраста, госпитализированных с хроническим АМК в отделение гинекологии БУЗ Омской области «Клинический родильный дом №6». Из них 53 пациентки были с диагностированным ЛДЖ (1-я группа) и 102 женщины – с ЖДА (2-я группа – 58 пациенток с ЖДА легкой степени, 3-я группа – 44 пациентки с ЖДА средней степени) (табл. 1).

Критерии включения: возраст 18–45 лет; подписанное информированное согласие пациентки на участие в исследовании; диагностированное хроническое АМК (кровотечение, чрезмерное по продолжительности, объему и/или частоте, повторяющееся более 3 месяцев).

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 45 лет; отказ пациентки от участия в исследовании; олиго- и аменорея; беременность; менопауза и кровотечение в постменопаузе; острые заболевания или обострение хронических заболеваний в течение 6 месяцев до исследования; применение гормональных препаратов (в том числе препаратов гормональной контрацепции и менопаузальной или заместительной гормональной терапии), кровоостанавливающих лекарственных средств, витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок к пище или препаратов железа в течение 6 месяцев до исследования.

Клинико-анамнестическое обследование включало опрос с уточнением репродуктивного анамнеза, наличия соматических и гинекологических заболеваний. Общеклинические методы лабораторного обследования включали определение уровня сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), ферритина и показателей общего анализа крови – гемоглобина, количества эритроцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), содержания гемоглобина в эритроците (MCH). ЖДА легкой степени диагностировалась при концентрации гемоглобина 91–119 г/л и уровне ферритина <15 мкг/л; ЖДА средней степени фиксировали при уровне гемоглобина 90–71 г/л и уровне ферритина <15 мкг/л. При уровне гемоглобина ⩾120 г/л ЛДЖ устанавливали по изменению уровня ферритина <30 мкг/л [8, 9].

Для лечения ЖДС использовали препарат «Ферретаб комп.», содержащий в одной капсуле для перорального приема 163,56 мг железа фумарата (эквивалентно 50 мг железа) и фолиевую кислоту 500 мкг. Режим терапии выбирался в зависимости от диагноза: ЛДЖ – суточная доза 1 капсула; ЖДА легкой степени – суточная доза 2 капсулы; ЖДА средней степени – суточная доза 3 капсулы.

Эффективность лечения оценивалась через 4 и 12 недель в 1-й и 2-й группе пациенток и через 4, 12 и 24 недели у пациенток 3-й группы. Клинический и лабораторный контроль включал оценку жалоб, связанных с ЖДС, концентрацию гемоглобина и ферритина.

Статистический анализ

Анализ выполнялся с использованием программного пакета Statistica 10.0 Rus. Проверка нормальности распределения выполнялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данных они представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, определяли медиану (Me) и интерквартильный интервал (25; 27). Качественные признаки представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами. При сравнении 3 и более зависимых групп по количественным признакам применялся одномерный дисперсионный анализ повторных наблюдений (ANOVA). Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят за $p<0,05$.

Результаты

Анализ эффективности лечения ЖДС выполнялся среди всех включенных в исследование пациенток, соответствующих критериям включения. Группы исследованных были репрезентативны по возрасту (p=0,32): пациентки 1-й группы составляли возрастную группу от 28 до 42 лет (32,2; 39,4), 2-й группы – от 26 до 45 лет (28,5; 34,9), возраст пациенток 3-й группы составлял от 30 до 45 лет (34,7; 43,4). К младшей возрастной группе от 18 до 25 лет принадлежали 12/155 (7,8%) пациенток, к группе от 26 до 33 лет – 38/155 (24,5 %), от 34 до 40 лет – 43/155 (27,7%), от 40 до 45 лет – 62/155 (40,0%) женщины. Исходные данные пациенток представлены в таблице 2.

Анализ акушерского анамнеза у пациенток исследуемых групп также не выявил статистически значимых различий (p=0,14): среди пациенток 1-й группы роды в анамнезе были у 35/53 (66,0%) женщин, во 2-й группе – у 37/58 (63,6%), в 3-й группе – у 28/44 (63,6%) пациенток. Среди включенных в исследование 27/155 (17,4%) не имели беременностей, у 28/155 (18,1%)

Таблица 1. Концентрация гемоглобина и ферритина в исследуемых группах

Группы обследованных / Показатель	1-я группа, n=53		2-я группа, n=58		3-я группа, n=44	
	M	SD	M	SD	M	SD
Концентрация гемоглобина, г/л	125,1	4,1	103,1	6,1	84,5	3,5
Концентрация ферритина, мкг/л	19,2	3,2	9,6	3,7	7,6	3,3

пациенток в анамнезе отмечалось спонтанное или искусственное прерывание беременности.

Сопутствующая экстрагенитальная патология отмечалась у 64 (41,3%) женщин, включенных в исследование. Чаще других в исследуемых группах регистрировались заболевания мочевыводящих путей (у 9/53 (9,4%) пациенток 1-й группы, 12/58 (20,7%) женщин во 2-й группе и 10/44 (22,7%) обследованных 3-й группы), артериальная гипертензия (5/53 (9,4%), 7/58 (12,1%), 7/44 (15,9%) соответственно) и болезни ЛОР-органов (5/53 (9,4%), 4/58 (6,9%), 5/4 (11,4%) соответственно). Патология щитовидной железы встречалась у 3/53 (5,7%) женщин 1-й группы, 4/58 (6,9%) женщин 2-й группы и у 4/44 (9,1%) обследованных 3-й группы. Чуть чаще соматически заболевания выявлены в группе 3, однако статистически значимых различий с группами 1 и 2 не получено (p=0,73 и 0,21 соответственно).

При госпитализации пациентки предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей. Симптомы, потенциально связанные с дефицитом железа, испытывали 77/155 (49,7%) пациенток: усталость, снижение работоспособности – 71/155 (45,8%); эпизоды головокружения, головную боль – 31/155 (20,0%); шум в ушах – 12/155 (7,7%); учащенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха – 15/155 (9,7 %); извращение вкуса и обоняния (тяга к несъедобным продуктам и резким химическим запахам) – 12/155 (7,7%); выпадение волос, ломкость ногтей – 22/155 (14,2%).

Почти половина – 77/155 (49,7%) женщин сообщили, что ранее никогда не обследовались на предмет диагностики дефицита железа. Среди 78/155 (54,0%) пациенток, которым указанное исследование проводилось, ЖДА или дефицит железа вне беременности был установлен у 51/78 (65,4%), при этом только 38/78 (48,7%) из них получали лечение препаратами железа, в течение 6 месяцев до включения в исследование никакие железосодержащие лекарственные средства и биологически активные добавки указанные женщины не принимали.

Исходные средние значения концентрации гемоглобина и ферритина в исследуемых группах представлены в таблице 1. Всем пациенткам была назначена комплексная терапия, включающая транексамовую кислоту (суточная доза 3–4,5 г) и Ферретаб комп. по 1–3 капсулы в день (50–150 мг элементарного железа + 0,5–1,5 мг фолиевой кислоты) в зависимости от текущего статуса (ЛДЖ или ЖДА). Кроме того, 123/155 (79,4%) пациенткам было выполнено выскабливание стенок полости матки под контролем гистероскопии: 37 пациенткам 1-й группы, 42 – группы 2 и всем женщинам 3-й группы. Результаты гистологического исследования эндометрия показали, что чаще других хронические АМК возникали на фоне полипа эндометрия (у 17/37 (45,9%) пациенток 1-й группы, 20/42 (47,6%) женщин во 2-й группе и 23/44 (52,3%) обследованных 3-й группы), гиперплазии эндометрия без атипии (10/37 (27,1%), 14/42 (33,3%), 8/44 (18,2%) соответственно) и хронического эндометрита (5/37 (13,5%), 6/42 (14,3%), 11/44 (25,0%) соответственно). Эндометрий соответствовал фазе менструального цикла у 5/37 (13,5%) женщин 1-й группы, 2/42 (4,8%) женщин 2-й группы и у 2/44 (4,5%) обследованных 3-й группы. Полученные данные соответствуют данным литературы. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что хронические АМК характерны для полипов эндометрия, хронического

Таблица 2. Исходные данные пациенток, включенных в исследование

Демографические и антропометрические данные		
Возраст, лет		38,2 (32,8; 41,0)
Масса тела, кг		65,1 (61,7; 72,1)
Рост, см		164,5(162,3; 167,0)
ИМТ, кг/м²		23,8 (20,2; 27,1)
Данные анамнеза		
Акушерский анамнез	Количество беременностей: 1 2 и более	 82/155 (52,9%) 46/155 (29,7%)
	Наличие мед. абортов: 1 2 и более	 9/155 (5,8%) 8/155 (5,2%)
	Самопроизвольный выкидыш	11/155 (7,1%)
	Количество родов: 1 2 и более	 62/155 (40,0%) 38/155 (24,5%)
Экстрагенитальная патология	Артериальная гипертензия	19/155 (12,3%)
	Заболевания сердца	2/155 (1,3%)
	Заболевания ЖКТ	12/155 (7,7%)
	Заболевания МВП	31/155 (20,0%)
	Заболевания ЛОР-органов	14/155 (9,0%)
	Заболевания щитовидной железы	11/155 (7,1%)

Таблица 3. Динамика повышения уровней гемоглобина и ферритина в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп

Показатель / Группы обследованных	1-я группа, n=53		2-я группа, n=58		3-я группа, n=44	
	M	SD	M	SD	M	SD
Гемоглобин, г/л						
исходно	125,1	4,1	103,1	6,1	84,5	3,6
через 4 нед.	128,8	3,6	115,8	3,6	112,6	8,2
через 12 нед.	129,1	3,6	127,5	4,9	117,5	4,6
через 24 нед.	–	–	–	–	122,2	5,2
Ферритин, мкг/л						
исходно	19,3	3,2	9,7	3,7	7,6	3,3
через 4 нед.	26,1	1,5	21,9	6,3	10,5	1,4
через 12 нед.	39,3	6,1	36,6	6,8	14,2	2,8
через 24 нед.	–	–	–	–	36,1	7,1

эндометрита, овуляторной дисфункции и гиперплазии эндометрия [2].

Пациентки с ЛДЖ (n=53) получали 100 мг элементарного железа и 1 мг фолиевой кислоты в двух капсулах препарата «Ферретаб комп.». Средняя концентрация гемоглобина в данной группе повысилась на фоне 12-недельного курса терапии с 125,1 (4,1) г/л до 129,0 (3,6) г/л (p<0,05), концентрация ферритина – с 19,2 (3,2) мкг/л до 39,3 (6,1) мкг/л (p<0,05). Женщины с концентрацией ферритина ниже 30 мкг/л продолжили прием препарата «Ферретаб комп.» по 1 капсуле в день до достижения целевых значений показателя запаса железа.

Женщины с ЖДА легкой (n=58) и средней степени (n=44) получали соответственно 100 и 150 мг элементарного железа в составе препарата «Ферретаб комп.». в течение 12 недель. В результате терапии было отмечено повышение концентрации гемоглобина во 2-й группе в среднем с 103,1 (6,1) г/л до 127,5 г/л (4,9) (p<0,001) и ферритина – с 9,7 (3,7) мкг/л до 36,5 (6,8) мкг/л (p<0,001). Терапия была продолжена у женщин, не достигших целевых значений ферритина. Так, все женщины группы 3 получали указанный препарат железа до 24 недель, и за этот промежуток времени концентрация гемоглобина у них повысилась в среднем с 84,5 (3,5) г/л до 122,2 г/л (5,2), p=0,01, а концентрация ферритина – с 7,6 (3,3) мкг/л до 36,0 (7,1) мкг/л (p=0,01) (табл. 3).

Кроме того, через 12 недель лечения была дана оценка динамике симптомов, потенциально связанных с дефицитом железа, у женщин, получавших «Ферретаб комп.» Результаты анализа свидетельствовали о снижении частоты жалоб на усталость и снижение работоспособности в 1,7 раза. Указанная жалоба была зарегистрирована у 71/155 (45,8%) пациентки до начала терапии и у 41/155 (26,5%) женщины через 12 недель после лечения. Кроме того, статистически значимое улучшение получено при оценке жалоб на головокружение, онемение конечностей, шум в ушах и извращение вкуса и обоняния: до начала лечения перечисленные жалобы были выявлены у 31/155 (20,0%), 17/155 (11,0%), 12/155 (7,7%), 12/155 (7,7%) пациенток соответственно. Через 12 недель лечения головокружение сохранялось у 11/155 (7,1%) женщин, онемение конечностей – у 5/155 (3,2%) обследованных, шум в ушах – у 3/155 (1,9%), извращение вкуса и обоняния – у 1/155 (0,6%) пациенток.

Уменьшение симптомов ЖДА на фоне приема препарата «Ферретаб комп.» может свидетельствовать о клинической эффективности антианемической терапии. Нежелательных явлений в исследуемых группах не выявлено, все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата.

Обсуждение

Хронические АМК тесно ассоциированы с железодефицитными состояниями [10]. Распространенность ЖДА и ЛДЖ у женщин репродуктивного возраста заслуживает особого внимания, так как ЖДА является самым частым гематологическим осложнением в акушерстве [11]. Потребность в железе у беременной женщины возрастает на 50%, и его недостаточное поступление может привести к тяжелым последствиям. Поэтому выявление железодефицитных состояний и их своевременная коррекция являются важной составной частью прегравидарной подготовки. Для обеспечения приверженности к терапии оральными препаратами железа следует ориентироваться на выбор препарата с хорошей переносимостью, которая, в свою очередь, обеспечивается несколькими компонентами: возможностью пролонгированного высвобождения активных веществ, особенностями солей, связывающих железо, и других ингредиентов лекарственного средства, вводимых в состав препарата для улучшения усвоения минерала. Одним из обоснованных вариантов выбора клинициста является Ферретаб комп., в состав которого входят органическая соль (фумарат) железа и фолиевая кислота. Совместное применение железа и фолиевой кислоты оправдано не только улучшением всасывания железа, но и самостоятельной ролью фолатов в обеспечении гомеостаза [12]. Согласно рекомендациям ВОЗ, дотация фолиевой кислоты в периконцепционный период и во время беременности может варьиро-

вать от 400 мкг до 5 мг/сут (при высоком риске пороков развития плода) в комплексе с 30–60 мг железа [13]. Этим рекомендациям полностью соответствует состав препарата «Ферретаб комп.»: при терапии ЛДЖ доза фолиевой кислоты в двух капсулах составляет 1 мг, а увеличение фолатной дотации при ЖДА до 1,5 мг обосновано дополнительными нуждами метаболизма и кроветворения, обусловленными наличием манифестного дефицита железа.

Заключение

Таким образом, важной является оценка врачом амбулаторного приема клинического анализа крови с исследованием уровня гемоглобина, количества эритроцитов, MCV, MCH и концентрации ферритина у женщин репродуктивного возраста после госпитализации по поводу АМК. Применение препарата «Ферретаб комп.» является предпочтительным вариантом выбора для пациенток с железодефицитными состояниями благодаря наличию в нем фолиевой кислоты, необходимой женщинам репродуктивного возраста, возможности варьирования дозы и хорошей переносимости.

Литература/References

1. *Соловьева А.В., Чегус Л.А.* Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 29-38. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38. [Solovyeva A.V., Chegus L.A. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age and premenopause. Obstetrics and Gynecology. 2020; (8): 29-38. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения. М.; 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guigelines. Abnormal uterine bleeding. Moscow; 2021. (in Russian)].
3. *Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S.*; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011; 113(1): 3-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
4. *Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.*; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 143(3): 393-408. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12666.
5. *Кузнецова И.В., Беришвили М.В.* Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия у женщин с обильными менструациями. Женская клиника. 2022; 3: 29-37. [Kuznetsova I.V., Berishvili M.V. Latent iron deficiency and iron deficiency anemia in women with copious menstruation. Women's Clinic. 2022; (3): 29-37. (in Russian)].
6. *Camaschella C.* Iron deficiency. Blood. 2019; 133(1): 30-9. https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944.
7. *Friedman A.J., Chen Z., Ford P., Johnson C.A., Lopez A.M., Shander A.* et al. Iron deficiency anemia in women across the life span. J. Womens Health (Larchmt). 2012; 21(12): 1282-9. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2012.3713.
8. *Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M.* Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. Am. J. Clin. Nutr. 2017; 106(Suppl. 6): 1655S-662S. https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.117.156000.
9. *Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z., Flores-Ayala R., Pasricha S.R., Rogers L.M., Namaste S.M.* Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. Am. J. Clin. Nutr. 2017; 106(Suppl. 6): 1626S-33S. https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.117.155937.
10. *Coad J., Pedley K.* Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2014; 244(Suppl.): 82-9. https://dx.doi.org/10.3109/00365513.2014.936694.
11. *Townsley D.M.* Hematological complications of pregnancy. Semin. Hematol. 2013; 50(3): 222-31. https://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.004.
12. *Burdge G.C., Lillycrop K.A.* Folic acid supplementation in pregnancy: Are there devils in the detail? Br. J. Nutr. 2012; 108(11): 1924-30. https://dx.doi.org/10.1017/S0007114512003765.
13. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012.

Поступила 18.01.2023
Принята в печать 27.01.2023
Received 18.01.2023
Accepted 27.01.2023

Сведения об авторах:
Савельева Ирина Вячеславовна, д.н.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(913)654-35-77, saveljeva_iv_omsk@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9342-7342, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Носова Наталья Владимировна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(951)417-44-52, natalya-nosova-85@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2362-5367, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Бухарова Елена Анатольевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(913)661-98-88, buxarova88@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6093-3721, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Проданчук Евгений Гарисловович, к.н.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(913)973-50-33, ompeg@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4498-5836, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Галянская Елена Георгиевна, к.н.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(904)580-63-44, galyanskaya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9603-7363, 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Вячеславовна Савельева, saveljeva_iv_omsk@mail.ru

Authors' information:
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.
Natalya V. Nasova, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(951)417-44-52, natalya-nosova-85@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2362-5367, 644099, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Elena A. Bukharova, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)661-98-88, buxarova88@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6093-3721, 644099, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Eugene G. Prodanchuk, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(913)973-50-33, ompeg@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4498-5836, 644099, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Elena G. Galyanskaya, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(904)580-63-44, galaynskaya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-9603-7363, 644099, Russia, Omsk, Lenina str., 12.
Corresponding author: Irina V. Savelyeva, saveljeva_iv_omsk@mail.ru

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. 555
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферретаб® комп. П N013723/01
3. Адаптировано. Торшин И.Ю. с соавт. Метанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекологии. № 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 содержится: 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 желудочно-кишечного тракта, длительными кровотечениями, несбалан-сированным и неполноценным питанием. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая гемолитическая анемия, талассемии, гемосидероз, гемохроматоз). Нарушение усвоения железа (сидеробластическая 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:** «Л. Форма 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

Главное событие предстоящей весны

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

Конгресс **Право на жизнь**

20–21 апреля 2023

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

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

Регистрация уже открыта!

Отсканируйте QR-код, чтобы перейти на сайт и зарегистрироваться

therighttolife.ru

Проект последипломного образования врачей

gynecology school

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

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Е.И. АБАШОВА[1], М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ[1,2]

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОМЕГА-3) В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) встречается у каждой 5-й женщины репродуктивного возраста. У женщин с СПЯ часто выявляются нарушения углеводного обмена, избыточная масса тела и ожирение. Патогенез СПЯ связан как с инсулинорезистентностью, так и с провоспалительным состоянием, оксидативным стрессом, поддерживающими развитие метаболических нарушений. Известна роль микронутриентов как в коррекции воспалительных и оксидативно-стрессорных состояний, так и в процессах стероидогенеза, эпигенетической регуляции, метаболизме липидов, транспорте глюкозы, инсулина. Повсеместный дефицит витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) является наиболее распространенным состоянием, связанным с недостаточным потреблением данных микронутриентов в популяции. Коррекция дефицитных состояний с использованием витаминов и пищевых добавок у женщин с СПЯ отражена в многочисленных новых исследованиях, изучающих преимущества данных методов лечения.

В представленном обзоре обобщаются последние данные рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, систематических обзоров, анализирующих эффективность применения витамина D и омега-3 ПНЖК в лечении СПЯ.

Заключение: *Применение препаратов, влияющих на стероидогенез, инсулинорезистентность, метаболизм липидов, коррекцию воспаления и оксидативного стресса в сочетании с основными методами лечения и терапевтической модификацией образа жизни могут предотвращать развитие неблагоприятных репродуктивных и метаболических нарушений у женщин с СПЯ. Данные представленных исследований свидетельствуют о том, что использование витамина D и омега-3 ПНЖК может быть полезным дополнительным методом лечения при СПЯ.*

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, СПЯ, фенотип, витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, гиперандрогения, растворимый рецептор для конечных продуктов гликирования, sRAGE.*

Вклад авторов: Абашова Е.И. – написание текста; Ярмолинская М.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена к публикации в рамках выполнения фундаментальной научной темы – государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1021062812154-3-3.2.2: «Стратегия сохранения здоровья женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями в разные возрастные периоды: патогенетическое обоснование медикаментозной реабилитации и разработка новых направлений органосохраняющих оперативных вмешательств».

Для цитирования: Абашова Е.И., Ярмолинская М.И. Роль дефицита витамина D и полиненасыщенных жирных кислот (омега-3) в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 101-108
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.11

E.I. ABASHOVA[1], M.I. YARMOLINSKAYA[1,2]

THE ROLE OF VITAMIN D AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACID DEFICIENCIES IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia
[2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) occurs in every 5 reproductive-aged women. Women with PCOS are frequently found to have carbohydrate metabolism disorders, overweight, and obesity. The pathogenesis of

PCOS is associated with both insulin resistance and a proinflammatory state, oxidative stress, which support the development of metabolic disorders. The role of micronutrients in both the correction of inflammation and oxidative stress and the processes of steroidogenesis, epigenetic regulation, lipid metabolism, and glucose and insulin transport is known. Widespread deficiencies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are the most common conditions associated with the insufficient intake of these micronutrients in the population. Correction of deficiency conditions with the use of vitamins and dietary supplements in women with PCOS is reflected in numerous new studies investigating the benefits of these treatments.

This review summarizes the latest data of randomized controlled trials, meta-analyses, and systematic reviews that analyze the efficacy of vitamin D and omega-3 PUFAs in the treatment of PCOS.

***Conclusion:** Using the drugs that affect steroidogenesis, insulin resistance, and lipid metabolism and correcting inflammation and oxidative stress in combination with basic treatment and therapeutic lifestyle changes can prevent adverse reproductive and metabolic outcomes in women with PCOS. The data of the presented studies suggest that the use of vitamin D and omega-3 PUFAs may be a useful adjunctive treatment for PCOS.*

Keywords: *polycystic ovary syndrome, PCOS, phenotype, vitamin D, omega-3 polyunsaturated fatty acids, glucose intolerance, insulin resistance, hyperandrogenism, soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE.*

Authors' contributions: Abashova E.I. – writing the text; Yarmolinskaya M.I. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared for publication as part of the fundamental scientific topic – the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation "Strategy for maintaining the health of women with gynecological and endocrine diseases in different age periods: a pathogenetic rationale for medical rehabilitation and development new area of organ-sparing surgical interventions" under No. 1021062812154-3-3.2.2.

For citation: Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I. The role of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiencies in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 101-108 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.11

В популяции синдром поликистозных яичников (СПЯ) выявляют у 8–20% женщин репродуктивного возраста. Диагностируют СПЯ на основании Роттердамских критериев ASRM/ESHRE (2003), к которым относят: гиперандрогению (клиническую и/или биохимическую), олиго- и/или ановуляцию, поликистозную морфологию яичников по данным ультразвукового исследования. Согласно международным (International PCOS Network (2018)) и российским клиническим рекомендациям (2021), сочетание двух или более признаков из трех основных критериев диагностики данного заболевания определяет фенотип СПЯ [1, 2]. Принято считать, что у женщин с СПЯ часто встречаются ожирение, избыточная масса тела, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе. Резистентность к инсулину играет важную роль в патогенезе СПЯ. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, всем пациенткам с СПЯ следует выполнять обследование, направленное на выявление метаболических нарушений, а также определять факторы риска развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Исследование гликемического статуса, липидного профиля, выявление артериальной гипертензии, висцерального или абдоминального ожирения позволяют своевременно диагностировать метаболический синдром у пациенток с СПЯ [3]. Персонифицированный подход к обследованию женщин репродуктивного возраста, учитывающий фенотип СПЯ, является определяющим в выборе стратегии лечения данных пациентов [4]. Основной из рекомендуемых стратегий лечения СПЯ, представленных в российских клинических рекомендациях и международных руководствах, является терапевтическая многокомпонентная модификация образа жизни, включающая рациональное сбалансированное питание, дозированную физическую нагрузку. Кроме того, в Кохрейновском обзоре (2019) было показано, что некоторые из репродуктивных, метаболических и психологических особенностей СПЯ могут быть обратимы при изменении образа жизни [5].

Метаболические изменения и нарушения углеводного обмена часто ассоциированы с дефицитом или недостаточным содержанием в организме женщины витамина D, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) омега-3, инозитола и др. Дефицит витамина D и омега-3 ПНЖК является наиболее распространенным состоянием, связанным с недостаточным потреблением данных микронутриентов в популяции. Дефицит и недостаточность витамина D являются глобальной проблемой современного здравоохранения. У более чем миллиарда взрослых и детей во всем мире выявляется низкое содержание витамина D [6]. Проведенные исследования по изучению частоты встречаемости в Российской Федерации дефицита и недостаточности витамина D продемонстрировали, что в сыворотке крови у 70–95% взрослых определяются сниженные уровни витамина D [7, 8].

Глобальное исследование омега-3 жирных кислот (докозагексаеновой кислоты (ДГК, или DHA) и эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК, или EPA)) в крови здоровых взрослых продемонстрировало, что 80% людей во всем мире имеют низкий уровень омега-3 кислот [9]. Недавнее российское исследование также выявило высокую распространенность дефицита омега-3 жирных кислот во всех возрастных группах. Дефицит омега-3 ПНЖК был обнаружен у 75,4% обследованных пациентов в Российской

Федерации [10]. Известно, что микронутриенты и биологически активные вещества могут участвовать в процессах стероидогенеза, метаболизме липидов, транспорте глюкозы, инсулина, эпигенетической регуляции, модифицируя воспалительные и антиоксидантные процессы у женщин с СПЯ. Более широкое использование витаминов и пищевых добавок у женщин с СПЯ привело к быстрому росту числа новых исследований, изучающих преимущества данных методов лечения. В представленном обзоре мы стремились обобщить и оценить последние данные рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров или метаанализов в отношении эффективности приема витамина D и омега-3 ПНЖК в лечении СПЯ. Коррекция дефицита микронутриентов является важным дополнительным методом в комплексной стратегии данного заболевания. Своевременная коррекция метаболических изменений, нарушений углеводного обмена, избыточной массы тела и ожирения является долгосрочной тактикой ведения пациенток с СПЯ.

Витамин D и синдром поликистозных яичников

Витамин D, синтезируемый под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступающий из пищи, относится к жирорастворимым витаминам. Две формы витамина D: витамин D_3 (холекальциферол) и D_2 (эргокальциферол) являются биологически инертными. В печени обе формы преобразуются в результате гидроксилирования в $25(OH)D_3$ или $25(OH)D_2$ – суммарно обозначаемые как 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] или кальцидиол. Основная часть циркулирующего витамина D представлена кальцидиолом (25(OH)D) и отражает общие запасы данного витамина в организме человека. Кроме того, 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] является субстратом для преобразования в активную форму – кальцитриол ($1,25(OH)_2D$) под действием фермента 25(OH)D1-альфа-гидроксилазы. Именно 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)2D] относится к физиологически активному D-гормону, связываясь с клеточными рецепторами и участвуя в регуляции уровня кальция и фосфора в крови. Основные действия кальцитриола ($1,25(OH)2_D$) реализуются при связывании со своим рецептором витамина D (VDR), являющимся одним из важных регуляторов транскрипции и взаимодействующим с ретиноидным X-рецептором. Синтез основного количества активного метаболита витамина 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(OH)_2D$) осуществляется в почках на уровне проксимальных канальцев [11]. Кроме того, кальцитриол образуется в тканях и клетках, способных экспрессировать гены *CYP27B1* для синтеза 1α-гидроксилазы (в слизистой оболочке кишечника, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах, костной ткани, плацентарной ткани), а также синтезируется в иммунных, эпителиальных клетках. Регуляция внепочечной 1-гидроксилазы отличается от таковой в почках и включает цитокины. Активность почечного фермента *CYP27B1* определяет уровень кальцитриола в крови. Паратиреоидный гормон, фактор роста фибробластов 23 (FGF23), кальций и фосфат являются основными регуляторами почечной 1α-гидроксилазы [12].

По современным Российским клиническим рекомендациям, уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л) расценивают как недостаточное содержание витамина D. Дефицитным состоянием витамина D у взрослых считается, если в сыворотке крови уровень общего 25(OH)D определяется менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). К тяжелому гиповитаминозу относят содержание витамина D менее 10 нг/мл. При коррекции дефицита витамина D целевые значения уровня общего 25(OH) должны соответствовать диапазону 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Содержание 25-гидроксивитамина D 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) также считается адекватным уровнем [13].

Принято считать, что дефицит витамина D ассоциирован как с патологическими изменениями в кальциево-фосфорном обмене, так и с развитием сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний и метаболическими нарушениями. Известна позитивная роль витамина D в антипролиферативных, противовоспалительных, иммунных процессах. Эпигенетическая регуляция витамином D при данных состояниях реализуется через экспрессию генов, кодирующих белки, участвующих как в модуляции клеточного роста, так и апоптозе [14].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что низкие уровни витамина D в сыворотке крови женщин с СПЯ ассоциированы с фенотипическими проявлениями и метаболическими нарушениями при этом заболевании [15, 16]. Инсулинорезистентность (ИР) является одним из наиболее специфических признаков СПЯ [17, 18] и связана как с гиперандрогенией, метаболическими нарушениями, так и нарушением репродуктивной функции. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между патогенезом ИР и дефицитом витамина D у женщин с СПЯ [19]. Рецептор витамина D экспрессируется практически во всех тканях и регулирует около 3% генома человека, включая гены, кодирующие метаболизм глюкозы [20]. Регулирующее действие витамина D на секрецию инсулина связывают с влиянием витамина D на уровень внутриклеточного и внеклеточного кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов [13]. Кроме того, стимулирующее действие витамина D ассоциировано с влиянием на экспрессию инсулиновых рецепторов и повышением чувствительности к инсулину. Известно, что рецептор витамина D присутствует в промоторе гена инсулина человека [21]. Определено, что у пациентов с СПЯ повышены ключевые маркеры окислительного стресса, такие, как оксид азота, малоновый диальдегид, в том числе гликотоксины – конечные продукты неферментативного гликирования белков (КПГ). Многофакторный патологический процесс гликирования связан с необратимым перекрестным свя-

зыванием белков, приводящим к апоптозу клетки. Предотвращение повреждающего действия гликотоксинов на клетку достигается при взаимодействии КПГ со своим рецептором-ловушкой еще до проникновения в клеточную мембрану. Изоформа рецептора КПГ является внеклеточным растворимым рецептором для КПГ (sRAGE). Высокий уровень растворимого рецептора КПГ препятствует развитию необратимых патологических процессов в клетке в результате неферментативного гликирования белков. Однако при гипергликемии и ожирении определяется сниженный уровень растворимого рецептора КПГ (sRAGE).

В патогенезе метаболических нарушений при СПЯ известна негативная роль КПГ. В ранее проведенных исследованиях было показано, что в сыворотке крови у женщин с СПЯ определяются избыточные уровни КПГ, тогда как защитные уровни растворимых рецепторов для КПГ белков (sRAGE) были снижены. Считается, что витамин D обладает противовоспалительным действием и, как было показано, оказывает защитное действие против воспалительного действия КПГ. Кроме того, исследование показало, что уровень sRAGE в фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ значительно ниже, чем у здоровых женщин. Применение 1,25-дигидроксивитамина D_3 для коррекции дефицита витамина D у женщин с СПЯ было связано с повышением в сыворотке крови защитного уровня растворимого рецептора КПГ (sRAGE) [22]. В нашем исследовании у женщин с гиперандрогенными фенотипами СПКЯ и нарушениями углеводного обмена, а также с дислипидемией были обнаружены сниженные уровни растворимого рецептора КПГ в сыворотке крови [23]. В работе Merhi Z. et al. (2018) было обнаружено, что обработка культивированных гранулезных клеток витамином D_3 снижала в них экспрессию мРНК КПГ на 33% и уменьшала на 44% содержание КПГ [24]. В работе Davis E.M. et al. (2019 г) было показано, что более высокая распространенность дефицита витамина D была у женщин с СПЯ и гиперандрогенией [15]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у женщин с СПЯ (гиперандрогенным фенотипом B) и дефицитом витамина D (уровень общего 25(OH) D в сыворотке крови менее 20 нг/мл) было продемонстрировано, что применение добавок витамина D в течение 12 недель способствовало снижению уровня глюкозы в плазме натощак, инсулина, индекса HOMA-IR, а также привело к повышению чувствительности к инсулину [25].

Ранее проведенные многочисленные исследования связывали дефицит витамина D с изменением сывороточных уровней глобулина, связывающего половые гормоны, индекса свободных андрогенов, тестостерона, дегидроэпиандростерона. Применение добавок витамина D у женщин с СПЯ и гиперандрогенемией способствовало снижению уровня общего тестостерона и андростендиона, а также способствовало повышению чувствительности к инсулину у женщин с дефицитом витамина D и СПЯ [26].

Таким образом, благоприятное влияние приема витамина D на маркеры метаболизма инсулина, липидные профили, биомаркеры воспаления и окислительного стресса может быть опосредовано его влиянием на активацию экспрессии рецепторов инсулина, подавление образования цитокинов, снижение продукции реактивного кислорода и провоспалительные маркеры.

Омега-3 и синдром поликистозных яичников

ПНЖК омега-3 и омега-6 не образуются в организме человека и являются незаменимыми факторами питания. ЭПК, ДГК и альфа-линоленовая кислоты представляют собой длинноцепочечные ПНЖК омега-3. Линолевая и арахидоновая кислоты относятся к омега-6 ПНЖК [27]. ЭПК и ДГК являются двумя основными длинноцепочечными ПНЖК омега-3 морского происхождения. Их потребление и высокие уровни в крови связаны с положительным влиянием на организм. Благоприятные эффекты применения омега-3 продемонстрированы в различных исследованиях, убедительно доказавших снижение смертности от всех причин [28, 29], низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [30], выраженное системное противовоспалительное действие, а также регуляцию нормального иммунного ответа [31]. По данным Кохрейновского обзора 2018 г., прием ЭПК и ДГК во время беременности приводит к снижению частоты выкидышей и преждевременных родов, а также улучшает интеллектуальные способности будущего ребенка, снижает риск преждевременных родов [32]. ПНЖК являются важными компонентами клеточных мембран и участвуют в различных метаболических реакциях. Кроме того, омега-3 жирные кислоты и их производные являются сигнальными молекулами [33]. ПНЖК омега-3 (ЭПК и ДГК) способствуют снижению уровня триглицеридов путем прямого ингибирования диацилглицерол-ацетилтрансферазы печени. Другие молекулярные эффекты проявляются путем ингибирования фермента, участвующего в процессах митохондриального и пероксисомального окисления в печени, повышая активность липопротеинлипазы плазмы, снижая уровень липопротеинов. Кроме того, ЭПК и ДГК ПНЖК способствуют увеличению таких простаноидов, как простациклин, обладающих антиагрегационными и сосудорасширяющими свойствами. Омега-3 являются предшественниками синтеза специализированных медиаторов, обладающих противовоспалительными свойствами, а также снижают уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α. Кроме того, ЭПК и ДГК ПНЖК ингибируют активацию киназы ядерного фактора-κB (NF-κB) и других факторов транскрипции, блокирующих активные формы кислорода [34].

Известно, что омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) оказывают положительное влияние на репродуктивную функцию у женщин, принимающих ЭПК и ДГК [35]. ПНЖК омега-3 и омега-6 могут участвовать в регуля-

ции репродуктивной функции, поскольку они влияют как на синтез простагландинов, так и на стероидогенез. Несколько исследований показали, что более высокие уровни жирных кислот омега-3 могут улучшить функцию яичников и фертильность. Увеличение частоты наступления беременности наблюдалось у женщин с более высоким уровнем жирных кислот омега-3 в сыворотке крови [36]. Омега-3 жирные кислоты играют важную роль в иммунной регуляции, чувствительности к инсулину, клеточной дифференцировке и овуляции. ЭПК и ДГК, улучшающие чувствительность к инсулину и снижающие ИР, являются важными компонентами терапии СПЯ.

Положительное влияние омега-3 ПНЖК на ИР может быть частично связано с их ролью в передаче сигналов инсулина и экспрессии генов. Омега-3 ПНЖК могут защищать толерантность к глюкозе и предотвращать накопление биоактивных липидных медиаторов путем усиления экспрессии мРНК инсулин-стимулированного переносчика глюкозы-4, субстрата рецептора инсулина-1 и гликогенсинтазы-1 [37]. Кроме того, за счет снижения стресса эндоплазматического ретикулума, усиления β-окисления митохондриальных жирных кислот и митохондриального разобщения, а также ограничения отложений липидов и образования активных форм кислорода омега-3 ПНЖК могут дополнительно улучшать чувствительность к инсулину [38]. Ожирение и ИР являются характеристиками хронического воспаления, опосредованного макрофагами. Омега-3 ПНЖК могут блокировать как толл-подобные рецепторы, так и рецепторы, связанные с фактором некроза опухоли, способствуя экспрессии генов, стимулирующих общее противовоспалительное действие в жировой ткани. Данный механизм подавления опосредован сигнальным рецептором 120, ассоциированным с G-белком –эндогенным лигандом рецепторов ПНЖК [39]. Известно, что омега-3 ПНЖК могут улучшить чувствительность к инсулину за счет снижения продукции воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-6, а также за счет увеличения секреции противовоспалительного адипонектина у пациенток с СПЯ. Эта регуляция может быть связана с влиянием на активацию киназы NF-κB, одного из основных факторов транскрипции, участвующих в активации генов, кодирующих провоспалительные цитокины, молекулы адгезии и циклооксигеназу-2. Так, ЭПК снижает липополисахарид-индуцированную активацию NF-κB в моноцитах, а ДГК уменьшает активацию NF-κB в ответ на липополисахарид в макрофагах и дендритных клетках. Метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований 2018 г. показал, что добавление омега-3 жирных кислот (900–4000 мг/день) в течение 6–24 недель улучшило показатели индекса HOMA-IR, общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у женщин с СПЯ [40]. В систематическом обзоре и метаанализе Tosatti J.A.G. et al. (2021) было изучено влияние добавок омега-3 жирных кислот на маркеры воспалительного и окислительного стресса у пациентов с СПЯ. Авторы проанализировали данные 323 исследований, где было показано, что добавки с омега-3 жирными кислотами могут уменьшить воспалительное состояние у женщин с СПЯ за счет снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка и повышения уровня адипонектина [41]. Более того, гипоадипонектинемия связана с более высокой степенью гиперинсулинемии и ИР. Следовательно, это может быть связано не только с ожирением, но и с метаболическими изменениями, характерными для СПЯ [42]. В ранее проведенных исследованиях *in vitro* на культуре клеток гранулезы, обработанных 25–100 мкг ЭПК, были выявлены повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 и сниженная экспрессия циклооксигеназы 2. Известно, что данные биологически активные вещества необходимы для дифференцировки фолликулов и созревания ооцитов [43].

Известно, что содержание ПНЖК в клеточных мембранах зависит от достаточного поступления данных незаменимых кислот с пищей. К объективным параметрам, отражающим долгосрочный статус применения ЭПК и ДГК, относится индекс омега-3, который рассчитывается как суммарный процент ЭПК и ДГК от общего количества жирных кислот в мембранах эритроцитов, определяемый методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Известно, что диапазон индекса омега-3 выше 8% связан с наиболее низким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [44].

В исследовании Беспаловой О.Н. и соавт. (2022) было показано, что низкий индекс омега-3 (<8%) определяется у 91% женщин с репродуктивными потерями и бесплодием. Кроме того, в работе было выявлено, что значение индекса омега-3 изменяется в зависимости от уровня витамина D. Так, у женщин с дефицитом витамина D медианный уровень индекса омега-3 был самым низким и составлял 4,2 (3,8; 4,6)% [45].

Недавнее китайское исследование показало, что у женщин с СПЯ индекс HOMA-IR, жировая масса и процентное содержание жира снижались по мере увеличения циркулирующих уровней общих и омега-3 ПНЖК в сыворотке крови. Более высокие уровни омега-3 ПНЖК в пище и сыворотке, особенно длинноцепочечных омега-ПНЖК (ЭПК и ДГК), могут оказывать благотворное влияние на метаболические параметры и состав тела у пациенток с СПЯ [46]. Известно, что сочетанное применение витамина D с ПНЖК омега-3 (ЭПК и ДГК) оказывает синергетическое положительное действие на женскую репродуктивную систему, а также на развитие плода во время беременности.

К таким препаратам (биологически активная добавка) относится российский препарат «Детримарин», производимый ООО «Полярис». В одной капсуле Детримарина содержится 2000 МЕ витамина D_3 и 450 мг омега-3 кислот, из которых 395 мг находятся в виде высокоочищенных форм ЭПК (содержится 275 мг) и ДГК (содержится 120 мг).

Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (глава II, раздел 1, Приложение 5), норма физиологической потребности/адекватный уровень

потребления для ПНЖК омега-3 составляет 2000 мг в сутки: ЭПК – 600 мг; ДГК – 700 мг в сутки [47]. По рекомендациям, определяющим нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, уровень суммарного потребления ЭПК и ДГК должен быть не менее 250–500 мг в день.

Регрессионный метаанализ 40 исследований с общим числом участников 135 267 человек, опубликованный в 2021 г., показал, что прием пищевых добавок омега-3 ПНЖК – ЭПК+ДГК в дозе 800–1200 мг/сут связан со снижением риска инфаркта миокарда и смертности от ишемической болезни сердца [48].

Препаратами для профилактики дефицита витамина D являются холекальциферол (D_3) и эргокальциферол (D_2). У взрослых лечение дефицита витамина D следует начинать с общей суммарной насыщающей дозы холекальциферола 400 000 МЕ (ежедневная доза холекальциферола 6000–8000 МЕ в течение 8 недель) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы 1000–2000 МЕ в сутки [13]. Коррекция недостаточности витамина D рекомендуется с использованием половинной суммарной насыщающей дозы холекальциферола, равной 200 000 МЕ (ежедневная доза холекальциферола 6000–8000 МЕ в течение 4 недель) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Длительность поддерживающей терапии для взрослых с целевым достигнутым или исходным уровнем витамина D может быть различной. У пациентов, принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D, с синдромами мальабсорбции, ожирением возможен прием более высоких доз холекальциферола. Так, на курс лечения дефицита витамина D суммарная насыщающая доза холекальциферола может составлять 800 000–1 200 000 МЕ в течение 8 недель, а для коррекции недостаточности витамина D рекомендуется применение 400 000–600 000 МЕ в течение 4 недель с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки [13].

Таким образом, ежедневный прием 3–4 капсул Детримарина в день у женщин с СПЯ и метаболическими нарушениями для поддержания оптимальных уровней витамина D (30 нг/мл) и ПНЖК обеспечивает ежедневное поступление витамина D 6000–8000 МЕ в сутки, а суммарное количество ПНЖК (омега-3) в виде высокоочищенных форм ЭПК и ДГК – 1580 мг.

Заключение

Применение препаратов, влияющих на стероидогенез, ИР, метаболизм липидов, коррекцию воспаления в сочетании с основными методами лечения и терапевтической модификацией образа жизни могут предотвращать развитие неблагоприятных репродуктивных и метаболических нарушений у женщин с СПЯ.

Литература/References

1. *Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L.* et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2018; 110(3): 364-79. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Polycystic Ovary Syndrome. 2021. (in Russian)].
3. *Greenwood E.A., Pasch L.A., Cedars M.I., Legro R.S., Eisenberg E., Huddleston H.G.*; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2018; 110(1): 27 34. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.009.
4. *Абашова Е.И., Ярмолинская М.И.* Фенотипы СПЯ у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, стратегия терапии. Акушерство и гинекология. 2021; 12 (приложение): 4-12. [Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I. Phenotypes of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age: clinical picture, diagnosis, therapy strategy. Obstetrics and Gynecology. 2021; 12 (Suppl.): 4-12. (in Russian)].
5. *Lim S.S., Hutchison S.K., Van Ryswyk E., Norman R.J., Teede H.J., Moran L.J.* Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 3(3): CD007506. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4.
6. *Holick M.F.* The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017; 18(2): 153-65. https://dx.doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1.
7. *Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А.* Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. Проблемы эндокринологии. 2021; 67(2): 84-92. https://dx.doi.org/10.14341/probl12736. [Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. Problems of Endocrinology. 2021; 67(2): 84-92. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/probl12736.
8. *Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., Поваляева А.А., Трошина Е.А.* Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. Остеопороз и остеопатии. 2020; 23(4): 4-12. https://dx.doi.org/10.14341/osteo12701. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Katamadze N.N., Povaliaeva A.A., Troshina E.A. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of multicenter cross-sectional randomized study. Osteoporosis and Bone Diseases. 2020; 23(4): 4-12. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/osteo12701.
9. *Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N. Jr.* Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. Prog. Lipid Res. 2016; 63: 132-52. https://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2016.05.001.
10. *Калинченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А., Белов Д.А., Парамонов С.А., Нижник А.Н.* Распространенность дефицита омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. Вопросы диетологии. 2018; 8(1): 11-6. https://dx.doi.org/10.20953/2224-5448-2018-1-11-16. [Kalinchenko S.Yu., Solov'ev D.O., Avetisyan L.A. et al. Prevalence of Omega-3 fatty acid deficiency in different age groups. Nutrition. 2018; 8(1): 11-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/2224-5448-2018-1-11-16.
11. *Bikle D.D.* Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; December 31, 2021.
12. *Charoenngam N., Holick M.F.* Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. Nutrients. 2020; 12(7): 2097. https://dx.doi.org/10.3390/nu12072097.
13. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Джеранова Л.К., Каронова Т.Л.,*

Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24(4): 4-26. https://dx.doi.org/10.14341/osteo12937. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Povaliaeva A.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Suplotova L.A., Troshina E.A. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021; 24(4): 4-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/osteo12937.

14. *Sîrbe C., Rednic S., Grama A., Pop T.L.* An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(17):9784. https://dx.doi.org/10.3390/ijms23179784.

15. *Davis E.M., Peck J.D., Hansen K.R., Neas B.R., Craig L.B.* Associations between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome phenotypes. Minerva Endocrinol. 2019; 44(2): 176-84. https://dx.doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02824-9.

16. *Shan C., Zhu Y.C., Yu J., Zhang Yi., Wang Y.Y., Lu N.* et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: A gross-sectional study. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022; 13: 894935. https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.894935.

17. *Kakoly N.S., Khomami M.B., Joham A.E., Cooray S.D., Misso M.L., Norman R.J.* et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. Hum. Reprod. Update. 2018; 24(4): 455-67. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy007.

18. *Абашова Е.Н., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л., Мишарина Е.В., Ткаченко Н.Н., Бородина В.Л.* Анализ показателей углеводного профиля у женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2022; 28(4): 31-8. https://dx.doi.org/10.17116/repro20222804131. [Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Bulgakova O.L., Misharina E.V., Tkachenko N.N., Borodina V.L. Analysis of carbohydrate profile indicators in women of reproductive age with different PCOS phenotypes. Russian Journal of Human Reproduction. 2022; 28(4): 31-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro20222804131.

19. *Morgante G., Darino I., Spanò A., Luisi S., Luddi A., Piomboni P.* et al. PCOS physiopathology and vitamin D deficiency: biological insights and perspectives for treatment. J. Clin. Med. 2022; 11: 4509. https://dx.doi.org/10.3390/jcm11154509.

20. *Shi X.Y., Huang A.P., Xie D.W., Yu X.L.* Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. BMC Med. Genet. 2019; 20(1): 32. https://dx.doi.org/10.1186/s12881-019-0763-5.

21. *Aravindhan S., Almasoody M.F.M., Selman N.A., Andreevna A.N., Ravali S., Mohammadi P.* et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. J. Diabetes Metab. Disord. 2021; 20(1): 845-67. https://dx.doi.org/10.1007/s40200-020-00704-z.

22. *Garg D., Grazi R., Lambert-Messerlian G.M., Merhi Z.* Correlation between follicular fluid levels of sRAGE and vitamin D in women with PCOS. J. Assist. Reprod. Genet. 2017; 34(11): 1507-13. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-1011-6.

23. *Абашова Е.Н., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л., Мишарина Е.В.* Особенности липидного профиля при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2020; 69(6): 7-16. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD6967-16. [Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Bulgakova O.L., Misharina E.V. Lipid profile in women of reproductive age with various polycystic ovary syndrome phenotypes. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020; 69(6): 7-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD6967-16.

24. *Merhi Z., Buyuk E., Cipolla M.J.* Advanced glycation end products alter steroidogenic gene expression by granulosa cells: an effect partially reversible by vitamin D. Mol. Hum. Reprod. 2018; 24(6): 318-26. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gay014.

25. *Maktabi M., Chamani M., Asemi Z.* The effects of vitamin D supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Horm. Metab. Res. 2017; 49(7): 493-8. https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-107242.

26. *Al-Bayyari N., Al-Domi H., Zayed F., Hailat R., Eaton A.* Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. Clin. Nutr. 2021; 40(3): 870-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.024.

27. *Bernasconi A.A., Wilkin A.M., Roke K., Ismail A.* Development of a novel database to review and assess the clinical effects of EPA and DHA omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2022; 183: 102458. https://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102458.

28. *Harris W.S., Tintle N.L., Imamura F., Qian F., Korat A.V.A., Marklund M.* et al. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat. Commun. 2021; 12(1): 2329. https://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22370-2.

29. *Zhuang P., Zhang Y., He W., Chen X., Chen J., He L.* et al. Dietary fats in relation to cotal and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up. Circ. Res. 2019; 124(5): 757-68. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314038.

30. *Khan S.U., Lone A.N., Khan M.S, Virani S.S., Blumenthal R.S., Nasir K.* et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021; 38: 100997. https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100997.

31. *Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E.* Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(20): 5028. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20205028.

32. *Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M.* Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 11(11): CD003402. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003402.pub3.

33. *Chiang N., Serhan C.N.* Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. Essays Biochem. 2020; 64(3): 443-62. https://dx.doi.org/10.1042/EBC20200018.

34. *Mason R.P., Libby P., Bhatt D.L.* Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2020; 40(5): 1135-47. https://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313286.

35. Wang R., Feng Y., Chen J., Chen Y., Ma F. Association between polyunsaturated fatty acid intake and infertility among American women aged 20-44 years. Front. Public Health. 2022; 10: 938343. https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.938343.

36. *Chiu Y.H., Karmon A.E., Gaskins A.J., Arvizu M., Williams P.L., Souter I.* et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. Hum. Reprod. 2018; 33(1): 156-65. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex335.

37. *Lanza I.R., Blachnio-Zabielska A., Johnson M.L., Schimke J.M., Jakaitis D.R., Lebrasseur N.K.* et al. Influence of fish oil on skeletal muscle mitochondrial energetics and lipid metabolites during high-fat diet. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2013; 304(12): E1391-403. https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00584.2012. [Published correction appears Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2013; 305(8): E1048].

38. *Salek M., Clark C.C.T., Taghizadeh M., Jafarnejad S.* N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. EXCLI J. 2019; 18: 558-75. https://dx.doi.org/10.17179/excli2019-1534.

39. *Muredda L., Kępczyńska M.A., Zaibi M.S., Alomar S.Y., Trayhurn P.* IL-1β and TNFα inhibit GPR120 (FFAR4) and stimulate GPR84 (EX33) and GPR41 (FFAR3) fatty acid receptor expression in human adipocytes: implications for the anti-inflammatory action of n-3 fatty acids. Arch. Physiol. Biochem. 2018; 124(2): 97-108. https://dx.doi.org/10.1080/13813455.2017.1364774.

40. *Yang K., Zeng L., Bao T., Ge J.* Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16(1): 27. https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0346-x.

41. *Tosatti J.A.G., Alves M.T., Cândido A.L., Reis F.M., Araújo V.E., Gomes K.B.* Influence of n-3 fatty acid supplementation on inflammatory and oxidative stress markers in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Nutr. 2021; 125(6): 657-68. https://dx.doi.org/10.1017/S0007114520003207.

42. *Barbe A., Bongrani A., Mellouk N., Estienne A., Kurowska P., Grandhaye J.* et al. Mechanisms of adiponectin action in fertility: an overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(7): 1526. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20071526.

43. *Shahnazi V., Zaree M., Nouri M., Mehrzad-Sadaghiani M., Fayezi S., Darabi M.* et al. Influence of ω-3 fatty acid eicosapentaenoic acid on IGF-1 and COX-2 gene expression in granulosa cells of PCOS women. Iran. J. Reprod. Med. 2015; 13(2): 71-8.

44. *Jo S., Harris W.S., Tintle N.L., Park Y.* Association between Omega-3 index and hyperglycemia depending on body mass index among adults in the United States. nutrients. 2022; 14(20): 4407. https://dx.doi.org/10.3390/nu14204407.

45. *Беспалова О.Н., Жернакова Т.С., Шенгелия М.О., Загайнова В.А., Пачулия О.В., Коган И.Ю.* Микронутриентный статус женщин с нарушением репродуктивной функции в Северо-Западном регионе Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2022; 10: 93-102. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.93-102. [Bespalova O.N., Zhernakova T.S., Shengelia M.O., Zagaynova V.A., Pachulia O.V., Kogan I.Yu. Micronutrient status of women with impaired reproductive function in the Northwestern region of Russia. Obstetrics and Gynecology. 2022; (10): 93-102. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.93-102.

46. *Lu L., Li X., Lv L., Xu Y., Wu B., Huang C.* Associations between omega-3 fatty acids and insulin resistance and body composition in women with polycystic ovary syndrome. Front. Nutr. 2022; 9: 1016943. https://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.1016943.

47. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Глава II, раздел 1, Приложение 5. [Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary and epidemiological supervision (control). Chapter II, Section 1, Appendix 5. (in Russian)].

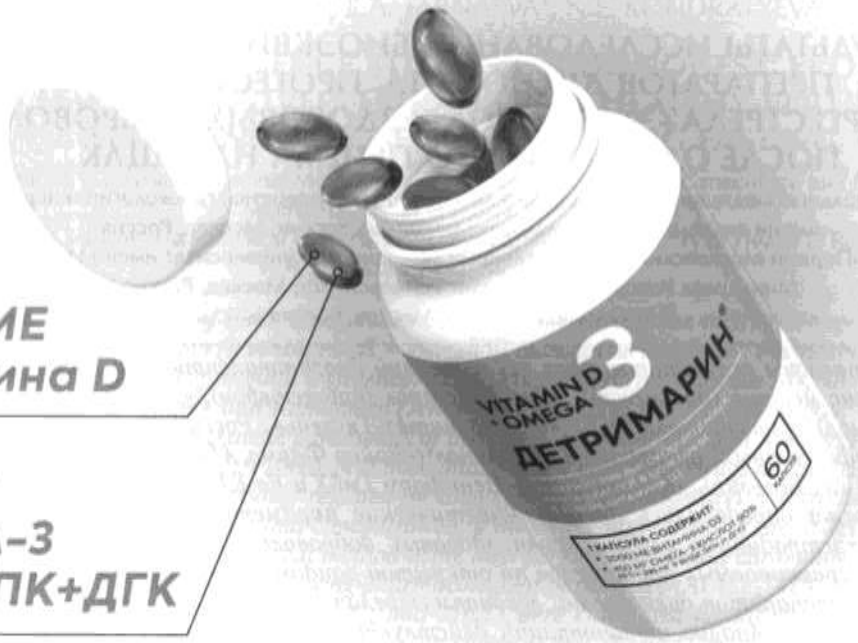
48. *Bernasconi A.A., Wiest M.M., Lavie C.J., Milani R.V., Laukkanen J.A.* Effect of Omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. Mayo Clin. Proc. 2021; 96(2): 304-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.034.

Поступила 17.01.2023
Принята в печать 23.01.2023
Received 17.01.2023
Accepted 23.01.2023

Сведения об авторах:
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.

Authors' information:
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, m.yarmolinskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6551-4147, eLibrary SPIN-код: 3686-3605, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.

Капсула ДЕТРИМАРИНА содержит:



apteka.ru

БЫСТРО И БЕСПЛАТНО ДОСТАВИТ ДЕТРИМАРИН В АПТЕЧНЫЙ ПУНКТ В ЛЮБОМ ГОРОДЕ РФ.

2000 МЕ витамина D

450 мг ОМЕГА-3 90% ЭПК+ДГК

60 КАПСУЛ В УПАКОВКЕ

ДЕТРИМАРИН®

ДВОЙНАЯ ПОЛЬЗА ОМЕГА-3 И ВИТАМИНА D В ОДНОЙ КАПСУЛЕ!

- **Витамин D** жирорастворимый витамин, поэтому его сочетание с **омега-3** кислотами идеально не только для комбинированного терапевтического эффекта, но и для улучшения биодоступности
- Содержание **витамина D и омега-3 ПНЖК** в 1 капсуле позволяет удобно подбирать необходимые дозировки каждому пациенту
- Высокая степень очищения **омега-3 ПНЖК 90%** по содержанию ЭПК и ДГК в составе **ДЕТРИМАРИНА** вместе с адекватными дозировками **витамина D** позволяет переключить метаболизм эйкозаноидов в сторону противовоспалительного действия, улучшить обменные и аутоиммунные процессы
- Капсула изготовлена из желатина, который соответствует стандарту Халяль, что важно для людей, исповедующих ислам

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

И.А. АПОЛИХИНА[1,2], Л.А. ТАРНАЕВА[1], Н.Е. КОНДРАТЬЕВА[3]

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДИЕНОГЕСТА, ПРОГЕСТЕРОНА, ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА+ЭСТРАДИОЛ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА НАТОЩАК

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

В статье представлены результаты трех исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов «ДляЖенс метри» (диеногест), «ДляЖенс про» (прогестерон), «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол) производства ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, и соответствующих им оригинальных (референтных) препаратов «Визанна» («Байер Фарма АГ», Германия), «Утрожестан» («Безен Хелскеа СА», Бельгия), «Климонорм» («Йенафарм ГмбХ и Ко.КГ», Германия). В исследованиях биоэквивалентности определялись фармакокинетические параметры диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак сравниваемых препаратов по открытой рандомизированной перекрестной схеме в 2 этапа в случае препаратов диеногеста, левоноргестрела+эстрадиол и в 4 этапа – в случае препаратов прогестерона. Анализ концентраций действующих веществ препаратов в плазме крови проводили биоаналитическим методом с использованием высокочувствительной и селективной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Для анализируемых препаратов были рассчитаны следующие фармакологические параметры: AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-72}, AUC_{resid}, $AUC_{resid\%}$, C_{max}, TC_{max}, $T_{½}$, kel, f', C_{max}/AUC, MRT. 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} в исследованиях биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол находились в пределах 80,00–125,00%.

Заключение: *На основании полученных результатов были сделаны выводы о биоэквивалентности исследуемых и референтных препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол. Профили безопасности сравниваемых препаратов были сопоставимы.*

Ключевые слова: *биоэквивалентность, фармакокинетические параметры, диеногест, прогестерон левоноргестрел+эстрадиол, ДляЖенс метри, ДляЖенс про, ДляЖенс климо.*

Вклад авторов: Аполихина И.А. – выработка общей концепции статьи, поиск литературы, написание текста рукописи, редактирование; Тарнаева Л.А. – поиск литературы, написание текста; Кондратьева Н.Е. – разработчик исследований.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Благодарность: Авторы выражают благодарность Проскуриной Ирине Анатольевне, к.м.н., начальнику управления №2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, за помощь в подготовке статьи.

Для цитирования: Аполихина И.А., Тарнаева Л.А., Кондратьева Н.Е. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 110-121
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.304

I.A. APOLIKHINA[1,2], L.A. TARNAEVA[1], N.E. KONDRATYEVA[3]

RESULTS OF BIOEQUIVALENCE STUDIES ON DIENOGEST, PROGESTERONE, AND LEVONORGESTREL+ESTRADIOL IN HEALTHY VOLUNTEERS AFTER SINGLE DOSE INTAKE DURING FASTING

[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
[3]Pharmasyntez JSC, Moscow, Russia

The paper presents the results of three bioequivalence studies on DlyaZhens metri (dienogest), DlyaZhens pro (progesterone), DlyaZhens klimo (levonorgestrel + estradiol) manufactured by the "Farmasintez-Tyumen" LLC, Russia, and their corresponding original (reference) drugs Visanne (Bayer Pharma AG, Germany), Utrogestan (Besen Healthcare SA, Belgium), and Klimonorm (Jenapharm GmbH & Co. KG, Germany). The bioequivalence studies determined the pharmacokinetic parameters of dienogest, progesterone, and levonorgestrel + estradiol in the plasma of healthy volunteers after single oral dose intake of the compared drugs during fasting according to a 2-stage open-label randomized crossover regimen for dienogest and levonorgestrel + estradiol and according to 4-stage one for progesterone. The plasma concentration of the active ingredients of the drugs was analyzed by a highly sensitive and selective bioanalytical method using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The following pharmacological parameters (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-72}, AUC_{resid}, AUC_{resid}%, C_{max}, TC_{max}, $T_{½}$, kel, f', C_{max}/AUC, and MRT) were calculated for the drugs analyzed. The 90% confidence intervals for the ratios of the geometric mean values of AUC0-t and Cmax were in the range from 80.00 to 125.00% in the bioequivalence studies of dienogest, progesterone, and levonorgestrel + estradiol.

Conclusion: *The findings have led to the conclusions about the bioequivalence of the test and reference drugs, such as dienogest, progesterone, and levonorgestrel + estradiol. The safety profiles of the compared drugs were comparable.*

Keywords: *bioequivalence, pharmacokinetic parameters, dienogest, progesterone, levonorgestrel + estradiol, DlyaZhens metri, DlyaZhens pro, DlyaZhens klimo.*

Authors' contributions: Apolikhina I.A. – development of the general concept of the article, literature search, manuscript writing, editing; Tarnayeva L.A. – literature search, text writing; Kondratyeva N.E. – research developer.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Acknowledgement: The authors express their gratitude to Irina A. Proskurina, Can. Med. Sci., Head of the Department Two for Drug Efficacy and Safety, Center for Examination and Control of Ready-Made Drugs, Research Center for Examination of Medicinal Products, Ministry of Health of Russia, for assistance in preparing the article.

For citation: Apolikhina I.A., Tarnaeva L.A., Kondratyeva N.E. Results of bioequivalence studies on dienogest, progesterone, and levonorgestrel+estradiol in healthy volunteers after single dose intake during fasting. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 110-121 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.304

Здоровье женщин является частью здоровья населения, которое Устав Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определяет как «состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов» [1].

Здоровье женщины включает репродуктивное здоровье (здоровье матери и ребенка), здоровье половых органов и молочной железы, а также эндокринное (гормональное) здоровье, включая контроль менструального цикла, рождаемости и менопаузы.

Вопросы, связанные со здоровьем женщин, являются особо значимыми в медицинском, социальном и индивидуально-психологическом плане.

Фармацевтическая компания ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, разработала воспроизведенные гормональные препараты линейки «ДляЖенс»: «ДляЖенс метри», «ДляЖенс про», «ДляЖенс климо». Указанные препараты предназначены для применения у женщин с различными заболеваниями репродуктивных органов и бесплодием, а также для проведения менопаузальной гормонотерапии (МГТ) и профилактики постменопаузального остеопороза.

Лекарственный препарат «ДляЖенс метри» (диеногест), таблетки, 2 мг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному (референтному) препарату «Визанна», таблетки, 2 мг («Байер Фарма АГ», Германия). Оригинальный препарат «Визанна» разрешен к медицинскому применению в Российской Федерации с 2011 г.

Диеногест предназначен для лечения эндометриоза, который является болезнью века, в связи с ростом заболеваемости и тенденцией к прогрессированию и рецидивирующему течению.

Эндометриоз встречается у 6–10% женщин репродуктивного возраста. При хронических тазовых болях и бесплодии наблюдается у 40–70 и 30–50% соответственно [2–5].

При доброкачественном характере заболевания может наблюдаться его агрессивное течение с локальной инвазией, широким распространением и диссеминацией очагов. Минимально распространенный эндометриоз нередко сопровождается выраженной тазовой болью, а эндометриоидные кисты больших размеров – бессимптомным течением [6].

Поиск эффективных методов фармакотерапии различных форм эндометриоза является актуальной задачей [7–9].

Эндометриоз традиционно считают персистирующим, рецидивирующим заболеванием, требующим длительного лечения, поэтому возникают вопросы, связанные с безопасностью и переносимостью лекарственных препаратов, предназначенных для его лечения. К терапии первой линии эндометриоза относятся комбинированные пероральные контрацептивы и прогестагены [10, 11].

Диеногест – синтетический прогестин с выраженным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами, но без андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности [12–14]. Доклинические и клинические исследования показали, что диеногест подавляет овуляцию при умеренном снижении синтеза эстрадиола в яичниках, концентрация последнего находится в пределах терапевтического окна действия эстрогенов [13, 15]. Это не приводит к повышению пролиферации в очагах эндометриоза, но позволяет избежать развития симптомов дефицита эстрогенов. Особенность химической структуры диеногеста – отсутствие этинильного радикала, что обусловливает его метаболическую нейтральность. Это преимущество позволяет применять диеногест длительно. Высокая эффективность терапии диеногестом, немногочисленные нежелательные реакции, возможность длительного применения способствуют обоснованному выбору диеногеста в качестве препарата выбора для лечения эндометриоза.

Следует отметить тот факт, что многие женщины с эндометриозом имеют овуляторный менструальный цикл и нуждаются в контрацепции. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что диеногест (2 мг/сут) обеспечивает надежный антиовуляторный эффект за счет апоптоза гранулезных клеток доминантного фолликула [15–17]. Ингибирование овуляции осуществляется также за счет слабого центрального эффекта (подавления секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и умеренного снижения концентрации эстрогенов в сыворотке крови), что является преимуществом диеногеста по сравнению с различными формами агониста гонадотропин-рилизинг-гормона [13, 15]. Во многих работах получены убедительные данные о быстром восстановлении фертильности (в среднем 30 дней) и об успешном наступлении беременности у женщин, получавших достаточно длительное время (сроком до 1 года) диеногест (2 мг/сут) для лечения эндометриоза [18–20].

Лекарственный препарат «ДляЖенс про» (прогестерон), капсулы 100 мг, 200 мг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному (референтному) препарату «Утрожестан», капсулы 100 мг, 200 мг («Безен Хелскеа СА», Бельгия). Оригинальный препарат «Утрожестан» разрешен к медицинскому применению в Российской Федерации с 1999 г.

Прогестерон является не только важнейшим регулятором нормальной репродуктивной функции у человека в матке, яичниках, молочных железах и мозге, но и играет роль в функционировании нерепродуктивных органов кардиоваскулярной, костной, центральной нервной, иммунной систем и в метаболических процессах (обмен воды, электролитов, липидов, углеводов, белков, а также компонентов гемостаза и фибринолиза) [21].

В настоящее время отечественный фармацевтический рынок представлен рядом препаратов прогестерона в различных лекарственных формах, предназначенных для перорального, интравагинального, подкожного, внутримышечного и трансдермального введения.

Препараты прогестерона применяются для лечения прогестерондефицитных состояний у женщин: при угрожающем аборте или для предупреждения привычного аборта; при бесплодии вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальном синдроме, нарушениях менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции, фиброзно-кистозной мастопатии; для МГТ в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами), МГТ в случае дефицита прогестерона при функционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток); для предупреждения преждевременных родов у женщин из группы риска, поддержки лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению и поддержки лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле; при преждевременной менопаузе [22–25].

Лекарственный препарат «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг и 0,15 мг+2 мг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному (референтному) препарату «Климонорм», набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 2 мг и 0,15 мг+2,0 мг («Йенафарм ГмбХ и Ко.КГ», Германия). Оригинальный препарат «Климонорм» разрешен к медицинскому применению в Российской Федерации с 1993 г.

Комбинация левоноргестрел+эстрадиол стала в Российской Федерации одним из первых препаратов, широко применяемых для МГТ.

Левоноргестрел+эстрадиол предназначен для проведения МГТ при симптомах дефицита эстрогенов у женщин с интактной (сохраненной) маткой в постменопаузальном периоде (не ранее чем через 6 месяцев после последней менструации в случае естественной менопаузы или сразу же после менопаузы в результате хирургического вмешательства, например, после двусторонней овариэктомии или лучевой терапии), а также для профилактики постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или наличии противопоказаний к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза [26, 27].

Постепенное снижение и прекращение синтеза половых стероидов в яичниках, происходящее в возрасте 43–53 лет, способствует возникновению психоэмоциональных, вазомоторных, урогенитальных нарушений, предрасполагает к развитию атеросклероза и остеопороза. Поэтому очевидно значение МГТ для устранения или уменьшения тяжести возникающих патологических процессов, сохранения трудоспособности и качества жизни женщины. В этот период целесообразно применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов [27, 28].

На обмен жиров половые гормоны оказывают разнонаправленное действие: эстрогены улучшают соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности, обладают антиоксидативным эффектом, антиатеросклеротическим потенциалом, но повышают содержание в крови триглицеридов; андрогены негативно действуют на соотношение липопротеидов и снижают синтез триглицеридов в печени. Для женщин с избытком массы тела особенно важно отсутствие эстрогенозависимого повышения концентрации триглицеридов, что часто наблюдается при применении препаратов, в состав которых входят гестагены. К позитивным свойствам комбинации левоноргестрел+эстрадиол следует отнести статистически значимое снижение концентрации триглицеридов, обусловленное остаточной андрогенной активностью левоноргестрела. Кроме того, незначительное уменьшение концентрации инсулина натощак, вероятно, связанное со столь же незначительным снижением массы тела, приводит к достоверной редукции индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к инсулину [29].

Профиль метаболических эффектов левоноргестрела+эстрадиол позволяет рекомендовать его к широкому применению у женщин с нормальным жировым и углеводным обменом без обязательного контроля биохимических параметров жирового и углеводного обмена [29].

Внедрение в клиническую практику воспроизведенных препаратов, обладающих системной биодоступностью (за исключением водных растворов), предусматривает предварительное проведение исследования биоэквивалентности. Биоэквивалентность лекарственных препаратов предполагает их терапевтическую эквивалентность. Исследование биоэквивалентности является основным видом медико-биологического контроля качества воспроизведенных препаратов, содержащих такое же количество действующего вещества, как и соответствующий оригинальный лекарственный препарат, и регулируется нормативными документами [30–32].

С целью оценки биоэквивалентности новых воспроизведенных лекарственных препаратов «ДляЖенс метри», «ДляЖенс про», «ДляЖенс климо» компанией ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, проведены исследования их биоэквивалентности в сравнении с соответствующими оригинальными (референтными) препаратами.

Материалы и методы

Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов «ДляЖенс метри» (диеногест), «ДляЖенс про» (прогестерон), «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол) были проведены в Российской Федерации в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (Бразилия, Форталеза, 2013 г.); принципами Надлежащей клинической практики [33–35]; международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP); требованиями к проведению исследований биоэквивалентности российского законодательства и ЕАЭС [30–32], а также в соответствии с утвержденными в установленном порядке протоколами исследований биоэквивалентности.

Каждое из исследований биоэквивалентности было проведено в одном клиническом центре в Российской Федерации: НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД» (Ярославль). В исследовании биоэквивалентности препаратов диеногеста аналитическая часть выполнена в биоаналитической лаборатории ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург); в исследованиях биоэквивалентности препаратов прогестерона и левоноргестрела+этинилэстрадиол – в Испытательной лаборатории ООО «СИВИлаб» (Иркутск). Статистичсекая обработка результатов исследования проведена контрактно-исследовательской организацией ООО «КлинФармДевелопмент» (Ярославль).

В исследование биоэквивалентности препаратов диеногеста были рандомизированы 24 добровольца [36]; в исследование биоэквивалентности препаратов прогестерона – 54 добровольца [37]; в исследование биоэквивалентности препаратов левоноргестрела+эстрадиол – 40 добровольцев [38].

В исследования включались женщины, добровольно изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие физикальное и лабораторно-инструментальное обследование и соответствующие следующим критериям: верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–30 кг/м^2 по формуле Кетле; подписанное письменное информированное согласие; согласие на все ограничения, налагаемые в ходе исследования; согласие участвовать во всех требуемых процедурах исследования.

Дополнительными критериями включения в исследования биоэквивалентности препаратов диеногеста и прогестерона являлись: возраст 18–45 лет, женский пол, европеоидная раса, согласие придерживаться адекватных негормональных методов контрацепции (презерватив или диафрагма+спермицид) на протяжении всего исследования (от момента подписания формы информированного согласия и в течение 14 дней после завершения исследования).

Дополнительными критериями включения в исследование биоэквивалентности препаратов диеногеста явились: нормальный менструальный цикл продолжительностью 28±2 дня на протяжении не менее 6 месяцев до включения в исследование; отсутствие грудного вскармливания; вторая фаза менструального цикла; отрицательный тест на беременность; отрицательный тест Папаниколау.

Дополнительными критериями включения в исследование биоэквивалентности препаратов прогестерона являлись: регулярный менструальный цикл продолжительностью 28±2 дня.

Дополнительными критериями включения в исследование биоэквивалентности препаратов левоноргестрела+эстрадиол являлись: возраст 40–60 лет для здоровых некурящих женщин с интактной маткой, в период естественной постменопаузы; отсутствие менструаций в течение как минимум 12 месяцев; значение концентрации 17β-эстрадиола, ФСГ в сыворотке крови в диапазоне, соответствующем постменопаузе. Выбор женщин в постменопаузе в качестве субъектов исследования исключал воздействие гормонов, выделяемых функциональными яичниками [22].

В исследование не включались: женщины с отягощенным аллергологическим анамнезом; известной гиперчувствительностью к действующим веществам исследуемых препаратов; лекарственной непереносимостью; с любыми острыми и хроническими заболеваниями; психическими расстройствами, в том числе в анамнезе; приступами судорог, эпилепсии и любыми другими неврологическими нарушениями в анамнезе; гинекологическими заболеваниями; кровянистыми выделениями из половых путей; перенесшие гинекологические операции, хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте за исключением аппендэктомии, острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования. В исследования биоэквивалентности не включались женщины, соблюдающие особую диету или образ жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки); при приеме более чем 10 ед. алкоголя в неделю; употреблении цитрусов (в т.ч. грейпфрут и грейпфрутовый сок) и клюквы (в т.ч. соки, морсы и др.) за 14 дней до начала исследования; при наличии анамнестических сведений об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; принимавшие гестагены менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, любые препараты, имеющие системное всасывание, за 14 дней до начала исследования, безрецептурные препараты, включая травы и пищевые добавки, за 7 дней до приема первой дозы. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени также являлся критерием невключения в исследование. В случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования.

В исследования биоэквивалентности не включались добровольцы, принимавшие участие в других клинических исследованиях лекарственных средств менее чем за 3 месяца до начала исследования.

Дополнительными критериями невключения в исследование биоэквивалентности препаратов прогестерона являлись: тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, тромбоэмболические нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда [27], инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе.

Целью проведенных исследований биоэквивалентности были изучение сравнительной фармакокинетики и оценка биоэквивалентности препаратов «ДляЖенс метри» (диеногест), таблетки, 2 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Визанна», таблетки, 2 мг («Байер Фарма АГ», Германия); препаратов «ДляЖенс про» (прогестерон), капсулы, 200 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Утрожестан», капсулы, 200 мг («Безен Хелскеа СА», Бельгия); препаратов «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой, 0,15 мг+2 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Климонорм», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,15 мг+2 мг («Йенафарм ГмбХ и Ко.КГ», Германия) у здоровых добровольцев женского пола при однократном приеме их натощак.

Задачи исследований биоэквивалентности включали оценку фармакокинетических параметров, биодоступности, биоэквивалентности, безопасности и переносимости исследуемых и референтных препаратов у здоровых добровольцев женского пола при однократном приеме их натощак.

Выбор препаратов «Визанна», «Утрожестан», «Климонорм» в качестве референтных препаратов для препаратов «ДляЖенс метри», «ДляЖенс про», «ДляЖенс климо» соответственно в исследованиях биоэквивалентности обоснован следующим: исследуемые препараты (T) и препараты сравнения (R) имеют одинаковые действующие вещества; являются оригинальными препаратами; производятся в одинаковой лекарственной форме; содержат равную дозу действующего вещества; вспомогательные вещества, входящие в состав сравниваемых препаратов, хорошо изучены и не должны оказывать влияния на фармакокинетику данных препаратов [39].

Исследования биоэквивалентности препаратов диеногеста [36] и левоноргестрела+эстрадиол [38] проводились как открытые сравнительные рандомизированные перекрестные одноцентровые исследования биоэквивалентности с двумя этапами, с однократным приемом одинаковой дозы каждого из сравниваемых препаратов в условиях стационара и на амбулаторных визитах.

Клиническая фаза исследования состояла из этапа скрининга (до 7 дней), двух равнозначных этапов исследования, когда осуществлялся прием исследуемых препаратов и отбор образцов крови, и «отмывочного» периода между этапами исследования (в исследовании биоэквивалентности препаратов диеногеста – 28 суток, в исследовании препаратов левоноргестрела+эстрадиол – 14 суток от момента первого приема одного из исследуемых препаратов).

Длительность каждого этапа в исследовании биоэквивалентности препаратов диеногеста составила

около 2,5 суток (приблизительно 60 ч), в исследовании препаратов левоноргестрела+эстрадиол – около 3,5 суток (приблизительно 84 ч).

Этап скрининга включал набор добровольцев и проведение их обследования с целью определения критериев включения/невключения [22].

Каждый доброволец был госпитализирован в клинический центр для проведения первого этапа исследования не позднее чем за 12 ч до момента приема одного из исследуемых препаратов. Госпитализация на первом этапе исследования длилась 36 ч, после чего, в случае отсутствия показаний для продления госпитализации, каждый доброволец в исследовании биоэквивалентности препаратов диеногеста был отпущен домой до амбулаторных визитов через 36 ч и 48 ч [36], в исследовании препаратов левоноргестрела+эстрадиол – через 48 ч и 72 ч [38].

В начале первого этапа добровольцы, соответствующие критериям включения/невключения, были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 к одной из последовательностей приема препаратов: RT или TR. Добровольцы, включенные в группу 1, на первом этапе исследования получали исследуемый препарат (T), а добровольцы группы 2 – препарат сравнения (R).

На втором этапе исследования назначение препарата было обратным: добровольцы группы 1 получали препарат сравнения (R), а добровольцы группы 2 – исследуемый препарат (T). Таким образом, группа 1 получала лекарственный препарат в последовательности TR, а группа 2 получала лекарственный препарат в последовательности RT, т.е. общая схема исследования была «TR/RT».

Схема рандомизации была сгенерирована перед началом исследования при помощи методом генерации случайных чисел. Рандомизационный номер присваивался добровольцам в порядке их прибытия в клинический центр.

Ослепление в настоящих исследованиях не проводилось. Однако врачи-аналитики, проводящие фармакокинетический анализ, не знали план рандомизации до получения результатов.

На каждом этапе в исследовании биоэквивалентности препаратов диеногеста каждый доброволец принимал внутрь натощак 2 мг диеногеста (1 таблетка), в исследовании препаратов левоноргестрела+эстрадиол каждый доброволец принимал внутрь натощак 2 мг+0,15 мг левоноргестрела+эстрадиол (1 таблетка).

Указанные дозировки препаратов были выбраны в связи с тем, что соотетствующие референтные препараты зарегистрированы и применяются в данных дозировках; они является терапевтическими дозами препаратов диеногеста и препаратов левоноргестрела+эстрадиол. Способ приема препаратов соответствует инструкциям по медицинскому применению референтных препаратов [13, 26].

Поскольку прием пищи не оказывает значимого влияния на абсорбцию действующих веществ [11, 40], исследования биоэквивалентности были проведены при приеме препаратов натощак, так как это условие соответствует наибольшей чувствительности для выявлений различий между сравниваемыми лекарственными препаратами [30–32].

За 1 день до начала второго этапа исследования добровольцы прибывали на амбулаторный визит в клинический центр для сдачи промежуточных анализов крови и мочи (для оценки критериев включения/невключения). После этого добровольцы приглашались для госпитализации на второй этап. Процедуры второго этапа исследования были идентичны первому этапу.

На каждом этапе исследования биоэквивалентности препаратов диеногеста образцы крови для фармакокинетического анализа отбирались в 19 временных точках: 0 мин (до приема препарата); 15 мин; 30 мин; 45 мин; 1 ч; 1 ч 15 мин; 1 ч 30 мин; 1 ч 45 мин; 2 ч; 2 ч 30 мин; 3 ч; 4 ч; 6 ч; 8 ч; 12 ч; 18 ч; 24 ч; 36 ч; 48 ч после приема лекарственного препарата.

На каждом этапе исследования биоэквивалентности препаратов левоноргестрела+эстрадиол образцы крови для фармакокинетического анализа отбирались в следующих временных точках:

– для измерения концентраций левоноргестрела: за 30 мин до приема препарата; 30 мин; 45 мин; 1 ч; 1 ч 15 мин; 1 ч 30 мин; 1 ч 45 мин; 2 ч; 2 ч 15 мин; 2 ч 30 мин; 2 ч 45 мин; 3 ч; 3 ч 30 мин; 4 ч; 6 ч; 9 ч; 12 ч; 24 ч; 48 ч; 72 ч (всего 20 проб);

– для измерения концентраций эстрадиола: -1 ч 30 мин; -1 ч, -30 мин (до приема препарата); 30 мин; 1 ч; 2 ч; 3 ч; 4 ч; 5 ч; 6 ч; 7 ч, 8 ч; 9 ч; 10 ч; 12 ч; 18 ч; 24 ч; 48 ч; 72 ч (всего 19 проб).

После проведения всех процедур второго этапа исследования каждому добровольцу был проведен завершающий осмотр, после которого, в случае отсутствия нежелательных явлений (НЯ) и показаний для продления госпитализации, исследование для добровольцев считалось завершенным.

Общая продолжительность исследования биоэквивалентности препаратов диеногеста для каждого добровольца составила 34–37 дней, исследования биоэквивалентности препаратов левоноргестрела+эстрадиол – 24 дня.

Дизайн исследования биоэквивалентности препаратов прогестерона [37] – открытое сравнительное рандомизированное повторное четырехпериодное исследование биоэквивалентности, с однократным приемом одинаковой дозы каждого из сравниваемых препаратов в каждом периоде исследования.

Исследование проводилось в условиях стационара и на амбулаторных визитах.

Исследование состояло из периода скрининга (14 суток), 4 равнозначных периодов исследования, когда осуществлялись прием исследуемых препаратов и отбор образцов крови и трех «отмывочных» интервалов (7 суток) между периодами исследования. Длительность каждого периода отбора проб около 2,5 суток (до точки через 48 ч после приема препарата).

За 1 день до начала третьего периода добровольцы прибывали на оценочный визит.

Завершающий визит проводился после отбора крови в точке через 48 ч в четвертом периоде.

С первого по четвертый периоды исследования добровольцы прибывали в клинику за 12 ч до приема препаратов и госпитализировались до точки отбора крови через 24 ч после приема препарата.

Отборы крови в точке через 48 ч производились амбулаторно [37].

В начале первого этапа добровольцы, соответствующие всем критериям включения/невключения, были включены в активную фазу исследования.

Добровольцы каждой группы получали внутрь однократно исследуемый препарат и препарат сравнения прогестерона в дозе 200 мг по открытой перекрестной схеме. Способ приема соответствует инструкции по медицинскому применению референтного препарата [25].

В каждом периоде исследования биоэквивалентности препаратов прогестерона образцы крови для фармакокинетического анализа отбирались в 20 временных точках: -1 ч; -30 мин; 0 мин (до приема препарата); 20 мин; 40 мин; 1 ч; 1 ч 20 мин; 1 ч 40 мин; 2 ч; 2 ч 20 мин; 2 ч 40 минут; 3 ч; 3 ч 30 мин; 4 ч; 5 ч; 6 ч; 8 ч; 12 ч; 24 ч; 48 ч.

Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составляла 36 суток.

Фармакокинетические параметры и статистический анализ данных

Для каждого добровольца рассчитывались следующие фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов: AUC_{0-t} – площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема препарата до бесконечности; AUC_{resid}, $AUC_{resid\%}$ – остаточная площадь (в абсолютных и относительных единицах); C_{max} – максимальная плазменная концентрация; TC_{max} – время достижения C_{max}; $T_{½}$ – период полувыведения из плазмы; f – относительная биодоступность исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения $AUC_{0-\infty}(T)/AUC_{0-\infty}(R)$; f' – относительная биодоступность исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения $AUC_{0-t}(T)/AUC_{0-t}(R)$; f'' – относительная степень всасывания, определяемая отношением $C_{max}(T)/C_{max}(R)$; C_{max}/AUC – относительная скорость всасывания; MRT – среднее время удерживания препарата в организме; kel – константа скорости терминальной элиминации [41].

Статистическая обработка и оформление результатов проводились с помощью пакетов программного обеспечения StatSoft STATISTICA v. 13, Microsoft Excel 2007 и статистического пакета R v. 3.6.0, модуль Bear v. 2.8.4.

Для проверки гипотез о статистической значимости вклада различных факторов (различия между препаратами, различия между добровольцами, последовательность приема препаратов, периоды исследования) в наблюдаемую вариабельность применялся дисперсионный анализ. Расчет фармакокинетических параметров и статистический анализ полученных данных выполнены в предположении о лог-нормальном распределении параметров AUC и C_{max}. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчете доверительного интервала для отношения средних геометрических значений соответствующего параметра [41].

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан на основе оценки 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод) [41]. Полученные результаты остаточной вариации использовалась при расчете доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего параметра с обратным преобразованием из логарифмических в исходные единицы.

Препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного 90% доверительного интервала для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол находились в пределах 80,00–125,00%.

Аналитический анализ данных

Анализ концентрации действующих веществ препаратов в плазме крови проводили биоаналитическим методом с использованием высокочувствительной и селективной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [22].

Нижний предел количественного определения диеногеста составлял 0,5 нг/мл.

Нижний предел количественного определения левоноргестрела составлял 1 пг/мл. Нижний предел для эстрадиола – 1 пг/мл.

Нижний предел количественного определения прогестерона составлял 2 пг/мл. Поскольку прогестерон является эндогенным соединением, исследование биоэквивалентности препаратов прогестерона предполагает оценку среднего значения концентрации эндогенного прогестерона [40]. Для этого были отобраны три пробы крови до приема препаратов прогестерона у каждого добровольца на каждом этапе во временных точках -1 ч, -0,5 ч и 0 ч.

Результаты

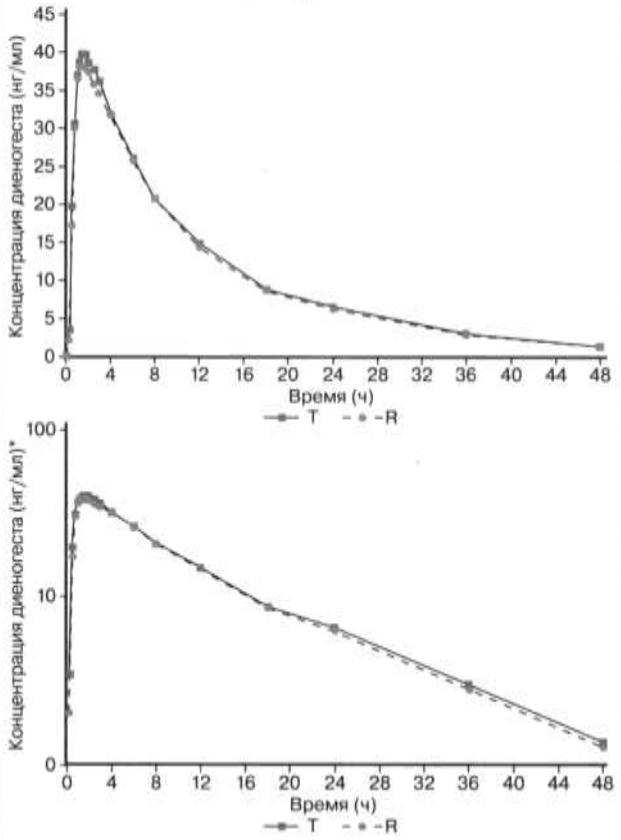
В ходе трех исследований биоэквивалентности определение концентраций диеногеста, прогестерона и левоноргестрела+эстрадиол было проведено в плазме крови 24, 52 и 39 здоровых добровольцев женского пола соответственно. На рисунках 1–3 представлены усредненные фармакокинетические профили концентрации диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемых и референтных препаратов в линейных и полулогарифмических координатах.

Построение фармакокинетических профилей концентрации прогестерона проводилось с учетом среднего значения концентраций эндогенного прогестерона, рассчитанного у каждого добровольца на каждом этапе.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что исследуемые и референтные препараты диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых исследуемых и референтных препаратов имеют совпадающие формы. Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и C_{max}.

Границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол соответствуют допустимым пределам 80,00–125,00%.

Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили концентрации диеногеста в плазме крови добровольцев после однократного приема препаратов «ДляЖенс метри» (диеногест) и «Визанна» в линейных и полулогарифмических (*) координатах



Фармакокинетические параметры, характеризующие биодоступность диеногеста, были следующие: $AUC_{0-\infty}$ – 102,94%, AUC_{0-t} – 102,91%, C_{max} – 98,98%. Для левоноргестрела AUC_{0-72} – 101,65%, C_{max} – 102,39%. Для эстрадиола AUC_{0-72} – 105,78%, C_{max} – 99,66%. В случае прогестерона: $AUC_{0-\infty}$ – 99,22%, AUC_{0-t} – 99,22%, C_{max} – 97,41%.

Рассчитанные значения 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров диеногеста, левоноргестрела+эстрадиол, прогестерона представлены в таблицах 1–3.

Таким образом, лекарственные препараты «ДляЖенс метри» (диеногест), таблетки, 2 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Визанна», таблетки, 2 мг («Байер Фарма АГ», Германия); «ДляЖенс про» (прогестерон), капсулы, 200 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Утрожестан», капсулы, 200 мг («Безен Хелскеа СА», Бельгия), «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой 0,15 мг+2,0 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Климонорм», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,15 мг+2,0 мг («Йенафарм ГмбХ и Ко.КГ», Германия), являются биоэквивалентными.

Оценка безопасности

Данные по безопасности анализировались исходя из следующих показателей:

- клинический осмотр;
- измерение жизненных показателей: АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела;
- лабораторные обследования по окончании второго/четвертого этапа/периода исследования;
- при необходимости – лабораторные и инструментальные обследования;
- мониторинг НЯ/серьезных НЯ (СНЯ).

В исследовании биоэквивалентности препаратов диеногеста переносимость препаратов была хорошей. НЯ не выявлены.

В исследовании биоэквивалентности препаратов прогестерона переносимость препаратов была удовлетворительной. Было зарегистрировано 22 НЯ у 15 добровольцев. В отмывочный период зарегистрировано 1 НЯ – ОРВИ. Нежелательные явления наблюдались как после приема исследуемого препарата (13 НЯ), так и после приема препарата сравнения (8 НЯ).

Таблица 1. 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность диеногеста

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница		
$AUC_{0-\infty}$	102,94%	100,67%	105,25%	ДА	4,49%
AUC_{0-t}	102,91%	100,90%	104,95%	ДА	3,97%
C_{max}	98,98%	93,94%	104,29%	ДА	10,58%

БЭ – биоэквивалентность; CV_{intra} – внутрииндивидуальная вариабельность.

Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили концентрации левоноргестрела (А) и эстрадиола (В) в плазме крови после однократного приема препаратов «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол) и «Климонорм» в линейных и полулогарифмических (*) координатах

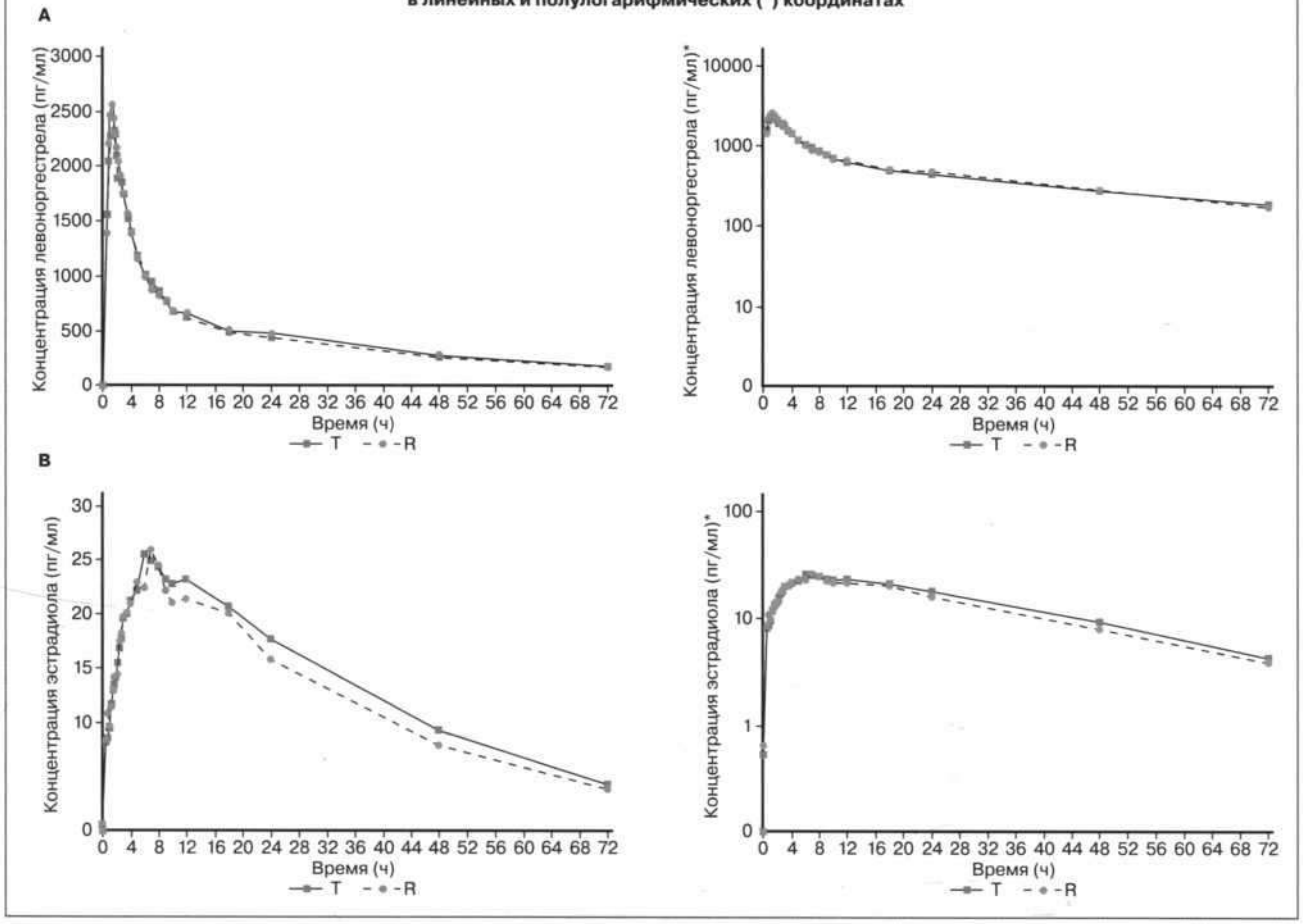


Таблица 2. 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность левоноргестрела+эстрадиол

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность левоноргестрела

Параметр	Точечная оценка	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUC_{0-72}	101,65%	96,24%	107,36%	ДА	14,39%
C_{max}	102,39%	91,38%	114,72%	ДА	30,43%

90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность эстрадиола

Параметр	Отношение средних геометрических значений	90% доверительные интервалы		БЭ	CV_{intra}
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUC_{0-72}	105,78%	94,36%	118,58%	ДА	30,58%
C_{max}	99,66%	84,79%	117,15%	ДА	44,26%

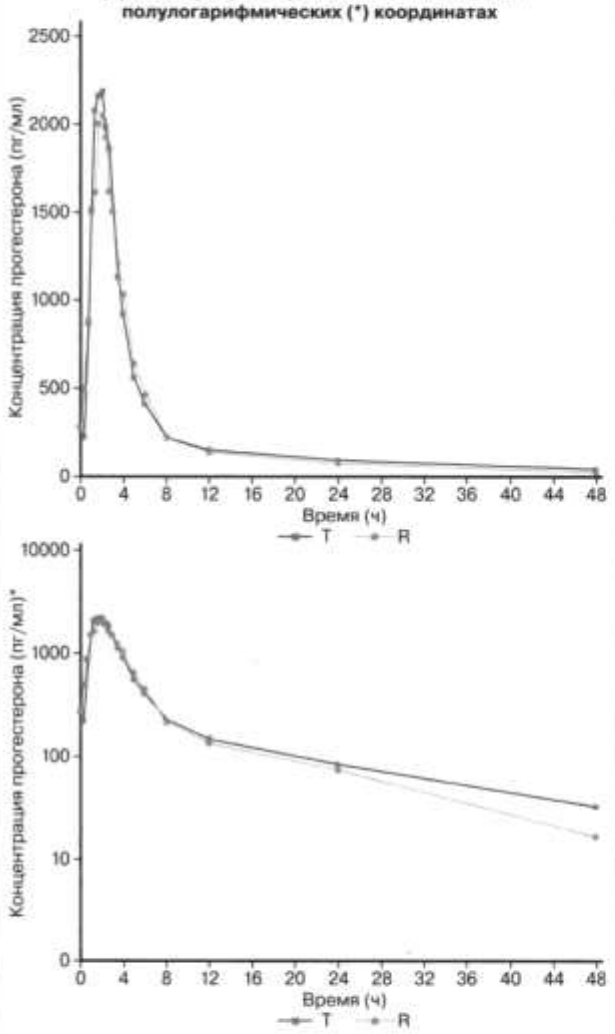
БЭ – биоэквивалентность; CV_{intra} – внутрииндивидуальная вариабельность.

Таблица 3. 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность прогестерона

Параметр	Отношение средних геометрических значений	90% доверительные интервалы		CV	CV_R	CV_T
		Нижняя граница	Верхняя граница			
C_{max}	97,41	84,20	112,69	64,97	82,95	60,53
AUC_{0-t}	99,22	82,91	118,74	84,08	94,72	99,22
$AUC_{0-\infty}$	99,22	81,45	120,88	87,81	105,81	109,94

CV – внутрииндивидуальный коэфициент вариации; CV_R – внутрииндивидуальный коэфициент вариации референтного препарата; CV_T – внутрииндивидуальный коэфициент вариации тестируемого препарата.

Рис. 3. Усредненные фармакокинетические профили концентрации прогестерона в плазме крови после однократного приема препаратов «ДляЖенс про» (прогестерон) и «Утрожестан» в линейных и полулогарифмических (*) координатах



Нежелательными явлениями были: головная боль (10 случаев), боль внизу живота (2 случая), тахикардия (4 случая); в единичных случаях – головокружение, жидкий стул, миграция водителя ритма из желудочков в предсердия, миграция синусового водителя ритма в предсердия, спаечная кишечная непроходимость болевая форма, ОРВИ.

Связь НЯ с приемом препаратов прогестерона расценили как «вероятную», «возможную» и «сомнительную». Было зарегистрировано 1 СНЯ – спаечная кишечная непроходимость, болевая форма, которое завершилось неполным разрешением. В случаях миграции водителя ритма из желудочков в предсердия, миграции синусового водителя ритма в предсердия исход неизвестен. Во всех остальных случаях НЯ разрешились самостоятельно. 1 НЯ (СНЯ) имело умеренную степень тяжести. Все остальные НЯ имели легкую степень тяжести.

В исследовании биоэквивалентности препаратов левоноргестрела+эстрадиол переносимость препаратов была хорошей. Было зарегистрировано 1 НЯ – судорожный синдром. Данное НЯ развилось после приема исследуемого препарата во втором периоде. Оно имело среднюю степень тяжести, для его купирования потребовалось назначение дополнительной терапии. Исходом НЯ являлось разрешение возникшего состояния. СНЯ выявлено не было.

Во всех исследованиях биоэквивалентности не было выявлено отклонений в лабораторных показателях крови и мочи добровольцев во время исследования, а также случаев возникновения беременности.

Таким образом, по результатам исследований биоэквивалентности профили безопасности сравниваемых препаратов были сопоставимы.

Заключение

Границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} исследуемых и референтных препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиол находятся в пределах 80,00–125,00%. Эти данные подтверждают, что лекарственные препараты «ДляЖенс метри» (диеногест), таблетки 2 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Визанна», таблетки 2 мг («Байер Фарма АГ», Германия); «ДляЖенс про» (прогестерон), капсулы 200 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Утрожестан», капсулы 200 мг («Безен Хелскеа СА», Бельгия); «ДляЖенс климо» (левоноргестрел+эстрадиол), таблетки, покрытые оболочкой 0,15 мг+2,0 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и «Климонорм», драже 0,15 мг+2,0 мг («Йенафарм ГмбХ и Ко.КГ», Германия), биоэквивалентны.

Исследуемые препараты обладают сопоставимыми профилями безопасности в сравнении с оригинальными препаратами.

Литература/References

1. Преамбула к Уставу (Конституции) Всемирной организации здравоохранения. [Preamble to the Charter (Constitution) of the World Health Organization. (in Russian)]. Available: www.who.int
2. *Сотникова Л.С., Удут Е.Н., Насырова Р.Ф., Тонких О.С.* Современная терапия эндометриоза. Опыт применения визанны Проблемы репродукции. 2012; 6: 34-9. [Sotnikova L.S., Udut E.V., Nasyrova R.F., Tonkikh O.S. Modern methods of endometriosis therapy - the experience of visanne use. Russian Journal of Human Reproduction. 2012; (6): 34 9. (in Russian)].
3. *Giudice L.C.* Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362(25): 2389-98. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1000274.
4. *Holoch K.J., Lessey B.A.* Endometriosis and infertility. Clin. Obstet. Gynecol. 2010; 53(2): 429-38. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7d71.
5. *Littman E., Giudice L., Lathi R., Berker B., Milki A., Nezhat C.* Role of laparoscopic treatment of endometriosis inpatients with failed in vitro fertilization cycles. Fertil. Steril. 2005; 84(6): 1574-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.059.

6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Endometriosis. Moscow; 2020. (in Russian)]. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology
7. *Allaire C.* Endometriosis and infertility: a review. J. Reprod. Med. 2006; 51(3): 164-8.
8. *Poleshuck E.L., Bair M.J., Kroenke K., Watts A., Tu X., Giles D.E.* Pain and depression in gynecology patients. Psychosomatics. 2009; 50(3): 270-6. https://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.270.
9. *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. 416 p. (in Russian)].
10. *Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S.*; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010; 32(Suppl. 2): S1-32.
11. Practical bulletin no.114: management of endometriosis. Obstet. Gynecol. 2010; 116(1): 223-36. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073.
12. Australian Public Assessment Report for Dienogest. Proprietary Product Name: Visanne, Submission No: PM-2009-00539-3-5. Sponsor: Bayer Australia Ltd. September 2010.
13. *Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H., Takeuchi T., Mita S., Imada K.* et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. Steroids. 2008; 73(2): 222-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2007.10.003.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визанна®, таблетки 2 мг. Государственный реестр лекарственных средств. [Instruction for the medical use of the drug Visanna®, tablets 2 mg. State Register of medicines. (in Russian)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb3e7b14-94ab-439e-ae5b-7ccc46d70b2a
15. *Klipping C., Duijkers I., Faustmann T.A., Klein S.F., Schuett B.* Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. Fertil. Steril. 2010; 94(4, Suppl.): S181. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.708.
16. *Oettel M., Breitbarth H., Elger W., Gräser T., Hübler D., Kaufmann G.* et al. The pharmacological profile of dienogest. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 1999; (4, Suppl. 1): 2-13. https://dx.doi.org/10.3109/13625189909085259.
17. *Moore C., Carol W., Gräser T., Mellinger U., Walter F.* Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. Clin. Drug Invest. 1999; 18: 271-8.
18. *Momoeda M., Harada T., Terakawa N., Aso T., Fukunaga M., Hagino H., Taketani Y.* Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009; 35(6): 1069-76. https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x.
19. *Momoeda M., Taketani Y., Terakawa N., Aso T., Tsutani K.* Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose–response study of dienogest in patients with endometriosis. Jpn. Pharmacol. Ther. 2007; 35(7): 769-83.
20. *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. 2011; 285(1): 167-73. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1941-7.
21. *Донжикова И.В., Луценко М.Т.* Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016; 60: 94-104. https://dx.doi.org/10.12737/20128. [Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern conceprs of progesterone role (review). Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2016; (60): 94-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.12737/20128.
22. *Тапильская Н.И., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., Писарев В.В., Меркулов М.Е., Корнеева И.Е.* Сравнительные фармакокинетические свойства и оценка безопасности воспроизведенного препарата прогестерона в форме вагинального геля: результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования биоэквивалентности. Акушерство и гинекология. 2022; 8: 144-52. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.144-152. [Tapilskaya N.I., Gzgzyan A.M., Kogan I.Yu., Pisarev V.V., Merkulov M.E., Korneeva I.E. Pharmacokinetic properties and safety assessment of the generic vaginal gel progesterone preparation: results of an open-label, randomized, crossover bioequivalence study. Obstetrics and Gynecology. 2022; (8): 144-52. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.144-152.
23. *Назаренко Т.А., Зырнева Н.А., Магамадова М.У.* Эффективность гестагенов в зависимости от их состава и способа введения. Проблемы репродукции. 2013; 2: 20-5. [Nazarenko T.A., Zyriaeva N.A., Magamadova M.U. Gestagens efficacy according to their composition and the route of administration. Russian Journal of Human Reproduction. 2013; (2): 20-5. (in Russian)].
24. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Сравнительная характеристика прогестерона и синтетических прогестинов в аспекте клинического использования при терапии прогестерондефицитных состояний. РМЖ. 2003; 16: 929. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Comparative characteristics of progesterone and synthetic progestins in terms of clinical use in the treatment of progesterone deficiency conditions. RMJ. 2003; (16): 929. (in Russian)].
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан®, капсулы, 100 мг, 200 мг. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Utrozhestan®, capsules, 100 mg, 200 mg. State Register of medicines. (in Russian)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=085efcda-3ec4-4f91-aa4b-573109d524cc
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Климонорм®, набор таблеток, покрытых оболочкой, 2 мг и 0,15 мг+2 мг. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Klimonorm®, a set of coated tablets, 2 mg and 0,15 mg + 2 mg. State Register of medicines. (in Russian)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d9a2a401-ace7-4984-bd18-2618510b961a
27. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протоколы). М.; 2015. [Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women of mature age. Clinical guidelines (Protocols). Moscow; 2015. (in Russian)].
28. *Краснопольский В.И., Зайдиева Я.З.* Фармакологические и клинические аспекты менопаузальной гормонотерапии. Информационно-образовательное руководство. М.; 2016. [Krasnopolsky V.I., Zaidieva Ya.Z. Pharmacological and clinical aspects of menopausal hormone therapy. informational and educational guide. Moscow; 2016. (in Russian)].
29. *Кузнецова И.В., Якутова М.В.* Жировой и углеводный обмен у женщин, использующих различные режимы заместительной гормональной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2008; 16(19): 1265. [Kuznetsova I.V., Yakutova M.V. Fat and carbohydrate metabolism in women using various regimens of hormone replacement therapy. PMJ. Mother and Child. 2008; 16(19): 1265. (in Russian)].
30. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.; 2008. [Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development, Federal State Institution "Scientific Center for Expertise of Medicinal Products". Evaluation of bioequivalence of drugs. Methodical instructions. Moscow; 2008. (in Russian)].
31. *Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А.* Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. т. 1.М.: Гриф и К; 2014: 174-216. [Mironov A.N., Kukes V.G., Petrov V.I. et al. Study of bioequivalence of reproduced drugs. Guidelines for the examination of medicinal products. vol. 1. Moscow: Grif and K; 2014: 174-216. (in Russian)].
32. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85). [Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union (Decision of the

Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 85). (in Russian)].

33. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая Клиническая Практика». [National standard of the Russian Federation GOSTR 52379-2005 "Good Clinical Practice". (in Russian)].

34. Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 1, 2016 No. 200n "On approval of the rules of good clinical practice". (in Russian)].

35. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»). [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 79 03.11.2016 "On approval of the rules of good clinical practice of the Eurasian Economic Union"). (in Russian)].

36. ГРЛС, РКИ № 517 (08.10.2018). https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=589899e1-b173-4482-9394-c0c9f817486c&CIPermGUID=543C6848-9F8A-4637-8708-ED490BD22578 [State Register of Medicines, randomized clinical trial No. 517 (08.10.2018). (in Russian). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=589899e1-b173-4482-9394-c0c9f817486c&CIPermGUID=543C6848-9F8A-4637-8708-ED490BD22578]

37. ГРЛС, РКИ № 635 (08.12.2017). https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=860023f9-151d-4d99-b11f-f7e87b35d4b8&CIPermGUID=8BF540C9-2B2E-4BC3-BD29-01A43F68A067 [State Register of Medicines, randomized clinical trial No. 635 (08.12.2017). (in Russian). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=860023f9-151d-4d99-b11f-f7e87b35d4b8&CIPermGUID=8BF540C9-2B2E-4BC3-BD29-01A43F68A067]

38. ГРЛС, РКИ № 216 (11.05.2018). https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=4dff306d-a273-4f58-8ad5-a7bc0c0bafb6&CIPermGUID=41870C50-173B-4EAC-BA41-15ABA690386F [State Register of Medicines, randomized clinical trial No. 635 (08.12.2017). (in Russian). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=4dff306d-a273-4f58-8ad5-a7bc0c0bafb6&CIPermGUID=41870C50-173B-4EAC-BA41-15ABA690386F]

39. *Кондратьева Н.Е.* Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эторикоксиб 120 мг (АО «Фармасинтез», Россия) и Аркоксиа® 120 мг (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) в таблетках. Поликлиника. 2021; 2: 77-82. [Kondratieva N.E. A study of comparative pharmacokinetics and evaluate bioequivalences of Etoricoxib, film coated tablets, 120 mg (Pharmasyntez) and Arcoxia®, film coated tablets, 120 mg (Merck Sharp and Dome BV, Netherlands). Polyclinic. 2021; (2): 77-82. (in Russian)].

40. *Pickar J.H., Bon C., Amadio J.M., Mirkin S., Bernick B.* Pharmacokinetics of the first combination 17β-estradiol/progesterone capsule in clinical development for menopausal hormone therapy. Menopause. 2015; 22(12): 1308-16. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000467.

41. *Хохлов А.Л., Яичков И.И., Шитова А.М., Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Мирошников А.Е.* Исследование сравнительной фармакокинетики таблетированных форм микофеноловой кислоты. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 4: 3-8. [Khokhlov A.L., Yaichkov I.I., Shitova A.M., Shitova L.N., Dzhurko Yu.A., Miroshnikov A.E. A comparative study of pharmacokinetics of coated tablets of mycophenolic acid. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2016; (4): 3-8. (in Russian)].

Поступила 08.12.2022
Принята в печать 27.01.2023
Received 08.12.2022
Accepted 27.01.2023

Сведения об авторах:

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. академика. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), i_apolikhina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тарнаева Лиана Александровна, врач-ординатор, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(915)112-77-52, li.tarnaeva@ya.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кондратьева Наталия Евгеньевна, к.м.н., Медицинский директор АО «Фарнасинтез», +7(916)849-71-32, moscow@pharmasyntez.com, 123100, Россия, Москва, Пресненская наб., 12, башня Федерация (Запад), 42 этаж.

Authors' information:

Inna A. Apolikhina, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), i_apolikhina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Liana A. Tarnaeva, resident, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(915)112-77-52, li.tarnaeva@ya.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Natalya E. Kondratyeva, PhD, Medical Director, Pharmasintez JSC, +7(916)849-71-32, moscow@pharmasyntez.com, 123100, Russia, Moscow, Presnenskaya nab., 12, Federation Tower (West), 42nd floor.

КУРС ПО ПРЕНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ И АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Курс нацелен на улучшение качества образовательного процесса специалистов во всех регионах страны и расширения их кругозора в области возможной помощи ребенку на этапе его внутриутробного развития.

Цели курса:

- улучшение ранней выявляемости пороков развития центральной нервной системы плода и прогнозирования исходов этих пороков развития;
- правильный выбор тактики ведения беременности и своевременного внутриутробного лечения и определения места и метода родоразрешения для последующей безопасной маршрутизации новорожденных в специализированные стационары

- **Продолжительность обучения – 18 акад.часов**
- **Старт обучения – февраль 2023**
- **Формат: лекции в записи и очные тренинги**
- **Обучение на курсе - бесплатное**
- **Сертификат по завершению обучения**
- **Набор в группы с февраля по июль 2023**

ЛЕКТОРЫ КУРСА – ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Костюков К.В.

д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, врач акушер-гинеколог, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Чугунова Л.А.

к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог, старший научный сотрудник ФГБУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Организатор обучения: Институт Spina Bifida – онлайн-ресурс, созданный благотворительным фондом «Спина бифида» для обучения медицинских сотрудников и специалистов, работающих с детьми с диагнозом spina а также родителей детей со spina bifida

Записаться на обучение можно на сайте фонда «Спина бифида» www.helpspinabifida.ru

Создание курса и проведение обучения поддерживается техническим партнером – порталом медицинского онлайн-образования Med.Studio и проектом "Добрые дела" компании Oil Energy

На правах рекламы

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

М.А. КУРЦЕР[1,2], М.Б. ШАМАНОВА[2], О.Л. МАЛЬМБЕРГ[2],
Т.О. НОРМАНТОВИЧ[2], Е.В. НИКОЛАЕВА[2], Д.И. СУХАНОВА[2]

ЗЕРКАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕЙ

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва, Россия
[2]Клинический госпиталь MD GROUP Группы Компаний «Мать и Дитя», Москва, Россия

Актуальность: *Зеркальный синдром – это редкое осложнение беременности, возникающее на фоне выраженного отека плаценты при наличии иммунной или неиммунной водянки плода. Клинические симптомы при зеркальном синдроме имеют сходство с преэклампсией, но в отличие от преэклампсии носят обратимый характер по мере разрешения отека плаценты и водянки плода. Поэтому дифференциальный диагноз зеркального синдрома и преэклампсии очень важен и определяет тактику ведения пациентки и прогноз данной беременности.*
Описание: *В нашей статье представлено наблюдение за 2 беременными пациентками с монохориальной двойней, течение беременности которых осложнилось синдромом анемии-полицитемии, сопровождавшимся выраженным отеком плаценты и развитием зеркального синдрома с клинической картиной отека легких. В описанных наблюдениях показана динамика лабораторных показателей, включая ангиогенные (PlGF) и антиангинальные (sFlt-1) факторы. Отмечено снижение уровня соотношения sFlt-1/PlGF по мере регресса отека плаценты, что позволило расценивать такую динамику в качестве дополнительного лабораторного инструмента для дифференциальной диагностики зеркального синдрома с преэклампсией. Правильно установленный диагноз зеркального синдрома определил тактику ведения этих пациенток и позволил в обоих случаях сохранить долгожданную беременность.*
Заключение: *Необходима тщательная дифференциальная диагностика зеркального синдрома и преэклампсии. Определение динамики уровня соотношения sFlt-1/PlGF может быть использовано в качестве дополнительного лабораторного дифференциально-диагностического теста.*

Ключевые слова: *зеркальный синдром, соотношение sFlt-1/PlGF, монохориальная двойня, водянка плода, синдром анемии-полицитемии, преэклампсия, фетоцид, отек легких.*

Вклад авторов: Курцер М.А. – анализ полученных данных; Шаманова М.Б. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Нормантович Т.О., Мальмберг О.Л., Николаева Е.В., Суханова Д.И. – сбор данных, анализ полученных данных.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Для цитирования: Курцер М.А., Шаманова М.Б., Мальмберг О.Л., Нормантович Т.О., Николаева Е.В., Суханова Д.И. Зеркальный синдром при осложненном течении беременности монохориальной двойней. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 123-128
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.316

M.A. KURTSER[1,2], M.B. SHAMANOVA[2], O.L. MALMBERG[2],
T.O. NORMANTOVICH[2], E.V. NIKOLAEVA[2], D.I. SUKHANOVA[2]

MIRROR SYNDROME IN COMPLICATED MONOCHORIONIC TWIN PREGNANCY

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]MD GROUP Clinical Hospital, "Mother and Child" Group of Companies, Moscow, Russia

Background: *Mirror syndrome is a rare pregnancy complication that occurs with obvious placental hydrops in the presence of immune or non-immune hydrops fetalis. The clinical symptoms of the mirror syndrome bear similarities to those of preeclampsia, but unlike the latter, they are reversible as placental hydrops and hydrops fetalis resolve. Therefore, the differential diagnosis of the mirror syndrome and preeclampsia is very important and determines the tactics of managing a patient and the prognosis of this pregnancy.*
Case report: *Our paper describes an observation of pregnant patients with monochorionic twins, whose pregnancy was complicated by anemia polycythemia sequence accompanied by evident placental hydrops and by the*

development of the mirror syndrome with clinical presentations of pulmonary edema. The described cases show the time course of changes in laboratory parameters, including angiogenic (PlGF) and antianginal (sFLt-1) factors. A decreased sFLt-1/PLGF ratio was noted as placental hydrops reversed, which made it possible to regard these changes as an additional laboratory tool for the differential diagnosis of the mirror syndrome with preeclampsia. The correctly diagnosed mirror syndrome determined the tactics of managing these patients and allowed a long-awaited pregnancy to be maintained in both cases.

Conclusion: *The mirror syndrome and preeclampsia are needed to make a careful differential diagnosis. Determining the changes in the sFLt-1/PLGF ratio can be used as an additional laboratory differential diagnostic test.*

Keywords: *mirror syndrome, sFLt-1/PLGF ratio, monochorionic twin, hydrops fetalis, anemia polycythemia sequence, preeclampsia, fetocide, pulmonary edema.*

Authors' contributions: Kurtser M.A. – analysis of the findings; Shamanova M.B. – development of the design of the investigation, obtaining the data to be analyzed, review of publications on the topic of the article, analysis of the findings, writing the text of the manuscript; Normantovich T.O., Malmberg O.L., Nikolaeva E.V., Sukhanova D.I. – data collection, analysis of the findings.
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.

For citation: Kurtser M.A., Shamanova M.B., Malmberg O.L., Normantovich T.O., Nikolaeva E.V., Sukhanova D.I. Mirror syndrome in complicated monochorionic twin pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 123-128 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.316

Зеркальный синдром, или Ballantyne-синдром, впервые описанный в 1882 г. John W. Ballantyn, представляет собой осложнение беременности, клинически очень схожее с преэклампсией [1]. Существующий в литературе термин «тройной отек» четко демонстрирует взаимосвязь между отеком плаценты, плода и отечным статусом самой беременной [2]. Зеркальный синдром – достаточно редкое осложнение беременности; к 2017 г. в литературе имеется сообщение о 113 таких пациентках [3].

Патогенетический механизм зеркального синдрома до конца не изучен, но, по данным различных исследований, имеет много общего с патогенезом преэклампсии. Авторы [2, 4] предполагают, что выраженный отек плаценты на фоне иммунной или неиммунной водянки плода приводит вторично к плацентарной ишемии, что является триггером для сброса в материнский кровоток токсических плацентарных факторов, одним из которых является fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1). В работе Espinoza J. et al. показано, что увеличение уровня sFlt-1, снижение уровня плацентарного фактора роста (PlGF) и повышение уровня соотношения sFlt-1/PlGF более 85 являются характерными для зеркального синдрома лабораторными критериями [4]. Но подобные изменения ангиогенных и антиангиогенных факторов имеют место и при преэклампсии.

Однако, в отличие от преэклампсии, зеркальный синдром может дебютировать раньше (начиная с 16 недель), возникает на фоне отека плаценты (62,8%) и водянки плода (94,6%), как иммунной, вследствие резус-сенсибилизации (16,8%), так и неиммунной, вследствие кардиальной патологии у плода, тахиаритмии, анемии по причине парвовируса B19 (16,8%), а-талассемии, различных осложнений монохориальной двойни: синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдрома анемии-полицитемии (САП), синдрома обратной артериальной трансфузии (СОАП) (16,8%) и др. [1, 5–8]. Также отличительными особенностями зеркального синдрома являются: наличие выраженной гемодилюции (анемии и гипоальбуминемии), повышение уровня мочевой кислоты, отсутствие гиперрефлексии в неврологическом статусе пациентки и тромбоцитопении, характерных для преэклампсии.

Общей же с преэклампсией симптоматикой являются появление отеков и патологическая прибавка в весе (84%), артериальная гипертензия (60,1%), повышение печеночных трансаминаз (19,4%), возможные головные боли (12,3%) и нарушения со стороны органов зрения (8,8%) [1].

Но главной отличительной особенностью зеркального синдрома является обратимость клинической симптоматики по мере разрешения отека плаценты и улучшения состояния отечного плода.

Существует много различных лечебных опций, которые могут быть использованы для лечения плода с водянкой в зависимости от этиологического фактора, ставшего причиной этого осложнения. Так, в случае резус-изоиммунизации или при анемии, вызванной парвовирусом B19, лечебным мероприятием является кордоцентез, внутриутробное переливание крови; в случае СФФТ, САП, СОАП – селективный фетоцид или фетоскопическая коагуляция анастомозов; при тахиаритмиях – соответствующая антиаритмическая терапия.

Если лечебные мероприятия, направленные на купирование водянки плода, окажутся эффективными, с большой вероятностью удастся добиться регресса клинической симптоматики зеркального синдрома у матери.

Однако не всегда водянка плода объяснима и обратима. В таких ситуациях единственным методом лечения зеркального синдрома может быть прерывание беременности или родоразрешение.

Прогноз зеркального синдрома в целом характеризуется высокой материнской заболеваемостью и перинатальной смертностью. Так, по данным Espinoza J., риск антенатальной гибели плода составляет 56% [4].

Описание

В своей статье мы описываем 2 наблюдения зеркального синдрома у пациенток с осложненным течением беременности монохориальной двойней.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка К., 39 лет, данная беременность вторая после криопереноса эмбриона, в анамнезе 1 роды, госпитализирована в Клинический госпиталь MD GROUP ГК «Мать и Дитя» с диагнозом: Беременность 19–20 недель, монохориальная биамниотическая двойня, САП 4 стадия, селективная задержка роста 2-го плода. Преэклампсия? Зеркальный синдром?

В течение последней недели пациентка отметила появление отеков нижних конечностей, прибавку массы тела 3 кг. При поступлении – выраженные отеки голеней, АД 150/100 мм рт. ст. При лабораторном обследовании выявлена анемия (гемоглобин 74 г/л) на фоне выраженной гемодилюции (гематокрит 23,8%), гипопротеинемия 52,8 г/л, в разовой порции мочи белок 425 мг/л, соотношение sFlt-1/PlGF – 188,7, sFlt-1 – 17375 пг/мл, PlGF – 92,1 пг/мл (тест Elecsys «Ф. Хоффман-Ля Рош», Швейцария, Cobas e411).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ): дискордантность плодов по массе 33% (1-й плод 300 г/2-й плод 200 г), максимальный вертикальный карман 1-го плода – 73 мм, 2-го плода – 25 мм. Максимальная скорость кровотока в средней мозговой артерии (V_{max} СМА) 1-го плода – 20 см/с (<1 МоМ), V_{max} СМА 2-го плода 50 см/с (>1,5 МоМ), разность по V_{max} СМА>0,5 МоМ; показатели допплерометрии в артерии пуповины 1-го плода – норма, в артерии пуповины 2-го плода – нулевой конечно-диастолический кровоток, венозный проток обоих плодов в пределах нормы. Также при УЗИ обращали на себя внимание изменения паренхимы печени 1-го плода (плода-реципиента) по типу «звездного неба» и «дихотомичная» «ступенчатая» плацента: толщина плаценты в зоне гемодинамического бассейна 1-го плода (реципиента) – 19 мм, 2-го плода (донора) – 46 мм, наличие выраженного асцита и отека мягких тканей у 2-го плода (донора).

Учитывая вышеописанную клинико-лабораторную картину у пациентки, наряду с ранней тяжелой преэклампсией, заподозрен зеркальный синдром. В сторону последнего свидетельствовали наличие выраженного отека в плаценте на фоне тяжелого течения САП, признаки водянки плода (выраженный асцит, отек мягких тканей), умеренная степень протеинурии и гипертензии, наличие анемии и выраженной гемодилюции. Так как для лечения зеркального синдрома необходимы мероприятия, направленные на купирование отека плаценты/плода, то, учитывая критическое состояние плода-донора, пациентке был предложен селективный фетоцид, от которого она отказалась.

Консилиумом врачей с целью лечения САП 4 степени было принято решение о проведении фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов. Под эпидуральной анестезией с помощью оборудования Karlshtorz и диодного лазера Dornier MedTech Medilas MultiBeam (длина волны 940 нм, мощность 33 Вт) выполнена последовательная селективная лазерная коагуляции анастомозов: коагулировано 5 АВ-анастомозов малого калибра, 2 АА-анастомоза среднего калибра, 1 АА-анастомоз крупного калибра. Через 12 ч диагностирована антенатальная гибель плода-донора. Через 24 ч после фетоскопической операции у пациентки появились кинические признаки отека легких: сухой кашель, сопровождающийся рвотой, снижение SpO_2 до 89–90%; при компьютерной томографии легких – картина интерстициального отека легких, двусторонний гидроторакс (расхождение листков плевры справа 25 мм, слева 20 мм), что при УЗИ грудной клетки соответствовало 150 мл выпота в обеих плевральных полостях. Начата терапия отека легких (ингаляции кислорода, диуретическая терапия), продолжена гипотензивная терапия (метилдопа, амлодипин, бисопролол). Отмечен повышенный уровень мочевой кислоты – 552 ммоль/л, гемоглобин – 64 г/л, гематокрит – 21%. На 5-е сутки отек легких разрешился: сухой кашель купирован, SpO_2 95–98%, при УЗИ грудной клетки в плевральной полости слева – 100 мл жидкости, справа – 50 мл. Отеки нижних конечностей значительно уменьшились, АД стабилизировалось на цифрах 130/80 мм рт. ст. Вместе с этим при УЗИ отмечено уменьшение отека плаценты. По лабораторным тестам – улучшение со стороны теста Elecsys (уровень соотношения sFlt-1/PlGF на 4-е сутки снизился до 97,03, sFlt-1 – до 15040 пг/мл, PlGF вырос до 155 пг/мл), однако выраженная анемия до 60 г/л на фоне гемодилюции (гематокрит 20,1%) и гипоальбуминемия (общий белок 48,7 г/л) сохранялись. На 6-е сутки после операции пациентка из отделения реанимации переведена в отделение патологии беременных, где продолжена терапия. В связи с сохраняющейся анемией дважды проведена гемотрансфузия, после которой уровень гемоглобина вырос до 76 и 83 г/л соответственно. На 9-е сутки после операции АД нормализовалось, однако сохранялась умеренная протеинурия, уровень соотношения sFlt-1/PlGF снизился до 37,53, sFlt-1 – до 8582 пг/мл, PlGF вырос до 228,7 пг/мл (таблица, рисунок). На 28-е сутки после фетоскопии в сроке 23 недели пациентка была выписана домой (при УЗИ предполагаемая масса плода 700 г, показатели допплерометрии в пределах нормы, АД и показатели общего анализа мочи в норме).

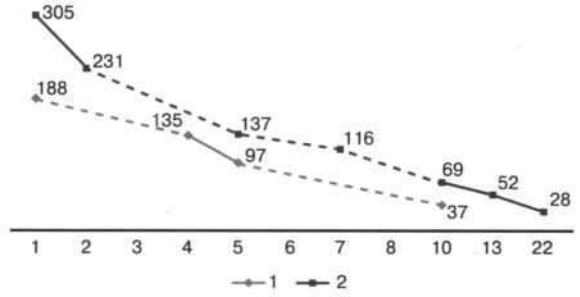
В 29 недель по поводу преждевременного разрыва плодных оболочек произведено кесарево сечение, извлечена живая недоношенная девочка весом 1670 г, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7 баллов, на 5-й минуте – 8 баллов, по Сильверману 4–5 баллов. Погибший плод мумифицирован, размерами 7×5 см. Газы крови плода: pH 7,411, BE -0,4, Lactat 2,9, Hb 176 г/л. Учитывая синдром дыхательных расстройств однократно эндотрахеально введен «Куросурф» из расчета 215 мг/кг. Респираторная поддержка – искусственная вентиляция легких (ИВЛ), экстубирован в возрасте 18 ч, далее переведен на неинвазивную ИВЛ в режиме Biphasic; с 3-х суток – на самостоятельном дыхании. На 8-е сутки после рождения

Таблица. Динамика изменения лабораторных показателей у пациенток с зеркальным синдромом

Показатели / Сутки после операции	1	2	3	4	5	6	7	8	10	13	22
Hb, г/л											
1-я пациентка	76	75	64	64				65	63	83	81
2-я пациентка	103	92	96	92	98	84	81	93	88	83	95
Ht, %											
1-я пациентка	24	24	21	21	20			21	21	27	27
2-я пациентка	30	27	28	26	28	25	23	28	26	24	28
Протеинурия, мг/л											
1-я пациентка	425		сл	380	510				715	463	
2-я пациентка	1510	332	415	520	540	480	сл	620	550		сл
Белок, г/л											
1-я пациентка	52	51	46	49	48			55	50	47	49
2-я пациентка	54	44	43	45	47	45	45	53	53	51	
Альбумин, г/л											
1-я пациентка	27	27	23	25				25	23	25	25
2-я пациентка	28	26	26	25	28	25	26	29	30	29	31
Мочевая к-та, мкмоль/л											
1-я пациентка				522	578						256
2-я пациентка	382	398	422	421		429		328		283	
Креатинин, мкмоль/л											
1-я пациентка	89	98	101	100	90			71	65	63	52
2-я пациентка	81		75	75	74	73	71	67	71		
PlGF, нг/л											
1-я пациентка	92			127	155				228		
2-я пациентка	105	107			154		158		270	305	491
sFlt-1, нг/л											
1-я пациентка	17 375			17 262	15 040				8582		
2-я пациентка	32 269	24935			21 260		18 444		18 695	16 096	13 911
sFlt-1/PlGF											
1-я пациентка	188			135	97				37		
2-я пациентка	305	231			137		116		69	52	28

Примечание: сл – следы белка.

Рисунок. Динамика изменения соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток с зеркальным синдромом



ребенок из отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) переведен в отделение выхаживания недоношенных детей, выписан из госпиталя в возрасте 1 месяц 8 дней весом 2710 г.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Г., 35 лет, данная беременность первая после криопереноса эмбриона, госпитализирована в Клинический госпиталь MD GPOUP ГК «Мать и Дитя» с диагнозом: Беременность 19 недель. Монохориальная биамниотическая двойня, САП 1 ст., селективная задержка роста 2 плода. Преэклампсия? Зеркальный синдром?

При поступлении жалобы на головную боль, рвоту, генерализованные отеки, повышение АД до 150/100 мм рт. ст. В анализах крови: гемоглобин 103 г/л, гематокрит 30%, белок крови 54,2 г/л, протеинурия 1510 мг/л, соотношение sFlt-1/PlGF – 305, sFlt-1 – 32 269 пг/мл, PlGF – 105 пг/мл (тест Elecsys «Ф. Хоффман-Ля Рош», Швейцария, Cobas e411). При УЗИ: дискордантность плодов по массе 42% (1-й плод 350 г/2-й плод 200 г), максимальный вертикальный карман 1-го плода 65 мм, 2-го плода – ангидрамнион, эхо-тень мочевого пузыря 2-го плода не визуализируется; V_{max} СМА 1-го плода – 23 см/с (<1 МоМ), V_{max} СМА 2-го плода 35 см/с (>1,5 МоМ), разность V_{max} СМА>0,5 МоМ; показатели допплерометрии в артерии пуповины 1-го плода (реципиента) и 2-го плода (донора) в пределах нормы, венозный проток обоих плодов – норма. Печень 1-го плода (реципиента) – по типу «звездного неба», визуализируется «дихотомичная» «ступенчатая» плацента: 23 мм в гемодинамическом бассейне 1-го плода (реципиента) и 46 мм в бассейне 2-го плода (донора).

Клинико-лабораторная картина расценена как зеркальный синдром, и, учитывая прогрессирование симптоматики, неблагоприятный прогноз у плода-донора, пациентке предложен селективный фетоцид, проведена лазерная абляция интерстициального отдела пупочной вены. Через 48 ч после процедуры у пациентки появились сухой кашель, рвота, SpO_2 – 92%. При компьютерной томографии легких выявлены интерстициальный отек, минимальный двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Начата терапия отека легких, магнезиальная и гипотензивная терапия. На 7-е сутки отек легких разрешился, АД стабилизировалось (130/80 мм рт. ст.), генерализованные отеки купировались. При УЗИ отмечено уменьшение отека плаценты, тест sFlt-1/PlGF снизился с 305 до 116. Максимальное снижение гемоглобина до 81 г/л и гематокрита до 21% отмечено на 7-е сутки (таблица, рисунок). На 14-е сутки в сроке 21–22 недели пациентка выписана домой (предполагаемая масса плода по УЗИ 400 г).

В 31–32 недели по поводу преждевременного разрыва плодных оболочек произведено кесарево сечение, извлечена живая недоношенная девочка весом 1940 г, 43 см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7 баллов, на 5-й минуте – 8 баллов, по Сильверману 5–6 баллов. Погибший плод мумифицирован, размерами 6×4 см. Учитывая синдром дыхательных расстройств, однократно эндотрахеально введен «Куросурф» из расчета 186 мг/кг. Респираторная поддержка – ИВЛ, экстубирован в возрасте 12 ч, далее переведен на неинвазивную ИВЛ в режиме Biphasic, с 3-х суток – на самостоятельном дыхании. На 22-е сутки после рождения ребенок из ОРИТН переведен в отделение выхаживания недоношенных детей. Выписан из госпиталя в возрасте 1 месяц 6 дней весом 2720 г.

Обсуждение

В представленных двух случаях мы столкнулись с осложнением беременности – зеркальным синдромом, напоминающим по клинической картине преэклампсию. У обеих пациенток зеркальный синдром развился при беременности монохориальной двойней, осложнившейся САП. САП в обоих случаях стал причиной выраженного отека плаценты в гемодинамическом бассейне, принадлежащем плоду-донору, и привел к развитию водянки плода-донора в 1-м клиническом случае. По данным Allarakia S. [1], осложнения монохориальной двойни являются причиной зеркального синдрома в 13,2% случаев. В наших двух случаях клиническая картина зеркального синдрома сопровождалась развитием интерстициального отека легких и двусторонним гидротораксом, что, по данным того же автора, встречается в 30% случаев Ballantyne-синдрома. Причина отека легких, по предположению Brochot C. et al., заключается в поражении эндотелиоцитов сосудов легких циркулирующими токсическими факторами плацентарного происхождения (предположительно sFlt-1, в том числе) [9]. Медиана времени, необходимого для разрешения клинической симптоматики зеркального синдрома, по данным Allarakia S. [1], составляет 5,5 дня, по данным других авторов – до 2 недель; максимальное описанное в литературе время, потребовавшееся для восстановления пациентки, – 90 дней (в случае тяжелой печеночно-почечной недостаточности). В наших случаях для разрешения отека легких понадобилось 5 и 7 суток, для регресса всей клинической симптоматики – 28 и 14 суток.

Также большой интерес представляет динамика изменения антиангиогенного (sFlt-1) и ангиогенного факторов (PlGF). Так, на высоте клинической симптоматики зеркального синдрома уровни sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF были максимальными, уровень PlGF – минимальным. Повышение sFlt-1 очень хорошо объясняет симптомы зеркального синдрома, которые обусловлены повреждающим эндотелий сосудов и вазоконстрикторным действиями sFlt-1, что подробно было описано в работах Goa S. et al. и Perfumo F. [10, 11]. Через 28 и 14 суток после гибели плодов-доноров и уменьшения отека плаценты регрессировала клиническая картина зеркального синдрома, что сопровождалось снижением sFlt-1 и нормализацией уровня соотношения sFlt-1/PlGF и косвенно подтвердило роль этого антиангиогенного фактора в манифестации клинической симптоматики зеркального синдрома.

Заключение

Оба клинических случая зеркального синдрома, сопровождающегося отеком легких, подтверждают, что беременность монохориальной двойней относится к группе высокого риска не только перинатальных, но и материнских осложнений. Появление у беременной пациентки артериальной гипертензии, протеинурии и такого серьезного осложнения, как отек легких, требует тщательной дифференциальной диагностики с преэклампсией, так как в случае преэклампсии подобная клиническая симптоматика необратима и является показанием для родоразрешения или прерывания беременности. Однако такая же клиническая симптоматика в рам-

ках зеркального синдрома может быть обратимой по мере разрешения отека плаценты и водянки плода, что может дать шанс на рождение живого ребенка. Регресс клинической симптоматики зеркального синдрома сопровождается нормализацией уровня соотношения sFlt-1/PlGF, что может служить дополнительным лабораторным признаком для дифференциальной диагностики зеркального синдрома и преэклампсии.

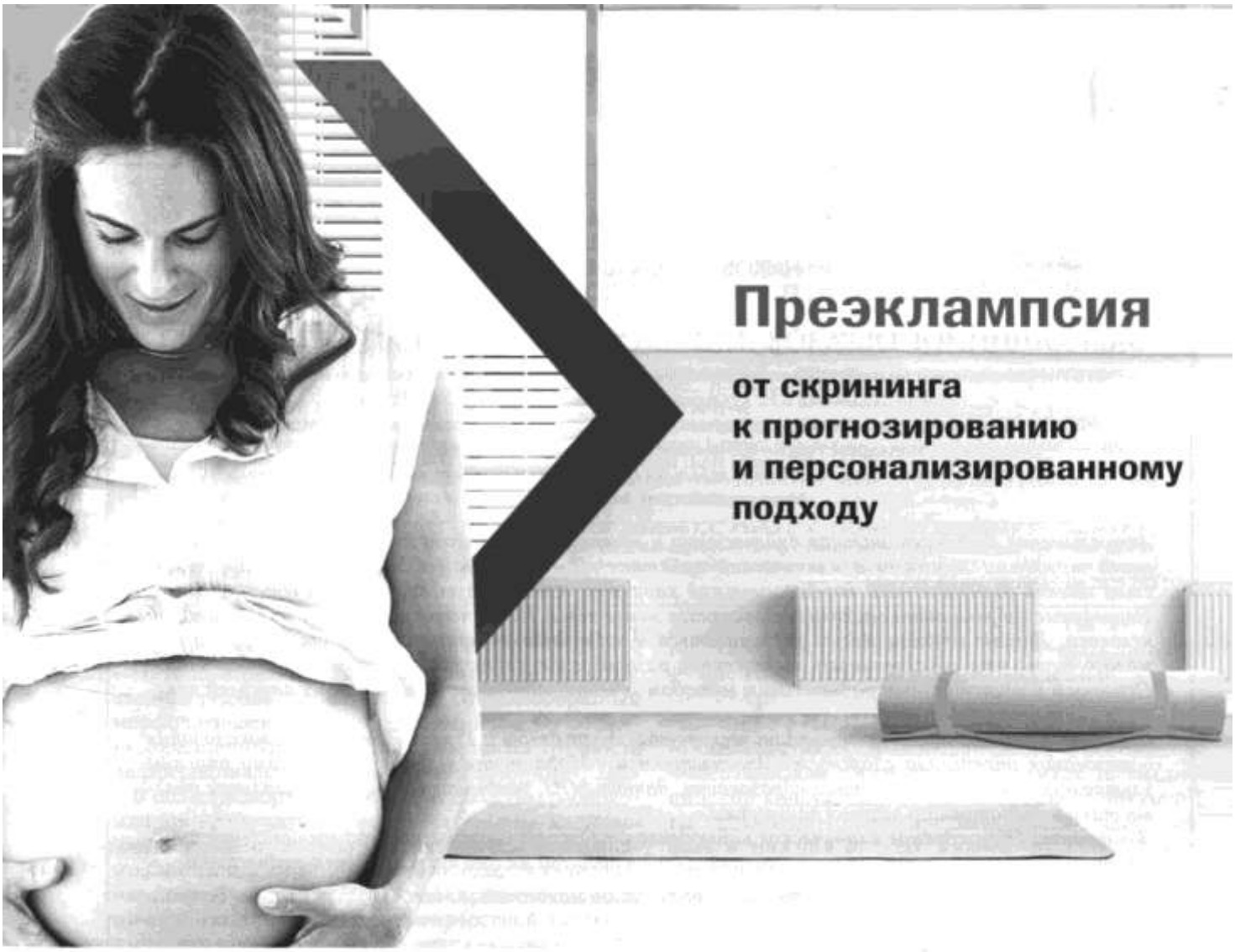
Литература/References

1. *Allarakia S., Khayat H.A., Karami M.M., Aldakhil A.M., Kashi A.M., Algain A.H.* et al. Characteristics and management of mirror syndrome: a systematic review. J. Perinat. Med. 2017; 45(9): 1013-21. https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2016-0422.
2. *Kaiser I.H.* Ballantyne and triple edema. Am. J. Obstet. Gynecol.1971; 110(1): 115-20. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(71)90226-2.
3. *Ballantyne J.W.* The diseases and deformities of foetus: an attempt towards a system of ante-natal pathology. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1892.
4. *Espinoza J., Romero R., Nien J.K., Kusanovic J.P., Richani K., Gomes R.* et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the "mirror syndrome" (Ballantyne'syndrome). J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2006; 19(10): 607-13. https://dx.doi.org/10.1080/14767050600922677.
5. *Carbillon L., Oury J.F., Guerin J.M., Azancot A., Blot P.* Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. Obstet. Gynecol. Surv. 1997; 52(5): 310-4. https://dx.doi.org/10.1097/00006254-199705000-00023.
6. *Midgley D.Y., Harding K.* The mirror syndrome. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000; 88(2): 201-2. https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(99)00147-5.
7. *Livingstone J.C., Malik K.M., Crombleholme T.M., Lim F.Y., Sibai B.M.* Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotc shunt. Obstet. Gynecol. 2007; 10(2, Pt 2): 540-3. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000275259.03301.b2.
8. *Goeden A.M., Worthington D.* Spontaneous resolution of mirror syndrome. Obstet. Gynecol. 2005; 106(5, Pt 2): 1183-6. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000161062.95690.91.
9. *Brochot C., Collinet P., Provost N., Subtil D.* Mirror syndrome due to parvovirus B19 hydrops complicated by severe maternal pulmonare effusion. Prenat. Diagn. 2006; 26(2): 179-80. https://dx.doi.org/10.1002/pd.1342.
10. *Goa S., Mimura K., Kakigano A., Tomimatusu T.* Normalisation of anggiogeic imbalance after inra-uterine transfusion for mirror syndrome caused by parvovirus B19. Fetal Diagn. Ther. 2013; 34(3): 176-9. https://dx.doi.org/10.1159/000348778.
11. *Perfumo F., Pagani G., Fratelli N., Benigni A., Frusca T.* Increased concentrations of antiangiogenic factors in mirror syndrome complicating twin-to-twin transfusion syndrome. Prenat. Diagn. 2010; 30(4): 378-9. https://dx.doi.org/10.1002/pd.2461.

Поступила 27.12.2022
Принята в печать 16.01.2023
Received 27.12.2022
Accepted 16.01.2023

Сведения об авторах:
Курцер Марк Аркадьевич, д.н.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; генеральный директор, Группа Компаний «Мать и Дитя», Перинатальный Центр Группы Компаний «Мать и Дитя», 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Шаманова Мария Борисовна, заведующая отделением невынашивания беременности, клинический госпиталь MD GROUP ГК «Мать и Дитя», +7(495)332-20-78, m.shamanova@mcclinics.ru, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Мальмберг Ольга Леонидовна, к.н.н., главный специалист УЗД, ГК «Мать и Дитя»; доцент кафедры УЗД, РМАНПО, o.malmberg@mcclinics.ru, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Нормантович Татьяна Олеговна, главный врач, Клинический госпиталь MD GROUP ГК «Мать и Дитя», t.normantovich@mcclinics.ru, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Николаева Елена Вячеславовна, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Перинатальный Центр Группы Компаний «Мать и Дитя», +7(495)332-20-78, e.nikolaeva@mcclinics.ru, 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.
Суханова Дарья Игоревна, к.м.н., врач отделения невынашивания беременности, Клинический госпиталь MD GROUP ГК «Мать и дитя», 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24, к. 1.

Authors' information:
Mark A. Kurtser, Dr. Med. Sci., 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; General Director, "Mother and Child" Group of Companies, Perinatal Center of "Mother and Child" Group of Companies, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24/1.
Maria B. Shamanova, Head of the Department of Miscarriage Treatment, MD GROUP Clinical Hospital, +7(495)332-20-78, m.shamanova@mcclinics.ru, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24/1.
Olga L. Malmberg, PhD, Chief Specialist of ultrasound diagnostic, "Mother and Child" Group of Companies; Associate Professor at the Department of Ultrasound, RMACPE, o.malmberg@mcclinics.ru, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24/1.
Tatiana O. Normantovich, Chief Physician, MD GROUP Clinical Hospital, t.normantovich@mcclinics.ru, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24/1.
Elena V. Nikolaeva, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Perinatal Center of "Mother and Child" Group of Companies, +7(495)332-20-78, e.nikolaeva@mcclinics.ru, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24/1.
Daria I. Sukhanova, PhD, obstetrician-gynecologist at the Department of Miscarriage Treatment, MD GROUP Clinical Hospital, 117209, Russia, Moscow, Sevastopol Ave., 24/1.



Ангиогенные факторы: плацентарный фактор роста PlGF и растворимая fms-подобная тирозинкиназа – 1 sFlt-1, играют важную роль в патогенезе преэклампсии. PLGF может быть использован в скрининге преэклампсии, а определение соотношения маркеров sFlt-1 и PlGF помогает в прогнозировании и диагностике заболевания[1-4].

Прогнозирование во II и III триместрах

Соотношение маркеров ангиогенеза (sFlt-1/PlGF)[5-6]

sFlt-1/PlGF	исключение развития преэклампсии на 1-4 недели	вероятность развития преэклампсии в течение 4-х недель	высокая вероятность развития преэклампсии
с 20 недель до 33+6	≤38	>38 - <85	≥85
с 34 недель до конца беременности	≤38	>38 - <110	≥110

Пороговые значения валидированы только для соотношения sFlt-1/PlGF Elecsys[3,7]

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. – 2021. 2. Verlohren, S., et al. (2012). Am J Obstet Gynecol 206(1), e1-8; 3. Verlohren, S., et al. (2010). Am J Obstet Gynecol 202(161), e1-11; 4. Verlohren, S., et al. (2014). Hypertension 63(2), 346-352; 5. Zeisler H. et al. (2016). N Engl J Med, 374: 13-22; 6. РУ №ФСЗ 2009/04419 от 29.01.2016; 7. Stepan, H., et al. (2019) Clin Chem Lab Med. (2019) Aug 27;57(9):1339-1348.

ООО «Рош Диагностика Рус»:
Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2, Бизнес-центр «Вивальди Плаза»
Тел.: +7 495 229-69-99, diagnostics.roche.com

И.А. САЛЬНИКОВА[1], Г.Н. ХАБАС[1], Е.В. УВАРОВА[1,2],
Ф.Ш. МАМЕДОВА[1,3], П.Л. ШЕШКО[1], Е.П. ХАЩЕНКО[1], А.В. АСАТУРОВА[1]

ЗАБРЮШИННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ МАЛОГО ТАЗА У ПАЦИЕНТКИ 15 ЛЕТ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность: *Дифференциальная диагностика и лечение неорганных забрюшинных опухолей являются трудными задачами в клинической практике. Новообразования забрюшинного пространства имеют разнообразный морфологический характер, клиническую картину, течение процесса. Неорганные забрюшинные опухоли встречаются менее чем в 1% случаев среди всех новообразований человека. Данные опухоли могут располагаться в забрюшинном пространстве от диафрагмы до малого таза, что обуславливает выраженное разнообразие клинических проявлений заболевания. Основным и единственным радикальным методом лечения забрюшинных неорганных опухолей является хирургическое лечение.*

Описание: *В статье представлено клиническое наблюдение девочки 15 лет. Нетипичная локализация образования определила сложности диагностики и выбора метода лечения. Авторами описаны ультразвуковые характеристики образования, данные МРТ, особенности дифференциальной диагностики и оперативного лечения пациентки.*

Заключение: *Обсуждаемое клиническое наблюдение отражает сложность дифференциальной диагностики забрюшинных образований с локализацией в полости малого таза у девочек-подростков.*

Ключевые слова: *забрюшинное образование, образование малого таза, девочки, гинекология детей и подростков.*

Вклад авторов: Сальникова И.А. – анализ литературных источников, написание, оформление; Хащенко Е.П. – редактирование; Сальникова И.А., Хабас Г.Н., Уварова Е.В., Шешко П.Л., Мамедова Ф.Ш., Хащенко Е.П. – комплексное обследование и лечение пациентки; Асатурова А.В. – гистологическое исследование; Уварова Е.В. – финальное редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МЗ «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонифицированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-А21.
Согласие пациентов на публикацию: Получено письменное информированное согласие пациентки на использование персональных данных и изображений, публикацию результатов обследования и лечения.

Для цитирования: Сальникова И.А., Хабас Г.Н., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш., Шешко П.Л., Хащенко Е.П., Асатурова А.В. Забрюшинное образование малого таза у пациентки 15 лет. Акушерство и гинекология. 2023; 1: 130-136
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.242

I.A. SALNIKOVA[1], G.N. KHABAS[1], E.V. UVAROVA[1,2],
F.SH. MAMEDOVA[1,3], E.L. SHESHKO[1], E.P. KHASHCHENKO[1], A.V. ASATUROVA[1]

RETROPERITONEAL PELVIC MASS IN A 15-YEAR-OLD FEMALE PATIENT

[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
[3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: *Differential diagnosis and treatment of retroperitoneal non-organ tumors are a difficult task in clinical practice. Neoplasms of the retroperitoneal space have diverse morphological characteristics, clinical presentations, and a process course. Retroperitoneal non-organ tumors occur in less than 1% of all human neoplasms. These tumors can be located in the retroperitoneal space from the diaphragm to the pelvis, which causes a pronounced variety of clinical manifestations of the disease. Surgery is the main and only radical treatment of retroperitoneal non-organ tumors.*

Case report: *The paper presents a clinical case of a 15-year-old girl. The atypical localization of the mass has determined the complexity of diagnosis and choice of treatment. The authors describe the ultrasound characteristics of the mass, MRI data, the features of differential diagnosis and surgical treatment in the female patient.*
Conclusion: *The clinical case discussed reflects the complexity of differential diagnosis of retroperitoneal pelvic masses in teenage girls.*

Keywords: *retroperitoneal mass, pelvis mass, girls, gynecology of children and adolescents.*

Authors' contributions: Salnikova I.A. – analysis of literary sources, writing, design; Khashchenko E.P. – editing; Salnikova I.A., Khabas G.N., Uvarova E.V., Sheshko E.L., Mamedova F.Sh., Khashchenko E.P. – comprehensive examination and treatment of the patient; Asaturova A.V. – histological examination; Uvarova E.V. – final editing of the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has been financially supported by the state assignment of the Ministry of Health "The role of impaired energy metabolism and immune defense in the development of different forms of endometriosis, in that of personalized therapy, and in the prediction of its efficiency in the early reproductive period (from menarche to age 18 years)" 18-A21.
Patient Consent for Publication: A written informed consent has been obtained from the patient for the use of her personal data and associated images, for the publication of examination and treatment results.

For citation: Salnikova I.A., Khabas G.N., Uvarova E.V., Mamedova F.Sh., Sheshko E.L., Khashchenko E.P., Asaturova A.V. Retroperitoneal pelvic mass in a 15-year-old female patient. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; 1: 130-136 (in Russian)
http://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.242

Новообразования забрюшинного пространства, являясь редкой патологией, имеют разнообразный морфологический характер, клиническую картину, течение процесса, что обусловливает трудность дифференциальной диагностики и лечения [1, 2].

В области забрюшинного пространства, расположенной между задним листком брюшины, диафрагмой, мышцами спины, позвоночником и мышцами, выстилающими дно малого таза, локализованы поджелудочная железа, почки, надпочечники, мочеточники, часть двенадцатиперстной кишки и часть толстого кишечника с окружающей их клетчаткой [3].

Неорганные забрюшинные опухоли являются достаточно редкими и встречаются менее чем в 1% случаев среди всех новообразований человека. На основании гистогенетических особенностей неоплазий выделяют три группы новообразований забрюшинного пространства: мезодермальные, нейрогенные и происходящие из элементов эмбриональных тканей [3–7].

Мезодермальные опухоли происходят из жировой, мышечной, соединительной ткани, кровеносных или лимфатических сосудов. К нейрогенным опухолям относят происходящие из оболочек нервов, симпатических нервных ганглиев, клеток параганглиев и внеорганно расположенных участков ткани надпочечников. Забрюшинными опухолями из эмбриональных остатков являются тератомы и хордомы [3].

Неорганные забрюшинные опухоли не имеют патогномоничных признаков и проявляются обычно симптомами поражения нервных стволов и сосудов различных органов, вовлекаемых в процесс вторично. Большое разнообразие клинических признаков заболевания объясняется тем, что данные опухоли могут располагаться в забрюшинном пространстве от диафрагмы до малого таза. Именно локализация и размер новообразования обусловливают характер тех или иных симптомов [1, 2].

Основным и единственным радикальным методом лечения забрюшинных неорганных опухолей является хирургическое лечение [1, 2].

Клиническое наблюдение

В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации для рассмотрения в рамках телемедицинской консультации были направлены документы пациентки 15 лет, предъявляющей жалобы на боль в нижних отделах живота. Вышеуказанные жалобы беспокоили девочку-подростка в течение 1 года. Болевые ощущения не имели четкой периодичности (от 1–3 раз в месяц до 1 эпизода в течение 3 месяцев) и связи с менструальным циклом. Боль была локализована в левой подвздошной области без четкой иррадиации, носила характер ноющей, распирающей и длилась от 10 минут до нескольких дней. Однократный прием нестероидных противовоспалительных препаратов оказывал положительный эффект в виде полного (длительностью до 1 месяца) или частичного (длительностью до 6 ч) купирования боли.

Из анамнеза пациентки известно, что девочка росла и развивалась согласно возрасту, не имела хронических заболеваний и никогда не подвергалась оперативным вмешательствам. Менструации с менархе в возрасте 11 лет регулярные и умеренные по объему кровопотери, сопровождаются средней интенсивности болевыми ощущениями внизу живота в течение 1–2-го дня менструального цикла.

Общеклиническое обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) по месту жительства не выявило отклонений от референсных значений. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря не выявило патологии, тогда как при УЗИ органов малого таза определены эхо-признаки образования в проекции левого яичника размерами 38×32 мм, которое по своим характеристикам было схоже с эндометриоидной кистой. Ультразвуковая картина через 1 месяц от первоначального исследования указывала на необходимость дифференциальной диагностики между эндометриоидной и параовариальной кистой. В области средней трети влагалища в проекции задней стенки

и слева определялось образование округлой формы с четкими ровными контурами, тонкой капсулой, эхогенным содержимым, размерами 35×30×33 мм, объемом 18,4 см³ (рис. 1). Цветовое допплеровское картирование (ЦДК) было неинформативно из-за затрудненной визуализации образования.

Для уточняющего обследования пациентка была госпитализирована в областную детскую клиническую больницу по месту жительства. По данным осмотра рост девочки 153 см, масса тела 40 кг, формула полового развития по Таннеру B5 P5. Наружные половые органы развиты правильно по женскому типу. Уретра и бартолиновы железы не изменены. Гимен кольцевидный. Вульва, слизистая нижней трети влагалища чистая, розовая. Выделения умеренные. При диагностической вагиноскопии определялось пролабирование левой верхнебоковой стенки влагалища за счет образования, по-видимому, связанного со стенкой влагалища, подвижного, с четким контуром, диаметром около 3 см. Влагалищная порция шейки матки без явлений эктопии, чистая, бледно-розовая. Выделения из цервикального канала слизистые, умеренные, без запаха. При ректо-абдоминальном исследовании пальпаторных изменений матки и придатков не обнаружено.

Анализ крови на онкомаркеры (бета-хорионический гонадотропин, раковый эмбриональный антиген, CA125, CA19-9, HE4, альфа-фетопротеин, ингибин B) – в пределах референсных значений.

С предварительным диагнозом образования в проекции задней стенки влагалища (параовариальная киста? эндометриоидная киста?) пациентка была направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза с контрастированием. На серии МР-томограмм: матка расположена в типичном месте, с четкими контурами, нормальной конфигурации, миометрий однородной интенсивности, полость матки не расширена. Яичники расположены обычно, левый 31×20×22 мм, правый 26×17×20 мм, структура не изменена, строение фолликулярное. В полости малого таза вдоль левой латеральной стенки влагалища определяется дополнительное образование с четкими контурами, овальной формы. Структура образования однородная, жидкостная, сигнал повышен, размеры 46×29×34 мм, перифокальные мягкие ткани с сохраненным сигналом. После внутривенного контрастирования сигнал образования малого таза – без повышения интенсивности. Заключение: МРТ-картина кистозного объемного образования малого таза (вероятно, киста Гартнерова хода) (рис. 2).

Во 2-е гинекологическое отделение (детей и подростков) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» пациентка была госпитализирована с предварительным диагнозом «киста Гартнерова хода». При осмотре на момент госпитализации: живот мягкий, симптомы раздражения брюшины отрицательные, при глубокой пальпации живота определяется умеренная болезненность в левой подвздошной области. Данные осмотра на гинекологическом кресле: наружные половые органы сформированы соответственно возрасту и полу, оволосение по женскому типу, клитор не увеличен, уретра расположена типично, гимен кольцевидный, отмечается минимальное пролабирование левой верхнебоковой стенки влагалища за счет прилежащего к стенке влагалища подвижного и резко болезненного образования. Выделения из половых путей слизистые, скудные. При ректальном осмотре: определяется образование овоидной формы размером около 3 см, расположенное на высоте 6 см от ануса в глубине мягких тканей, прилежащее к левой боковой стенке влагалища, смещаемое и резко болезненное при достижении нижнего полюса образования. Создается впечатление об отсутствии связи данного образования со стенкой влагалища, кишечником и окружающими тканями. Тело матки нормальных размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки матки не увеличены, подвижные, без боли при пальпации. Область выхода тазовых нервов безболезненна.

Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов малого таза (Нижегородская областная детская больница)

Рис. 2. МРТ-исследование органов малого таза (Нижегородская областная детская больница)

Проведена диагностическая жидкостная вагиноскопия: слизистая влагалища складчатая, физиологической окраски, шейка матки по центральной оси, несколько увеличена, цервикальный канал щелевидный, вокруг наружного отверстия цервикального канала – зона эктопии с участком гиперплазированного цилиндрического эпителия на 19 ч условного циферблата. Из цервикального канала кровяные умеренные выделения. Своды влагалища свободные. Левая стенка влагалища выбухает в виде «отечной» складки слизистой. Свищевые отверстия, нарушение целостности стенок влагалища или инородные тела влагалища не выявлены.

Согласно данным дополнительного обследования, УЗИ мочевыделительной системы, – без патологии. Клинический, биохимический анализы крови, С-реактивный белок, общий анализ мочи, данные микроскопии гинекологического мазка – в пределах референсных значений.

Данные осмотра и вагиноскопии лишь частично соответствовали тем клиническим признакам, которые характерны для кисты Гартнерова хода – доброкачественного эмбрионального образования, чаще всего одностороннего, расположенного либо в широкой связке вдоль боковой стенки матки, либо спускающегося во влагалище по его передне-боковой стенке [7]. В большинстве случаев киста Гартнерова хода имеет небольшие размеры (до 2 см) и клинически проявляется эластичным гладкостенным образованием во влагалище, иногда выступающим за границу гимена при натуживании [8]. У пациентки же образование имело большие размеры, было подвижным и резко болезненным при пальпации. К тому же при проведении вагиноскопии не выявлено значимого пролабирования боковой стенки влагалища.

Дифференциальная диагностика кисты Гартнерова хода проводится с кистой бартолиновой железы, пролапсом матки, цисто-, ректо-, энтероцеле, дивертикулом уретры, злокачественными новообразованиями. [7] Однако данные осмотра и уровни онкомаркеров в крови не соответствовали этим диагнозам.

Следует отметить, что в ситуации нагноения кисты Гартнерова хода пациентка может отмечать боль «пульсирующего характера», а при пальцевом исследовании влагалища область расположения кисты становится резко болезненной, однако это состояние обычно сопровождается клиническими и лабораторными признаками воспалительного процесса [7, 8], которые не были выявлены у нашей пациентки.

По данным УЗИ органов малого таза: слева от влагалища определяется изоэхогенное однородное образование без дополнительных акустических эффектов, размерами 43×33×41 мм, аваскулярное при ЦДК. Достоверно связь со стенкой влагалища не определяется. Вены малого таза множественные, расширены до 3–4 мм. Свободная жидкость: небольшое количество. Заключение: Ультразвуковая картина 1-й фазы цикла. Образование малого таза (нельзя исключить крестцово-копчиковую тератому) (рис. 3).

Выявляемое при эхографическом исследовании округлой формы объемное образование солидного строения (изоэхогенное без акустических эффектов и признаков кровотока, что характерно для жировой ткани), интактное по отношению к органам брюшной полости и органам малого таза, наиболее соответствовало по своим характеристикам тератоме крестцово-копчиковой области. Однако при пересмотре выполненного по месту жительства исследования характеристики содержимого образования были расценены как жидкостной компонент. Таким образом, на основании полученных результатов обследования выставлен предварительный диагноз объемного забрюшинного образования неуточненной этиологии и принято решение о проведении пункции данного образования с решением вопроса об окончательном объеме операции интраоперационно.

В асептических условиях на первом этапе была произведена пункция образования, жидкостной компонент отсутствовал, однако получена жировая ткань, что свидетельствовало в пользу тератомы

Рис. 3. Ультразвуковое исследование органов малого таза (ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, Москва)

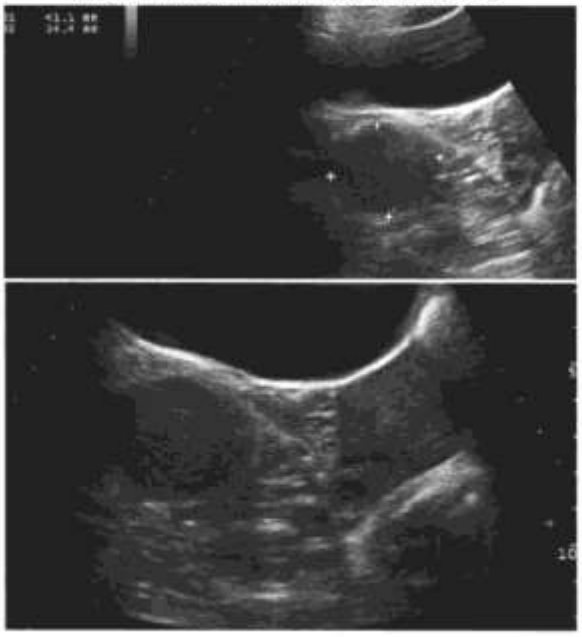


Рис. 4. Вид забрюшинного образования при проведении оперативного лечения

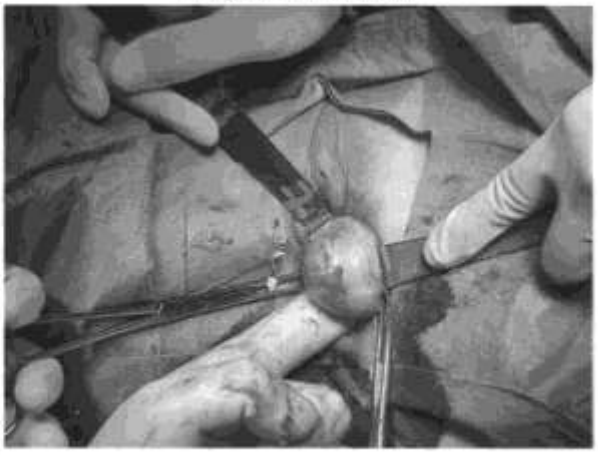
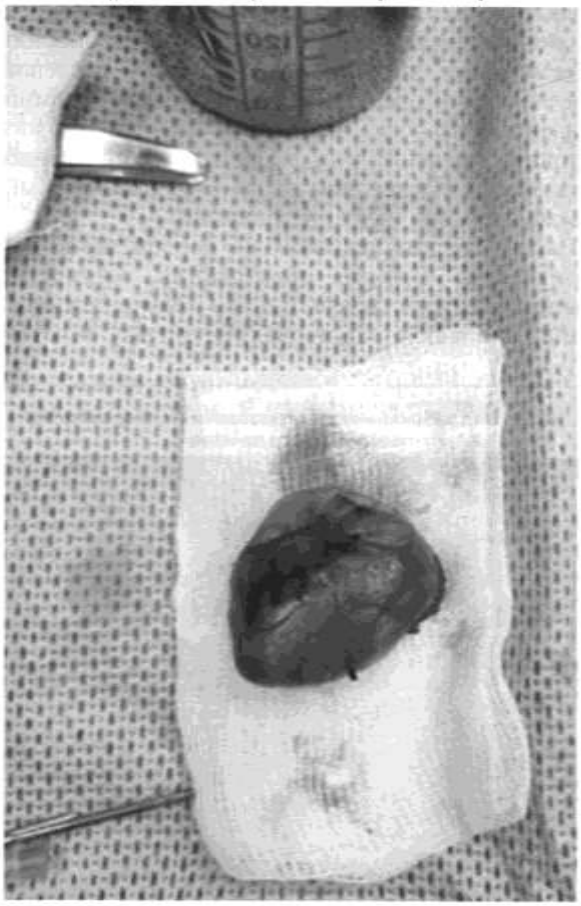


Рис. 5. Этап оперативного лечения (забрюшинное образование удалено)

Рис. 6. Макропрепарат (удаленное забрюшинное образование)



забрюшинного пространства. В проекции лобково-копчиковой мышцы слева произведен продольный разрез. В ишиоректальном пространстве обнаружено округлое солидное образование диаметром 6 см, капсула которого интимно подпаяна к мышцам влагалища и мышце, поднимающей задний проход, вплотную прилегающее к верхней ветви лобковой кости (рис. 4). Тупым и острым путем выполнена энуклеация образования (рис. 5, 6). Точечный гемостаз монополярным электрокоагулятором. Ложе дренировано и ушито послойно отдельными викриловыми швами. Края кожной раны сопоставлены отдельными монокриловыми швами.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка выписана под наблюдение гинекологом по месту жительства.

Микроскопическое описание: Кистозная полость, содержащая элементы кожи и ее придатков (рис. 7).

Гистологическое заключение: Присланное образование представляет собой монодермальную зрелую тератому (рис. 8).

Рис. 7. Макропрепарат на разрезе (удаленное забрюшинное образование)

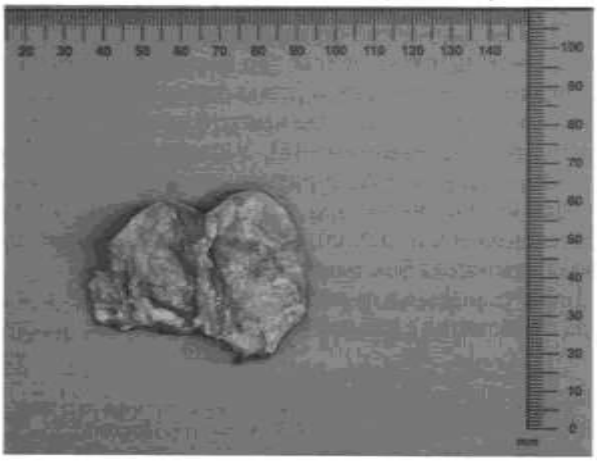
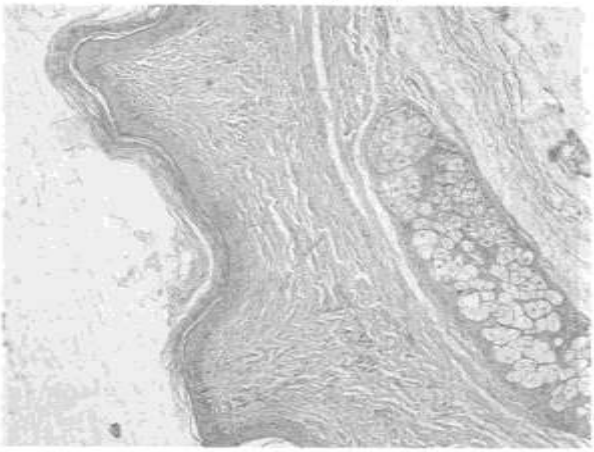


Рис. 8. Микроскопическое изображение гистологического препарата удаленного образования забрюшинного пространства (×100)



Обсуждение

Зрелые тератомы – это образования, стоящие на стыке между пороком развития и опухолью. Тератомы относятся к новообразованиям, развивающимся из примордиальных (первичных) герминогенных (зародышевых) клеток, и включены в классификацию герминогенно-клеточных опухолей. Мультипотентные герминогенные клетки являются источником развития тканей эмбриона и его гонад, поэтому в структуре тератом имеются участки, происходящие из всех 3 зародышевых листков (эндодермы, мезодермы, эктодермы) [10, 11].

Тератомы у девочек, как и другие герминогенные опухоли, могут первично локализоваться в яичниках, а также располагаться экстрагонадно в связи с задержкой герминогенного эпителия на пути миграции последнего из стенки желточного мешка к месту закладки гонад на 4–5-й неделе эмбрионального развития. Экстрагонадные герминогенно-клеточные опухоли локализуются в зоне, где нахождение подобных тканей нетипично с точки зрения анатомической нормы, чаще располагаются в зоне срединной линии тела, что является отражением пути миграции зародышевых клеток в процессе эмбриогенеза [12].

Наиболее частая локализация тератом – крестцово-копчиковая область и яичники (51–60%); на забрюшинное пространство может приходиться до 11% [13]. Тератомы забрюшинного пространства составляют до 10–11% всех первичных опухолей данной локализации [4–6]. Некоторые авторы указывают на левостороннее преобладание локализации забрюшинных тератом и расположение их ближе к диафрагме, чем к тазовой области, с указанием, что от 10 до 25% их имеют злокачественный (незрелый) характер [6, 9].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение отражает сложность дифференциальной диагностики забрюшинных образований с локализацией в полости малого таза у девочек-подростков. Особенности анатомии забрюшинного пространства и зачастую выраженный спаечный процесс обуславливают техническую сложность оперативного лечения.

Литература/References

1. *Курзанцева О.М., Медведева Н.Л., Морозова Н.А.* Современная лучевая диагностика, тактика ведения неорганных забрюшинных опухолей. SonoAce Ultrasound. 2020; 32: 63-74. [Kurazantseva O.M., Medvedeva N.L., Morozova N.A. Modern radiodiagnosis, management of non-organ retroperitoneal tumors. SonoAce Ultrasound. 2020; 32: 63-74 (in Russian)].
2. *Чупрынин В.Д., Попов Ю.В., Хилькевич Е.Г., Мельников М.В., Коган Е.А., Демура Т.А., Аскольская С.И., Вередченко А.В., Кулабухова Е.А., Гус А.И.* Забрюшинные опухоли малого таза. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 101-4. [Chuprynin V.D., Popov Yu.V., Khilkevich E.G., Melnikov M.V., Kogan E.A., Demura T.A., Askolskaya S.I., Veredchenko A.V., Kulabukhova E.A., Gus A.I. Retroperitoneal tumors of the small pelvis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 101-4. (in Russian)].
3. https://nmicr.ru/meditsina/onkologicheskie-zabolevaniya-i-programmy-lecheniya-raka/programma-protiv-raka-zheludochno-kishechnogo-trakta/zabryushinnyye-opukholi/ [https://nmicr.ru/meditsina/onkologicheskie-zabolevaniya-i-programmy-lecheniya-raka/programma-protiv-raka-zheludochno-kishechnogo-trakta/zabryushinnyye-opukholi/ (in Russian)].
4. *Бабаян Л.А.* Неорганные забрюшинные опухоли. В кн.: Избранные лекции по клинической эндокринологии. М.; 2000: 420-36. [Babayan L.A. Non-organ retroperitoneal tumors. In: Selected Lectures in Clinical Endocrinology. Moscow; 2020: 420-36. (in Russian)].
5. *Гилязутдинов Р.Ш., Хасанов И.Р., Сафин В.Н.* Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи. М.: Практическая медицина; 2010. 204 с. [Gilyazutdinov R.Sh., Hasanov I.R., Safin V.N. Malignant soft tissue tumors and skin melanoma. Moscow: Practical medicine; 2010: 204 p. (in Russian)].
6. *Полухина Р.И., Глазун Н.И.* Ультразвуковая диагностика ретроперитонеального фиброза. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016; 5: 6-16. [Poluhina R.I., Glazun N.I. Ultrasound diagnosis of retroperitoneal fibrosis. Ultrasound and functional diagnostics. 2016; (5): 6-16. (in Russian)].
7. *Cope A.G., Laughlin-Tommaso S.K., Famuyide A.O., Gebhart J.B., Hopkins M.R., Breitkopf D.M.* Clinical manifestations and outcomes in surgically managed gartner duct cysts. J. Minim. Invasive Gynecol. 2017; 24(3): 473-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.01.003.
8. *Klappan A., Ackermann F., Promm M., Rösch W., Seelbach-Göbel B., Fill Malfertheiner S.* Gartner's duct cysts–an interdisciplinary management is needed. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018; 78(10): 164. https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1671247.
9. *Степанова А.П.* Комплексная ультразвуковая диагностика неорганных забрюшинных образований. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014; 2: 19-32. [Stepanova A.P. Complex ultrasound diagnostics of non-organ retroperitoneal tumors. Ultrasound and functional diagnostics. 2014; 2: 19-32. (in Russian)].
10. *Имянитов Е.Н.* Эпидемиология и биология герминогенных опухолей. Практическая онкология. 2006; 7(1): 1-5. [Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of germinogenic tumors. Practical Oncology. 2006; 7(1): 1-5 (in Russian)].
11. *Щеголев А.И., Подгорнова М.Н., Дубова Е.А., Павлов К.А., Кучеров Ю.И.* Клинико-морфологическая характеристика крестцово-копчиковых тератом у новорожденных. Акушерство и гинекология. 2011; 1: 42-6. [Shchegolev A.I., Podgornova M.N., Dubova E.A., Pavlov K.A., Kucherov Yu.I. Clinical and morphological characteristics of sacrococcygeal teratomas in newborns. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2011; 1: 42-6 (in Russian)].
12. *Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Голицына Ю.С., Уварова Е.В., Журба А.Ю., Куземин А.А., Асатурова А.В., Зайцев Н.В., Кометова В.В., Луньков С.С.* Тератомы яичников у девочек с позиции хирурга. Гинекология. 2017; 19(3): 68-72. [Buralkina N.A., Chuprynin V.D., Golitsina Yu.S. et al. Teratomas of the ovaries in girls from the position of a surgeon. Gynecology. 2017; 19(3): 68-72 (in Russian)].
13. *Каплунов С.В., Иващенко И.В., Сингур Г.Л.* Внеорганная забрюшинная зрелая тератома у ребенка 12 лет. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6(2): 68-71. [Kaplunov S.V., Ivashchenko I.V., Snigur G.L. Extraorgan retroperitoneal mature teratoma in a 12-year-old child. Russian journal of pediatric oncology and hematology. 2019; 6(2): 68-71 (in Russian)].

Поступила 12.10.2022
Принята в печать 12.01.2023
Received 12.10.2022
Accepted 12.01.2023

Сведения об авторах:
Сальникова Ирина Александровна, к.м.н., н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-85-09, i_salnikova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6997-643X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хабас Григорий Николаевич, к.м.н., руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, g_khabas@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5011-9152, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Уварова Елена Витальевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением (гинекологии детского и юношеского возраста), 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), elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Мамедова Фатима Шапиевна, к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики отдела неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; ассистент кафедры лучевой диагностики детского возраста, РМАНПО, f_mamedova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1136-7222, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шешко Полина Леонидовна, врач-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, p_sheshko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-3905-8026, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хащенко Елена Петровна, к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 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.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Александровна Сальникова, i_salnikova@oparina4.ru

Authors' information:
Irina A. Salnikova, PhD, Researcher at the 2nd Gynecological Department (Gynecology of Pediatric and Adolescents), Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-85-09, i_salnikova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6997-643X, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Grigory N. Khabas, PhD, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, g_khabas@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-5011-9152, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Elena V. Uvarova, Corresponding Member of the RAS, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the 2nd Gynecological Department (Gynecology of Pediatric and Adolescents), 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 (Sechenov University), elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Fatima Sh. Mamedova, PhD, Physician at the Department of Ultrasound Diagnostics of the Department of Neonatology and Pediatrics, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; assistant at the Department of Radiation Diagnostics of Pediatric Age, RMACPE, Ministry of Health of Russia, f_mamedova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-1136-7222, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Polina L. Sheshko, gynecologist at the Department of Innovative Oncology and Gynecology, Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, p_sheshko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0003-3905-8026, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Elena P. Khashchenko, PhD, Senior Researcher at the 2nd Gynecological Department (Gynecology of Pediatric and Adolescents), Academician V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Aleksandra V. Asaturova, Dr. Med. Sci., Head of the 1st Pathological Anatomical 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, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Corresponding author: Irina A. Salnikova, i_salnikova@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

ДляЖенс®

С ЗАБОТОЙ О СЕБЕ!

ДЛЯ КАЖДОЙ ЖЕНЩИНЫ СВОЙ ВЫБОР!

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности
- привычный и угрожающий аборт

- эндометриоз

ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ

- сухость влагалища, диспареуния
- вазомоторные симптомы

Реклама.

Адрес завода: ООО «Фармасинтез-Тюмень» 625059, Россия, г. Тюмень, 7 км. Велижанского Тракта, д. 2. Тел.: +7 (3452) 550-145, 694-510, info-pst@pharmasyntez.com

Официальный дистрибьютор: ООО «Примафарм» 123182, Россия, г. Москва, ул. Авиационная, д. 77, корп. 2, эт. 4. Тел.: +7 (495) 136-42-90, info@primapharm.ru